



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ketoconazolum we wskazaniu choroba Cushinga; zespół Cushinga

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: AOTMiT-OT-434-53/2015

Data ukończenia: 20 stycznia 2016 r.

Wykaz skrótów

- AACE** - The American Association of Clinical Endocrinologists;
- ACE** - American College of Endocrinology;
- ACEI** - ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitors, inhibitory konwertazy angiotensyny
- ACTH** - ang. adrenocorticotropic hormone, hormon adrenokortykotropowy
- AE** – ang. *adverse events*, zdarzenia niepożądane
- Agencja, AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
- AIDS** - ang. Acquired Immunodeficiency Syndrome, Zespół nabytego niedoboru odporności
- AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
- CHMP** - Committee for Medicinal Products for Human Use
- ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego
- CRH** – ang. corticotropin-releasing hormone, hormon uwalniający kortykotropinę
- EKG** - elektrokardiografia
- EMA** – European Medicines Agency
- ESE** - European Society of Endocrinology;
- FDA** – U. S. Food and Drug Administration
- FSH** - ang. follicle-stimulating hormone, hormon folikulotropowy
- FT4** – ang. free T4, frakcja wolna T4
- GIN** - Guidelines International Network;
- GIP** - ang. glucose-dependent insulinotropic peptide, glukozozależny peptyd insulinotropowy, żołądkowy peptyd hamujący
- GKS** - glikokortykosteroidy
- GnRH** - ang. gonadotropin-releasing hormone, gonadoliberyna
- hCG** – ang. human chorionic gonadotropin, ludzka gonadotropina kosmówkowa
- Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
- Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
- LH** - ang. luteinizing hormone, hormon luteinizujący.
- MR** – ang. magnetic resonance, rezonans magnetyczny
- NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia
- NGC** - National Guideline Clearinghouse;
- NICE** – National Institute for Health and Care Excellence
- OIOM** – oddział intensywnej opieki medycznej
- PSUR** - periodic safety update reports
- PTE** - Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne;
- RCT** – ang. *randomized controlled trial*, badanie randomizowane z grupą konterolną
- SIGN** - Scottish Intercollegiate Guidelines Network;
- T3** - trójiodotyreoniny
- T4** - tyroksyna
- Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
- TRH** - ang. thyrotropin-releasing hormone, hormon uwalniający tyreotropinę
- TSH** - ang. thyroid-stimulating hormone; hormon tyreotropowy
- TSS** – ang. transsphenoidal surgery, operacja przezklinowa
- URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- Ustawa o refundacji** - ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)
- Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej** - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)
- Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Problem zdrowotny.....	5
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	8
3.1. Interwencja oceniana	8
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	10
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	11
4.1. Rekomendacje kliniczne	11
5. Wskazanie dowodów naukowych	13
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	13
5.1.1. Metodologia analizy klinicznej	13
5.1.2. Wyniki analizy klinicznej	14
5.2. Bezpieczeństwo stosowania	17
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	22
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	22
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	22
7. Podsumowanie	22
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	22
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	24
8. Załączniki	26
8.1. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych	26
8.2. Strategie wyszukiwania publikacji	26
9. Piśmiennictwo	27

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2015-12-29
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancje czynną: ketoconazolum we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną ketoconazolum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1 Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną ketoconazolum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy o refundacji - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Ketoconazole Hasco, tabl., 200 mg	10 szt.	5909991045418	PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ „HASCO-LEK” S.A., 51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242E

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do przedmiotowego zlecenia (pismo PLA.4600.512.2015.2.ISU), ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
22.	Ketoconazolum	doustna	choroba Cushinga; zespół Cushinga

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancje czynne, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: E24.0 - zespół Cushinga

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

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

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

[Źródło: Zgliczyński 2011]

Epidemiologia

Choroba Cushinga jest najczęstszą przyczyną endogennej hiperkortyzolemii i odpowiada za 70% przypadków zespołu Cushinga. Jej częstość występowania w populacji europejskiej szacuje się na 30/młn, a roczna zapadalność na 2-3/młn lub 1-10/młn. Szczyt zachorowań przypada na 20-30 r.ż. kobiety chorują 4-8 krotnie częściej od mężczyzn.

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

U dzieci choroba Cushinga występuje rzadko, do 10 r.ż. sporadycznie (stanowi w tej grupie najrzadszą przyczynę hiperkortyzolemii).

Choroba Cushinga stanowi 1/3 wszystkich przyczyn endogennej hiperkortyzolemii w okresie ciąży.

W ostatnim czasie wraz z postępami diagnostyki wzrasta rozpoznawalność choroby Cushinga

[Źródła: Zgliczyński 2011, Szczeklik 2012]

Etiologia i patogeneza

Najczęstszą przyczyną (~90%) choroby Cushinga jest mikrogruczolak przysadki, w 50% przypadków o średnicy <5 mm. Makrogruczolaki (>10 mm), które mogą prowadzić do zniszczenia siodła tureckiego, należą do rzadkości. W pojedynczych przypadkach stwierdza się rozrost komórek kortykotropowych, który może wskazywać na nadmierne pobudzenie przysadki przez CRH.

Nadmierne wydzielanie ACTH wywołuje przerost warstwy pasmowatej i siatkowatej kory nadnerczy oraz odpowiada za wzmożone wytwarzanie kortyzolu i w mniejszym stopniu androgenów, co prowadzi do rozwoju charakterystycznych objawów zespołu Cushinga.

W 75% przypadków choroby Cushinga stwierdza się też zaburzenia czynności gonad, gdyż hiperkortyzolemia hamuje wydzielanie gonadotropin, a towarzyszący hiperandrogenizm u kobiet przyczynia się również do zaburzeń miesiączkowania, wzmożonego łojotoku, zmian trądzikowych i hirsutyzmu. Objawy te, występujące łącznie z zespołem metabolicznym, mogą przypominać zespół wielotorbielowatych jajników. Mężczyźni skarżą się na zaburzenia libido, zaburzenia wzrodu i niepłodność.

Hiperkortyzolemia hamuje również czynność tarczycy, zmniejszając wydzielanie tyreoliberyny (TRH) i tyreotropiny (TSH), oraz konwersję tyroksyny (T4) do trójiodotyroniny (T3). Tak więc w celu monitorowania czynności tarczycy należy oznaczać frakcję wolną tyroksyny (FT4), a nie TSH.

[Źródło: Szczeklik 2012]

Klasyfikacja

Klasyfikacja zespołu Cushinga ze względu na etiologię:

1. Endogenny zespół Cushinga: skutek nadmiernego wydzielania GKS przez nadnercza:

- zespół Cushinga niezależny od ACTH (pierwotna nadczynność nadnerczy):
 - a) autonomiczne guzy nadnerczy – zwykle pojedyncze, rzadziej mnogie gruczolaki; rak nadnercza. Guzy wywodzące się z warstwy pasmowatej wydzielają w nadmiarze wyłącznie kortyzol, pozostałe typy guzów (z warstwy siatkowatej lub mieszane) – także androgeny. Nadmiar kortyzolu tłumi wydzielanie CRH i ACTH → dochodzi do zaniku tkanki kory nadnerczy położonej poza torebką guza i drugiego nadnercza
 - b) rozrost makroguzkowy nadnerczy – przyczyną są ektopowe receptory w korze nadnerczy, reagujące na nietypowe bodźce stymulujące, najczęściej na żołądkowy peptyd hamujący (GIP), zwany obecnie glukozozależnym peptydem insulinotropowym, wydzielany poposiłkowo w przewodzie pokarmowym; inne czynniki stymulujące to katecholaminy, wazopresyna, TSH, LH, gonadotropina kosmówkowa (hCG), FSH, estrogeny w dużym stężeniu, PRL i interleukina 1
 - c) rozrost mikroguzkowy nadnerczy (pierwotny pigmentowany drobnoguzkowy rozrost [dysplazja] kory nadnerczy) – uwarunkowana genetycznie postać rodzinna (zespół Carneya, z występowaniem innych nieprawidłowości: śluzaków skóry, serca i gruczolów sutkowych, jasnobrązowych plam na skórze, guzów jąder, czasem innych zaburzeń endokrynych, np. akromegalii) i postać sporadyczna, w której mogą odgrywać rolę immunoglobuliny pobudzające rozrost kory nadnerczy. Podobnie jak w innych postaciach ACTH-niezależnych, tkanka nadnercza między guzkami może mieć charakter zanikowy.
- zespół Cushinga zależny od ACTH (wtórna nadczynność nadnerczy) – postać przysadkowa (nadmierne wytwarzanie ACTH przez przysadkę, czyli choroba Cushinga; najczęstsza przyczyna zespołu Cushinga), zespół ektopowego wydzielania ACTH przez guz o lokalizacji pozaprzysadkowej (znacznie rzadziej) lub zespół ektopowego wydzielania CRH (najrzadziej).

2. Egzogenny zespół Cushinga: spowodowany lekami glikokortykosteroidowymi stosowanymi w dawkach większych od fizjologicznych

[Źródło: Szczeklik 2012]

Klasyfikacja wg. kodów ICD-10

E24 zespół Cushinga

- E24.0 choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego
 - E24.01 nadmierne wytwarzanie ACTH pochodzenia przysadkowego
 - E24.02 nadmierne wytwarzanie hormonów kory nadnerczy, zależne od przysadki
- E24.1 zespół Nelsona
- E24.2 polekowy zespół Cushinga
 - E24.21 użyj dodatkowego kodu zewnętrznego (Rozdział XX) jeśli potrzebne jest określenie zastosowanego leku
- E24.3 zespół zależny od ektopowego wydzielania ACTH
- E24.4 zespół pseudo-Cushinga u alkoholików

- E24.8 zespół Cushinga, inny
- E24.9 zespół Cushinga, nieokreślony

Obraz kliniczny

Objawy choroby Cushinga są głównie związane z hiperkortyzolemią, a nie z obecnością guza śródsiodłowego, gdyż występujące zazwyczaj mikrogruczolaki przysadki nie wywołują objawów neurologicznych.

Objawy podmiotowe:

- osłabienie mięśniowe i zła tolerancja wysiłku fizycznego, duża podatność ścieńczącej skóry na urazy, z powstawaniem trudno gojących się owrzodzeń – spowodowane wzmożonym katabolizmem białek (do osłabienia mięśni przyczyniają się też niedobory potasu i fosforanów, wydalanych w nadmiarze z moczem);
- zwiększone pragnienie i wielomocz – skutek hiperglikemii (cukrzyca);
- nadmierny apetyt (główna przyczyna otyłości);
- ból i zawroty głowy – związane z nadciśnieniem tętniczym;
- chwiejność emocjonalna, skłonność do depresji, a niekiedy do euforii, pogorszenie pamięci, rzadko stany psychiatryczne, skłonności samobójcze;
- ból kostny wywołany patologicznymi złamaniami w przebiegu zaawansowanej osteoporozy – skutek nasilonego przez GKS katabolizmu macierzy kostnej, ujemnego bilansu wapnia w wyniku zmniejszenia jego wchłaniania w przewodzie pokarmowym i nasilonego wydalania z moczem; złamaniami patologicznym ulegają kości zawierające głównie tkankę kostną bełeczkowatą, czyli trzony kręgów, żebra oraz kości łonowe i kulszowe;
- skłonność do zakażeń, zwłaszcza oportunistycznych (np. grzybiczych), często o ciężkim przebiegu – skutek obniżenia odporności komórkowej i humoralnej;
- osłabienie potencji u mężczyzn, a u kobiet skąpe miesiączki albo wtórny brak miesiączki – w następstwie hamowania wydzielania gonadoliberyny (GnRH) i gonadotropin (hormonu luteinizującego [LH] i hormonu folikulotropowego [FSH]), ze stłumieniem czynności hormonalnej gruczołów płciowych, spadkiem wydzielania testosteronu, estrogenów oraz brakiem owulacji;
- objawy wtórnej niedoczynności tarczycy – skutek zahamowania wydzielania TRH i TSH;
- zaburzenia widzenia – spowodowane jaskrą lub zaćmą (głównie u chorych z predyspozycją genetyczną);
- objawy choroby niedokrwiennej serca – rozwijającej się wskutek dyslipidemii androgennej i nadciśnienia tętniczego;
- objawy choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, zwłaszcza u osób przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Objawy przedmiotowe:

- otyłość typu centralnego, z otłuszczeniem tułowia i karku, z poduszczkami tłuszczowymi w dołkach nadobojczykowych i ze szczupłymi kończynami; twarz zaokrąglona („księżycowata”), często zaczerwieniona (skutek nadkrwistości i ścieńczenia skóry);
- szerokie, czerwone lub czerwono-sine rozstępy (striae) na skórze brzucha, bioder, sutków, ud, a u osób młodych także wokół dołów pachowych i łokciowych – skutek pęknięcia włókien sprężystych; należy różnicować z wąskimi, różowymi, często licznymi rozstępami skóry, które powstają u osób młodych w czasie szybkiego przybierania na wadze, bez związku z hiperkortyzolemią;
- ścieńczenie skóry;
- łatwo powstające wylewy krwawe do skóry, niekiedy samoistne wybroczyny – skutek nadmiernej kruchości ścian naczyń krwionośnych;
- zanik mięśni kończyn tułowia;
- nadciśnienie tętnicze (70-80% przypadków zespołu Cushinga, przeważnie łagodne lub umiarkowane)

[Źródła: Szczeklik 2012, Zgliczyński 2011]

Leczenie

Leczenie operacyjne

Postępowaniem z wyboru jest operacyjne, selektywne usunięcie gruczolaka przysadki z dojścia przez zatokę klinową. Niewykazanie gruczolaka w badaniu MR przysadki nie wyklucza leczenia operacyjnego.

Leczenie farmakologiczne

Ze względu na zwiększone ryzyko powikłań związanych z hiperkortyzolemią, chorego należy przygotować do zabiegu, stosując inhibitory steroidogenezy nadnerczowej: ketokonazol (0,4-0,8 rzadko 1,2 g/d), aminoglutetimid (0,75-2 g/d), metyrapon (0,75-2 g/d), lub mitotan (1,5-4 g/d). Prowadzi to do zmniejszenia kruchości naczyń i ograniczenia krwawienia śródoperacyjnego, zmniejsza częstość zakażeń i powikłań zakrzepowo-zatorowych, ułatwia leczenie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego.

Leczenie powikłań

W leczeniu nadciśnienia tętniczego w przebiegu choroby Cushinga za leki z wyboru uważa się diuretyki tiazydowe, ACEI i blokery kanału wapniowego. Po skutecznym leczeniu przyczynowym choroby Cushinga nadciśnienie tętnicze zwykle ustępuje albo maleje. Odpowiedniego leczenia wymagają także pozostałe powikłania choroby Cushinga, takie jak zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej, osteoporoza oraz zaburzenia psychiczne. Interwencja oceniana i komparatory.

[Źródła: Szczeklik 2012, Zgliczyński 2011]

Przebieg naturalny i rokowania

Umieralność osób z chorobą Cushinga jest 4-krotnie większa niż w populacji ogólnej. Połowa nieleczonych umiera z powodu powikłań hiperkortyzolemii w ciągu 5 lat trwania choroby. Rokowanie, co do wyleczenia jest dobre, gdyż skuteczność leczenia operacyjnego w wiodących ośrodkach neurochirurgicznych przekracza 90%, jednak na dalsze rokowania wpływa poziom zaawansowania powikłań hiperkortyzolemii – wczesne rozpoznanie i skuteczne leczenie może spowodować ustąpienie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Osoby wyleczone z choroby Cushinga wymagają dalszego nadzoru, gdyż u 20% dochodzi do nawrotu choroby.

[Źródło: Szczeklik 2012]

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	<ul style="list-style-type: none"> Ketoconazole Hasco, tabl., 200 mg, 10 szt., kod EAN: 5909991045418
Substancja czynna	Ketoconazolum
Droga podania	Podanie doustne
Kod ATC	J02AB02
Mechanizm działania	<p>Ketokonazol jest inhibitorem steroidogenezy. Jest to pochodna imidazolu, która jest silnym inhibitorem syntezy kortyzolu dzięki zdolności hamowania aktywności kilku enzymów cytochromu P450 w nadnerczach. Ketokonazol jest przede wszystkim inhibitorem 17α-hydroksylazy, jednak również hamuje etapy 11-hydroksylacji, a w większych dawkach także aktywność enzymu odcinającego łańcuchy boczne cholesterolu. Z tego powodu ketokonazol jest inhibitorem syntezy kortyzolu i aldosteronu. Ketokonazol jest również silnym inhibitorem syntezy androgenów, w wyniku hamowania aktywności liazy C17-20 w nadnerczach oraz komórkach Leydiga.</p> <p>Oprócz blokującego działania na nadnercza, ketokonazol może również wywierać bezpośredni wpływ na kortykotropowe komórki nowotworowe u pacjentów z zespołem Cushinga.</p>

[Źródło: ChPL Ketoconazole Hasco]

Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Ketoconazole Hasco (ketoconazolum) stosuje się w następujących wskazaniach:

„Z powodu ryzyka ciężkiego uszkodzenia wątroby, ketokonazol w tabletkach należy stosować wyłącznie w sytuacjach, gdy oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają potencjalne ryzyko. Przed zastosowaniem ketokonazolu należy rozważyć możliwość zastosowania innego leczenia przeciugrzybiczego. Wskazaniami do stosowania są:

- Zakażenia skóry, włosów i paznokci wywołane przez dermatofity oraz zapalenia mieszków włosowych wywołane przez *Malassezia* (poprzednia nazwa *Pityrosporum*), jeżeli leczenie miejscowe jest niemożliwe z powodu usytuowania miejsca zakażenia, albo, jeśli leczenie miejscowe jest niewystarczające. Ketokonazol jest wskazany u pacjentów, u których nie można zastosować flukonazolu, terbinafiny ani itraconazolu lub u których stosowanie tych substancji jest nieskuteczne,
- Przewlekłe zakażenia drożdżakowe skóry i błon śluzowych, pochwy, jamy ustnej i gardła, przewodu pokarmowego, które nie mogą być leczone miejscowo z powodu lokalizacji, rozległości lub głębokości penetracji w skórze. Ketokonazol jest wskazany u pacjentów, u których nie można zastosować flukonazolu, ani itraconazolu lub u których stosowanie tych substancji jest nieskuteczne.”

Ketokonazolum, produkt leczniczy Ketoconazole Hasco, został zarejestrowany w procedurze krajowej w dniu 20.04.2004 r. (pozwolenie nr 10454)

[źródło: ChPL Ketokonazole Hasco]

Uwaga Agencji

Od grudnia 1980 r. ketokonazol został dopuszczony do obrotu w ponad 20 państwach Uni Europejskiej we wskazaniu leczenie infekcji grzybiczych, a w lipcu 2013 r. wycofany w następstwie Artykułu 31. Głównym powodem wycofania ocenianej interwencji była negatywna opinia CHMP wskazująca na przewagę ryzyka uszkodzenia wątroby nad korzyścią wynikającą z leczenia infekcji grzybiczych. W dniu 25.09.2014 Komitet CMPH (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) w ramach procedury rejestracyjnej EMA wydał pozytywną opinię w sprawie przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu leczniczego Ketoconazole HRA (Laboratoire HRA Pharma, pozwolenie nr EU/1/14/965) we wskazaniu: „leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat”. Na dzień ukończenia niniejszego opracowania produkt leczniczy Ketoconazole HRA nie otrzymał jeszcze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce.

[źródła: ChPL Ketoconazole HRA, <http://www.ema.europa.eu>]

Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości

Zakres wskazań poza-rejestracyjnych (obecnym zleceniu)	2014			
	Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu			
	Nr opinii	Data opinii	Treść (meritum) opinii	Uzasadnienie opinii
choroba Cushinga; zespół Cushinga	33/2014	28.01.2014	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: diazepam we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL – drgawki inne niż określone w CHPL, ketokonazol we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL – choroba Cushinga i zespół Cushinga, fenoksymetylopenicylina we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL – zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku – profilaktyka, zakażenia u pacjentów z zaburzeniami odporności –profilaktyka, zakażenia u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego – profilaktyka, walgancyklowir zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub	Za zasadnością stosowania w.w. produktów leczniczych w podanych wskazaniach przemawiają dowody naukowe zawarte w przeglądach systematycznych, wytyczne i rekomendacje międzynarodowych i polskich organizacji medycznych i towarzystw naukowych oraz wieloletnia praktyka kliniczna.

			szpiku – leczenie i zakażenie wirusem Epsteina i Barr po transplantacji narządu lub szpiku – leczenie.
--	--	--	--

Opinia eksperta klinicznego:

1. Opinia Konsultanta Krajowego ds. endokrynologii, prof. dr hab. Andrzeja Lewińskiego, otrzymana przez AOTMiT dnia 19.01.2016 r.:

„Hiperkortyzolizm, szczególnie endogenny, związany jest ze wzrostem śmiertelności. Dlatego celem leczenia jest zmniejszenie wydzielania glikokortykosteroidów. Leczenie przyczynowe obejmuje chirurgiczne wycięcie guza, tkanki, narządu produkującego w nadmiarze hormony przyczyniające się do zwiększonego wytwarzania kortyzolu w nadnerczach (np. ACTH, CRH) bądź samego kortyzolu, ewentualnie radioterapia prowadząca do destrukcji źródła produkcji nadmiaru hormonów. Leczenie farmakologiczne wykorzystywane jest w przygotowaniu chorego do operacji, jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego bądź jako leczenie objawowe.

Lekiem relatywnie często stosowanym do tej pory w Polsce w leczeniu hiperkortyzolemii był ketokonazol, pochodna imidazolu, hamujący liczne enzymy steroidogenezy zależnej od cytochromu P450. Niestety ze względu na decyzje administracyjne uwzględniające jego hepatotoksyczność, jego dostępność w ostatnim czasie w Polsce znacząco się obniżyła. Jakkolwiek, nadal pozostaje lekiem pierwszego wyboru w leczeniu hiperkortyzolemii (endogennej) w Polsce.

Każdy skuteczny lek ograniczający endogenne wytwarzanie kortyzolu i tym samym przyczyniający się do ograniczenia hiperkortyzolemii powinien być finansowany ze środków publicznych. Warto przy tym zaznaczyć, że lek jest relatywnie tani, a liczba chorych z zespołem Cushinga (endogennym) relatywnie mała. Z perspektywy społecznej polityki zdrowotnej, podjęcie wszelkich działań zmierzających do zmniejszenia stężenia kortyzolu u pacjentów z zespołem Cushinga jest pożądane, gdyż zmniejsza ryzyko następstw hiperkortyzolemii, które prowadzą do wzrostu chorobowości i śmiertelności [główne grupy przyczyn zgonów u pacjentów z zespołem Cushinga to zdarzenia sercowo-naczyniowe (m.in spowodowane nadciśnieniem tętniczym, skłonnością do zakrzepicy, słabymi i kruchymi naczyniami, hipokaliemią) oraz zakażenia].

Ketokonazol jest znanym od lat lekiem w leczeniu endogennego zespołu Cushinga (patrz źródła – praktycznie wszystkie podręczniki endokrynologii). Nie jest on wskazywany jako lek I-rzutu ze względu na jego hepatotoksyczność. W Polsce, jego relatywnie częste stosowanie w endogennym zespole Cushinga wynika z jego dostępności (również cenowej).

U 15% pacjentów stosujących ketoconazol stwierdza się nieprawidłowe parametry oceniające czynność wątroby [PM. Stewart, NP. Krone. Adrenal Cortex w: Williams Textbook of Endocrinology. Pod red. S. Melmed, KS. Polonsky. P. Reed Larsen oraz HM. Kronenberg. Wydawnictwo Saunders, Elsevier, Philadelphia, USA, 2011].

W przypadku 3-krotnego podwyższenia enzymów wątrobowych należy zaprzestać stosowania leku. Hepatotoksyczność zazwyczaj jest czasowa. Ketokonazol wykazuje działanie teratogenne i dlatego nie powinien być stosowany w ciąży.”

3.2. Alternatywne technologie medyczne

Według wytycznych praktyki klinicznej, w przedmiotowym wskazaniu, oprócz ketokonazolu rekomendowane są następujące inhibitory syntezy steroidów nadnerczowych: **mitotan** (mitotanum), **etomidat** (etomidatum), **metyrapon** (metyraponum), **aminoglutetimid**.

Zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii, w leczeniu hiperkortyzolemii stosuje się ketokonazol, **aminoglutetimid** (bardziej toksyczny niż ketokonazol) i **mitotan** (tylko w raku nadnerczy). W chorobie Cushinga można rozważyć analogi somatostatyny (szczególnie pasireotyd), ewentualnie tiazolidynodion lub rosiglitazon (niektóre guzy w ch. Cushinga wykazują ekspresję PPAR-gamma receptorów). W swojej opinii ekspert nadmienia jednak, że ze względu na trudności w leczeniu endogennego zespołu Cushinga, relatywnie małą liczbę chorych oraz różnorodność obrazu klinicznego, nie zna opracowań, które określałyby jednoznacznie efektywność i bezpieczeństwo stosowania powyższych leków w badaniach typu „head to head”.

Alternatywne technologie medyczne dostępne w Polsce:

- Mitotanum: Lysodren (Laboratoire HRA Pharma); wskazania do stosowania: leczenie objawowe zaawansowanego raka kory nadnerczy (ACC, ang. *adrenal cortical carcinoma*) (nieoperacyjnego, z przerzutami lub wznową nowotworową);
- Etomidatum: Etomidate-Lipuro (B. Braun Melsungen AG), Hypnomidate (Janssen-Cilag International N.V.), Hypnomidate: (Delfarma Sp. z o.o.), Hypnomidate (InPharm Sp. z o.o.); wskazania do stosowania: znieczulenie ogólne;
- Metyraponum: Metopirone (Laboratoire HRA Pharma); wskazanie do stosowania: (1) jako badanie diagnostyczne u pacjentów z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i w diagnostyce różnicowej ACTH-zależnego zespołu Cushinga, (2) w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

Żadna z powyższych technologii nie jest refundowana w Polsce.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

4.1. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN);
- National Guideline Clearinghouse (NCH);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
- The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE)
- European Society of Endocrinology (ESE)
- American College of Endocrinology (ACE)

Wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących stosowania substancji czynnej ketoconazolom we wskazaniach: choroba Cushinga, zespół Cushinga, przeprowadzono w dniu 07.01.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. W opisie rekomendacji ograniczono się do zaleceń odnoszących się do farmakoterapii.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Autor/organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Endocrine Society (ES)*, 2015 Świat</p>	<p>1. <u>Zaleca się stosowanie inh bitorów steroidogenezy w następujących warunkach:</u> (1) w ramach II linii terapii po przezklinowej selektywnej adenomektomii (TSS) u pacjentów z chorobą Cushinga, zarówno z lub bez radioterapii/radiochirurgii; (2) jako leczenie podstawowe przerzutowego bądź utajonego ektopowego wydzielania ACTH; (3) w ramach leczenia wspomagającego ukierunkowanego na redukcję poziomu kortyzolu u pacjentów z rakiem kory nadnerczy. (1+++)</p> <p>Inhibitory steroidogenezy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ketokonazol: szybkie działanie; raportowane zdarzenia niepożądane - związane z układem pokarmowym, dyskrazja wątroby (śmierć), hipogonadyzm męski; wymaga kwasów do aktywności biologicznej, interakcje z innymi lekami (dawkowanie: 400-1600 mg/d, co 6-8 godzin). • Mitotan: szybkie działanie; raportowane zdarzenia niepożądane - związane z układem pokarmowym, hirsutyzm, nadciśnienie, hipokalemia; różna dostępność leku w zależności od państwa. • Etomidat: podawany dożylnie, szybkie działanie, wymaga mionitorowania na OIOM. <p>2. W przypadku pacjentów z chorobą Cushinga, u których nie zastosuje się interwencji chirurgicznej lub u których choroba utrzymuje się po TSS, sugeruje się leczenie ukierunkowane na przysadkę. (2+++)</p> <p>Leki stosowane w terapii ukierunkowanej na przysadkę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kabergolina: zdarzenia niepożądane - związane z układem pokarmowym, osłabienie, zawroty głowy • Pazyreotyd – poziom wolnego kortyzolu w moczu dwukrotnie poniżej poziomu normalnego; zdarzenia niepożądane – biegunka, nudności, kamica żółciowa, hiperglikemia, przejściowe

Autor/organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>podwyższenie poziomu wolnego kortyzolu w moczu i parametrów w ramach testów wątrobowych.</p> <p>3. Sugeruje się podanie antagonistów glikokortykosteroidów u pacjentów z cukrzycą lub nietolerancją glukozy, u których nie zastosuje się interwencji chirurgicznej, lub u których choroba utrzymuje się po TSS (2+++)</p> <p>Antagoniści gl kortykosteroidów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mifepryston: trudny do miareczkowania; właściwości poronne; zdarzenia niepożądane – zmęczenie, nudności, wymioty, bóle stawów i głowy, nadciśnienie, hipokalemia, obrzęk, zgrubienie śluzówki <p>4. W celu leczenia etopowego zespołu ACTH sugeruje się terapie celowane. (2+)</p> <p><u>Przy wyborze określonego preparatu należy kierować się skutecznością, indywidualnymi czynnikami pacjenta oraz ceną.</u></p> <p>Celem terapii jest kliniczna stabilizacja przy zastosowaniu poziomu kortyzolu, jako punktu końcowego, co może być osiągnięte poprzez postępowanie na zasadzie „blokuj i zamień” – krążący w obiegu kortyzol jest redukowany do najmniejszego wykrywanego poziomu, po czym stosowany glikokortykosteroid ulega wymianie. Stosuje się także strategię „regulacji” ukierunkowaną na osiągnięcie eukortyzolemii. Jeśli są dowody znacznej cykliczności, podejście „blokuj i zamień” może być preferowane, ale niesie ze sobą dodatkowe ryzyko w przypadku konieczności zastosowania wyższych dawek i różnych leków.</p>
<p>European Neuroendocrine Association (ENA)/ The Pituitary Society (PS), 2013 Europa</p>	<p>Terapia z zastosowaniem inh bitorów steroidogenezy może być wysoce efektywna, lecz dawki nie leczą guza czy też nie przywracają normalnej dynamiki wydzielania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Większość doświadczeń z inhibitorami steroidogenezy wskazało, że <u>metyrapon i ketokonazol są bardziej skuteczne i lepiej tolerowane niż aminoglutetimid</u>. W sytuacjach, kiedy wymagana jest szybka kontrola poziomu kortyzolu, a doustna terapia może być problematyczna, można rozważyć terapię etomidatem.</p>
<p>American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE)** / American Association of Endocrine Surgeons (AAES), 2009 USA</p>	<p>Po adrenalectomii, w przypadku gruczolaków produkujących kortyzol, <u>pacjenci powinni być leczeni egzogennymi glikokortykosteroidami</u> do momentu aż oś przysadka podwzgórze nadnercza ulegnie wystarczającej poprawie. Proces ten może trwać od 6-18 miesięcy po jednostronnej adrenalectomii (stopień rekomendacji C, BEL*** 3)</p> <p>Okolooperacyjna terapia glikokortykosteroidami oraz pooperacyjna ocena efektów leczenia osi przysadka-podwzgórze- nadnercza są wskazane u pacjentów z subklinicznym zespołem Cushinga (stopień rekomendacji C, BEL 3)</p>

*1 – zalecenia rekomendowane; 2 – zalecenia sugerowane. Jakość dowodów: + - bardzo niska; ++ - niska; +++ - średnia; ++++ - wysoka.

metodyka oceny stopnia rekomendacji i poziomu dowodów oparta na wytycznych **AAACE 2004

*** BEL -"best evidence" rating level

Dodatkowo, w odniesieniu do przedmiotowego wskazania odnaleziono aktualne wytyczne praktyki klinicznej z Korei Południowej (**KES 2015**) i Sri Lanki (**ESSL 2014**). W dokumencie ESSL 2014 wskazano, że farmakoterapia zespołu Cushinga jest pomocna w redukcji poziomu kortyzolu przed ostateczną operacją chirurgiczną, w trakcie oczekiwania na maksymalną skuteczność radioterapii oraz w leczeniu ostrych, potencjalnie zagrażających życiu, komplikacji związanych z chorobą Cushinga. Zarówno w opracowaniu KES 2015, jak i ESSL 2014, w ramach farmakoterapii choroby Cushinga wymieniono podobne spektrum leków możliwych do zastosowania, w tym **ketokonazol** (nie określono siły rekomendacji i jakości dowodów).

Zidentyfikowano także opracowanie **Juszczak 2013**, w którym opisano postępowanie w chorobie Cushinga. Według autorów publikacji, farmakoterapia stosowana jest w celu kontroli hiperkortyzolemii, w sytuacji, gdy pacjent oczekuje na operację przezklinową lub operacja ta nie powiodła się, oraz gdy spodziewane są opóźnione efekty radioterapii. Stosuje się głównie leki blokujące syntezę steroidów nadnerczowych, spośród których najskuteczniejsze są: metyrapon, ketokonazol, mitotan i etomidat. Leki te nie oddziałują na poziomy ACTH lub wzrost guza, ale redukują produkcję kortyzolu i wpływają korzystnie na takie cechy zespołu Cushinga jak: hiperglikemia, nadciśnienie lub zatrzymanie płynów. Jeśli leki blokujące syntezę steroidów są źle tolerowane lub choroba Cushinga jest łagodna, to mogą być zastosowane preparaty działające dośrodkowo, takie jak kabergolina, pazyreotyd, przy czym ich efektywność jest mniej spektakularna. Wszystkie powyższe leki mają zastosowanie w przypadku średniego stężenia kortyzolu w surowicy wynoszącego 150-300 nmol/L na 3- lub 5-punktowej krzywej dziennego kortyzolu. Inny mechanizm działania związany jest z mifeprystonem, który jest antagonistą receptora glikokortykosteroidowego, ale doświadczenie z tym preparatem jest ograniczone.

W czasopiśmie Postępy Nauk Medycznych zidentyfikowano pracę **Zgliczyński 2008** dotyczącą rozpoznawania i leczenia choroby Cushinga. Według autora, ze względu na zwiększone ryzyko powikłań związanych z hiperkortyzolemią chorego należy przygotować do zabiegu blokerami steroidogenezy nadnerczowej. Prowadzi to do zmniejszenia kruchości naczyń i ograniczenia krwawienia śródoperacyjnego, maleje odsetek zakażeń i powikłań zakrzepowo-zatorowych, łatwiej poddaje się leczeniu cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Leki blokujące syntezę steroidów nadnerczowych to: (1) ketokonazol w dobowej dawce od 600 do 1600 mg, (2) aminoglutetimid od 750 mg do 2 g/dobę, (3) metopiron w dawce od 750 mg do 2 g/dobę albo (4) mitotan od 1,5 do 4 g/dobę. Dodatkowo przedstawiono informację, że pewne nadzieje w leczeniu zachowawczym gruczolaków kortykotropowych przysadki przebiegających z objawami choroby Cushinga należy wiązać z zastosowaniem nowego analogu somatostatyny – SOM-230 (Pasireotyd), który wykazuje duże powinowactwo do obecnego w tych guzach podtypu 5-tego receptora somatostatynowego. W czasie opracowywania niniejszych rekomendacji lek znajdował się w III-ciej fazie badań klinicznych.

Podsumowując, zarówno wytyczne praktyki klinicznej, jak i opracowania poglądowe na temat postępowania w chorobie Cushinga rekomendują stosowanie inhibitorów steroidogenezy, w tym ketokonazolu, na podstawie średniej jakości dowodów naukowych (ES 2015). Według najbardziej aktualnych międzynarodowych wytycznych ES 2015 stosowanie ketokonazolu rekomenduje się u pacjentów z chorobą Cushinga w ramach:

- II linii terapii po przezklinowej selektywnej adenomektomii (TSS), zarówno z lub bez radioterapii/radiochirurgii;
- leczenia podstawowego przerzutowego bądź utajonego ektopowego wydzielania ACTH;
- leczenia wspomagającego ukierunkowanego na redukcję poziomu kortyzolu u pacjentów z rakiem kory nadnerczy.

W powyższych wytycznych, wśród inhibitorów steroidogenezy obok **ketokonazolu** wymieniono również etomidat i mitotan, przy czym autorzy wytycznych nie wskazują na przewagę któregośkolwiek z wymienionych leków. Sugerują jedynie, że przy wyborze określonego preparatu należy kierować się skutecznością, indywidualnymi czynnikami pacjenta oraz ceną.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu w stanie klinicznym określonym zleceniem MZ, w dniu 12 stycznia 2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej Medline (via Pubmed). Zaprojektowana iteracyjnie strategia wyszukiwania miała na celu zidentyfikowanie doniesień naukowych dotyczących pozarejestrowanego zastosowania ketokonazolu wśród pacjentów z syndromem Cushinga i chorobą Cushinga. Zaimplementowana do wymienionych baz strategia wyszukiwania obejmowała wyłącznie słowa kluczowe opisujące wnioskowaną populację i interwencję, z wykorzystaniem indeksacji synonimów MeSH. Nie stosowano natomiast ograniczeń względem komparatora i punktów końcowych. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania. W trakcie przeprowadzanej wyszukiwania nie stosowano żadnych automatycznych filtrów, w związku z czym uzyskano strategię o wysokiej czułości. Do przeglądu włączano publikacje w języku polskim i angielskim. Zweryfikowano również spisy piśmiennictwa w odnalezionych doniesieniach naukowych w celu identyfikacji dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia. W celu identyfikacji danych dotyczących bezpieczeństwa ketokonazolu przeszukano również serwisy internetowe URPL, EMA oraz FDA.

Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z chorobą Cushinga, pacjenci z syndromem Cushinga	-

Interwencja	Ketokonazol	Inne substancje lecznicze niż ketokonazol.
Komparator	Nie ograniczano czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym	
Punkty końcowe	Nie ograniczano czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym	
Metodyka	Nie ograniczano czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym	

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania otrzymano 295 rekordów w bazie Medline (via PubMed). Pierwszy etap przeszukiwania polegał na przeglądzie tytułów i abstraktów, następnie zakwalifikowane na tej podstawie doniesienia oceniane były na podstawie pełnych tekstów publikacji. Ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, do analizy efektywności klinicznej włączano wyłącznie dowody naukowe o najwyższej wiarygodności spośród wszystkich zidentyfikowanych opracowań dla danego problemu zdrowotnego.

5.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 3 przeglądy systematyczne: **Lau 2015**, **Gadelha 2014** i **Díez 2007** dotyczące zastosowania ketokonazolu wśród pacjentów z chorobą/syndromem Cushinga. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające skuteczność kliniczną powyższej interwencji zestawiono w poniższej tabeli. Wyniki i wnioski ograniczono do ocenianej interwencji.

Tabela 6. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną ketokonazolu

Metodyka	Wyniki i wnioski
Lau 2015	
<p>Cel: Podkreślenie skuteczności farmakoterapii choroby Cushinga oraz rozważenie nowych molekularnych rozwiązań, które mogą prowadzić do rozwoju przyszłych terapii lekowych w chorobie Cushinga.;</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy;</p> <p>Bazy danych: PubMed;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: wszystkie prace opublikowane do 2014 roku.</p> <p>Proces wyszukiwania i selekcji badań: Kryterium identyfikacji każdego leku stanowiła obecność przynajmniej jednego badania oceniającego stosowanie danego leku w leczeniu choroby Cushinga. Po identyfikacji poszczególnych leków stosowanych w chorobie Cushinga, dla każdego z nich przeprowadzono formalne systematyczne wyszukiwanie. Zastosowano frazę „(nazwa leku) and Cushing’s” w celu odnalezienia wszystkich artykułów zawierających taką frazę w tytule i/lub abstrakcie. Wykonano także przegląd referencji odnalezionych publikacji. Abstrakt każdego artykułu analizowano w kierunku badań oceniających skuteczność leku w terapii choroby Cushinga. Do przeglądu włączono badania uwzględniające, co najmniej 20 pacjentów. Przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Ostatecznie, włączono 11 publikacji, w tym 2 odnoszące się do ketokonazolu.</p> <p>Ocena jakości dowodów naukowych: brak</p>	<p>Włączone badania: 2 jednoosobowe badania retrospektywne (Moncet 2007, Castinetti 2008);</p> <p>Kluczowe wyniki: W badaniach Moncet 2007 i Castinetti 2008 przedstawiono doświadczenie kliniczne z zastosowaniem ketokonazolu w leczeniu choroby Cushinga u odpowiednio 54 i 38 pacjentów. Wyniki badania Moncet 2007 były obiecujące wskazując na uzyskanie normalnego lub subnormalnego poziomu wolnego kortyzolu w moczu (UFC) u 85% pacjentów. Co więcej, stan kliniczny wszystkich pacjentów uległ poprawie. Wyniki badania Castinetti były mniej spektakularne wskazując na 45% pacjentów z osiągniętą normalizacją UFC. Poprawa objawów choroby Cushinga nastąpiła wyłącznie u pacjentów z mierzalną redukcją poziomu UFC. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były hepatotoksyczność oraz niewydolność nadnerczy i układu pokarmowego. Powyższe efekty uboczne wystąpiły u co najmniej 15% pacjentów, co stanowi aktualne ograniczenie stosowania ketokonazolu. W tym samym badaniu ketokonazol umożliwił identyfikację gruczolaka przysadki u 33% pacjentów, u których nie wykazano gruczolaka poprzez MRI przed leczeniem. Ta unikalna właściwość ketokonazolu może mieć istotne implikacje w interwencji chirurgicznej w postępowaniu z pacjentami, u których nie wykazano choroby Cushinga na podstawie MRI; podanie ketokonazolu może usprawnić identyfikację gruczolaków, które początkowo nie były wykryte za pośrednictwem MRI i w efekcie doprowadzić do resekcji guza w przyszłości.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Jedną z zalet stosowania ketokonazolu jest możliwość usprawnienia identyfikacji gruczolaka przysadki wydzielającego ACTH, co może doprowadzić do resekcji i wyleczenia, przy czym taka właściwość ketokonazolu nie była do tej pory bezpośrednio oceniana i niezbędne są kolejne badania. Według dostępnych badań farmakoterapie ukierunkowane na wydzielanie ACTH, steroidogenezę i receptory dla kortyzolu są względnie skuteczne. Ponadto, są dowody na to, że ketokonazol usprawnia</p>

	radiologiczną identyfikację choroby Cushinga, której nie wykryto na podstawie MRI. Niestety, dostępne terapie są związane z wysokim wskaźnikiem skutków ubocznych oraz nie zmniejszają rozmiaru guza. Przyszłe terapie powinny indukować biochemiczną remisję z minimalnymi efektami ubocznymi oraz eliminować guza przysadki umożliwiając ewentualne odstawienie terapii.
Gadelha 2014	
<p>Cel: Systematyczna analiza skuteczności farmakoterapii stosowanej w chorobie Cushinga i ocena siły dowodów;</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy;</p> <p>Bazy danych: PubMed;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: wszystkie prace opublikowane do lutego 2013 roku</p> <p>Proces wyszukiwania i selekcji badań: Zastosowano frazę uwzględniającą m.in. interwencję i populację. Z wyników wyszukiwania usunięto prace poglądowe i nieanglojęzyczne. Do analizy włączano jedynie badania, które zawierały, co najmniej 10 dorosłych osób z chorobą Cushinga oraz odpowiedzią na leczenie przedstawioną w formie proporcji pacjentów osiągających specjalnie zdefiniowaną odpowiedź (wykluczano badania, w których odpowiedź na leczenie przedstawiono jedynie jako średnią wartość). Wykluczono badania, w których: (1) stosowano terapię skojarzoną, (2) diagnoza choroby Cushinga była nieokreślona, (3) włączono tylko pacjentów z innymi postaciami choroby Cushinga oraz (4) terapia trwała krócej niż tydzień. Dla wszystkich leków z wyjątkiem mepirystonu, w badania musiały raportować proporcję pacjentów z unormowanym poziomem UFC lub poziomem kortyzolu w ślinie/surowicy mierzonego o północy.</p> <p>Ocena jakości dowodów naukowych: tak, zgodnie z systemem Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).</p>	<p>Włączone badania: 3 jednoosrodkowe badania retrospektywne (Valassi 2012, Moncet 2007 i Castinetti 2008);</p> <p>Kluczowe wyniki: poziom jakości włączonych do analizy dowodów naukowych dotyczących terapii ketokonazolem zastosowanej w chorobie Cushinga oceniono na „niski” (definiowany dla badań obserwacyjnych bez specjalnej siły oraz z istotnymi ograniczeniami).</p> <p>Badania nad chorobą Cushinga: Poziom UFC uległ normalizacji u 17/38 (45%) pacjentów. Kontrole biochemiczną po zastosowaniu ketokonazolu uzyskano w czasie pierwszego miesiąca terapii u 8 pacjentów, a w czasie 3 miesięcy od momentu zwiększenia dawki – u 9 pacjentów. Oprócz odpowiedzi na leczenie, u chorych zaobserwowano redukcję ciśnienia krwi i utratę wagi. W przypadku pozostałych pacjentów z niekontrolowaną chorobą, 5 osób po wstępnie odnotowanej normalizacji poziomu UFC w wyniku zastosowanego leczenia, nie odpowiadało na terapię. Dlatego też, odsetek pacjentów przestających odpowiadać na leczenie wśród osób, u których nastąpiło unormowanie poziomu UFC w pewnym punkcie badania, wynosił 5/22 (23%). Autorzy badania nie stwierdzili innego czynnika predykcyjnego kontroli choroby niż płeć (wszyscy pacjenci z kontrolowaną chorobą byli płci żeńskiej). 5 pacjentów przerwało leczenie ze względu na nudności i biegunkę w pierwszym tygodniu leczenia. Hepatotoksyczność, choć występuje rzadko, jest poważnym problemem i konieczne jest monitorowanie enzymów wątrobowych w okresie obserwacji.</p> <p>Badania nad syndromem Cushinga: odpowiedź na leczenie była na poziomie 53-88% (3 badania).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Spośród wszystkich analizowanych leków (pazyreotydy, kabergolina, ketokonazol, metyrapon, mitotan, mifepryston) największy odsetek odpowiedzi raportowano dla metyraponu, ketokonazolu, mitotanu i kabergoliny, lecz jakość dostępnych dowodów naukowych jest znacznie niższa niż w przypadku pazyreotydu. Dodatkowo, w niniejszym przeglądzie badania dotyczące wyłącznie choroby Cushinga zostały oddzielone od badań, do których włączono pacjentów z innymi postaciami zespołu Cushinga. Analiza wskazuje, że istnieją pewne różnice między tymi grupami w niektórych aspektach leczenia. W przypadku ketokonazolu, odsetek odpowiedzi w pojedynczym badaniu dotyczącym pacjentów z chorobą Cushinga wynosił 45%, podczas gdy w badaniach uwzględniających również inne postacie zespołu Cushinga odsetek ten wynosił nawet 88%. Dla porównania, w przypadku metyraponu, powyższy parametr wynosił kolejno 75% i 57%. Na podstawie tak małej liczby dostępnych badań trudno jest wnioskować na temat różnic w odpowiedzi w zależności od postaci zespołu Cushinga – może to wynikać z małej liczby pacjentów lub/i z różnic związanych z metodologią poszczególnych badań. Należy dodać, że nie ma dokładnych pomiarów częstości występowania poważnego uszkodzenia wątroby u pacjentów z chorobą Cushinga leczonych ketokonazolem.</p> <p>Większość badań nad obecnie stosowaną farmakoterapią choroby Cushinga jest niskiej jakości. Jedyne dostępne badanie RCT dotyczy pazyreotydu. Niezbędne są dalsze dobrze zaprojektowane badania prospektywne nad lekami stosowanymi w chorobie Cushinga. Co więcej, terapie łączone w ramach leczenia farmakologicznego z różnym schematem działania mogą</p>

	być pomocne w optymalizacji równowagi między skutecznością i bezpieczeństwem. Aktualne badane leki, taki jak beksaroten, LCI699 i kwas retinowy mogą poszerzyć zakres przyszłych opcji terapeutycznych.
Dież 2007	
<p>Cel: Przegląd najważniejszych właściwości farmakologicznych i zastosowań klinicznych leków stosowanych w terapii lekowej zespołu Cushinga;</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy;</p> <p>Bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of systematic Reviews, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL);</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1964 to 2006 (MEDLINE), 1980 – 2006 (EMBASE)</p> <p>Proces wyszukiwania i selekcji badań: W bazie MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu terminu " Cushing Syndrome/drug therapy" jako podpozycję terminu „Cushing Syndrome” w słowniku MeSH. Kolejne wyszukiwanie przeprowadzono w EMBASE z zastosowaniem hasła „Cushing syndrome” i podtytułu „terapia lekowa”. Wszystkie badania kliniczne i przeglądy systematyczne zostały również wyszukane w bazach Cochrane Database of systematic Reviews i CENTRAL. Kryteria selekcji obejmowały wszystkie badania prospektywne i retrospektywne, opisy serii przypadków i poszczególnych przypadków i prace przeglądowe na temat wpływu środków farmakologicznych na pacjentów z każdą postacią zespołu Cushinga;</p> <p>Ocena jakości dowodów naukowych: brak</p>	<p>Włączone badania: brak zestawienia w zależności od typu i metodyki odnalezionych badań;</p> <p>Kluczowe wyniki: Procent normalizacji wartości kortykosteroidów u pacjentów z chorobą Cushinga leczonych ketokonazolem mieści się w zakresie 70-84 i według danych przedstawionych w przeglądzie jest to najwyższy odsetek spośród analizowanych monoterapii. W leczeniu zespołu Cushinga wybór leku zależał od opinii lub doświadczenia autorów. Niektórzy zalecają mitotan, podczas gdy inni ketokonazol, metyrapon lub kombinację tych związków. W terapii ektopowego wydzielania ACTH ketokonazol, mitotan, metyrapon i aminoglutetimid w są najbardziej użyteczne, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu. Zastosowanie mitotanu jest ograniczone przez jego początkowo powolne działanie. Poziom ACTH w osoczu zwykle nie wzrasta w odpowiedzi na zmniejszone stężenie kortyzolu, chociaż znacznie podwyższone stężenia były raportowane. Leczenie skojarzone z ketokonazolem i oktreotydem jest obiecujące. Przydatność wykazano również u pacjentów ze słabą odpowiedzią na każdy lek podawany oddzielnie. U pacjentów w stanie niekontrolowanym poddawanych terapii lekowej adrenalectomia chirurgiczna jest wskazana. Ketokonazol obniżał in vitro wydzielanie ACTH w komórkach gruczolaka przysadki pobranych od pacjentów z zespołem Nelsona. W przypadku zespołu Cushinga niezależnego od ACTH, u pacjentów z nietolerancją na mitotan może być zastosowany ketokonazol, metyrapon i aminoglutetimid. W kilku przypadkach ketokonazol był stosowany bez działań niepożądanych u kobiet w ciąży cierpiących na zespół Cushinga. Ketokonazol jest zazwyczaj dobrze tolerowany. Skutki uboczne głównie związane były z układem pokarmowym oraz świąd, (5-10% pacjentów). Rzadziej opisywano występowanie bólu głowy, drażliwość, senność, zawroty głowy, gorączka, światłowstręt, obrzęk i wysypkę]. W rzadkich przypadkach opisywano reakcje anafilaktyczne po pierwszej dawce. Zgłaszano również niewydolność nadnerczy i ostrą niewydolność nadnerczy. Hamowanie syntezy androgenów może powodować zaburzenia erekcji, zmniejszone libido i ginekomastię. Odwracalne zmiany w badaniach wątrobowych są wykrywane u 10-15% pacjentów. Ciężkie uszkodzenie wątroby objawowe jest rzadkim skutkiem ubocznym po zastosowaniu ketokonazolu, choć w niektórych przypadkach raportowano uszkodzenia wątroby ze skutkiem śmiertelnym.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Środki hamujące steroidogenezę są przydatne we wszystkich formach zespołu Cushinga i są skuteczne u około 70% pacjentów. Główne wskazania do leczenia farmakologicznego obejmują przygotowanie do zabiegu, wytrwałość lub nawroty po zabiegu, w oczekiwaniu na efekt radioterapii, okultystycznej zespołem pozamaciczna ACTH, ciężką hiperkortyzolizmu i złośliwości związane hiperkortyzolizmu.</p>

Z przedstawionych opracowań wtórnych wynika, że jakość dostępnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu w przedmiotowym wskazaniu jest niska (retrospektywne opisy serii przypadków). Wyniki analizy klinicznej wskazują, że w zespole/chorobie Cushinga na terapię ketokonazolem odpowiada 45-85% pacjentów (unormowanie poziomu UFC oraz poprawa stanu klinicznego pacjenta). Znaczna rozpiętość wyników w zakresie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie ketokonazolem może wynikać z różnic w skuteczności terapeutycznej leku w zależności od postaci zespołu Cushinga. Zdaniem autorów opracowania Gadelha 2014, na podstawie tak małej liczby dostępnych badań trudno jest wnioskować na temat różnic w odpowiedzi w zależności od postaci zespołu Cushinga. W tej samej pracy spekuluje się, iż może to wynikać z małej liczby pacjentów lub/i z różnic związanych z metodologią poszczególnych badań. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu uwzględniającym wyłącznie

pacjentów z chorobą Cushinga odsetek osób odpowiadających na leczenie jest niższy, a 23% pacjentów, u których początkowo odnotowano unormowanie poziomu UFC po zastosowaniu ketokonazolu, w pewnym momencie terapii przestało odpowiadać na leczenie. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były hepatotoksyczność oraz niewydolność nadnerczy i układu pokarmowego (wymieniono nudności i biegunkę w pierwszym tygodniu leczenia). Zwrócono uwagę, że hepatotoksyczność, choć występuje rzadko, jest poważnym problemem i konieczne jest monitorowanie enzymów wątrobowych w okresie obserwacji.

Autorzy publikacji Lau 2015, Gadelha 2014 i Díez 2007 nie wnioskuje na temat wyższości którejkolwiek z analizowanych terapii stosowanych w zespole/chorobie Cushinga. Podkreśla się jedynie niewielką liczbę i jakość dostępnych dowodów naukowych dla leków stosowanych w przedmiotowym wskazaniu (Lau 2015, Gadelha 2014). Można wnioskować, że farmakoterapie stosowane w zespole Cushinga ukierunkowane na wydzielanie ACTH, steroidogenezę i receptory dla kortyzolu są względnie skuteczne, ale związane są z wysokim wskaźnikiem skutków ubocznych i nie zmniejszają rozmiaru guza. Według autorów publikacji Díez 2007, monoterapia i/lub terapia skojarzona ketokonazolem może być skuteczna w różnych postaciach zespołu Cushinga. W tej samej pracy zaznaczono, że w leczeniu zespołu Cushinga wyбір leku zależał od opinii lub doświadczenia autorów badania. W podsumowaniu przeglądu Lau 2015 wspomniano, iż zaletą ketokonazolu może być usprawnianie identyfikacji gruczolaków, które początkowo nie były wykryte za pośrednictwem MRI.

Podsumowanie skuteczności klinicznej w dokumencie EMA 2014

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) zidentyfikowano raport oceniający produkt leczniczy Ketoconazole HRA (Assessment report: Ketoconazole HRA; **EMA 2014**) w przedmiotowym wskazaniu. Dokument rekomenduje przyznanie pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu we wskazaniu: leczenie endogenego zespołu Cushinga u osób powyżej 12. roku życia. Poniżej przedstawiono wnioski na temat skuteczności klinicznej ocenianego leku zamieszczone w publikacji **EMA 2014**.

Przegląd literatury sugeruje, że terapia ketokonazolem skutecznie normalizuje poziom kortyzolu u pacjentów z syndromem Cushinga niezależnie od przyczyny choroby i, jeśli jest dobrze tolerowana, to może być kontynuowana przez dłuższy okres czasu, co pozwala na długofalową kontrolę hiperkortyzolizmu. Poprawa biochemiczna i hormonalna współtowarzyszyła poprawie klinicznej objawów zespołu Cushinga. Doświadczenie kliniczne sugeruje, że ketokonazol jest wartościowym lekiem zarówno w postępowaniu krótko-, jak i długookresowym z pacjentami cierpiącymi na syndrom Cushinga, gdy wskazane jest leczenie farmakologiczne. Zmiany hormonalne indukowane przez ketokonazol są zależne od dawki i w pełni odwracalne. Dawkowanie należy dostosować indywidualnie w przedziale 200-1200 mg/d, co zależy od wymagań pacjenta w zakresie przywracania prawidłowego poziomu kortyzolu w moczu i tolerancji klinicznej. Dawka podtrzymująca zazwyczaj mieści się w zakresie 600-800 mg/d.

Biorąc pod uwagę miejsce ketokonazolu w leczeniu zespołu Cushinga, a także fakt, że CHMP uznała dostarczone przez wnioskodawcę dowody na skuteczność leczenia endogenego zespołu Cushinga u dorosłych i młodzieży powyżej 12 roku życia za wystarczające, przedmiotowe wskazanie jest zasadne. Podsumowując, wnioskodawca dostarczył odpowiednie dane pozwalające na uznanie wniosku jako spełniającego kryteria dla ugruntowanego zastosowania w praktyce.

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Ketoconazol HRA

o Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: niedoczynność kory nadnerczy, nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej, biegunka, świąd, wysypka oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Najcięższym działaniem niepożądanym jest hepatotoksyczność, głównie ostra toksyczność wątrobowokomórkowa, która może również przyjmować postać cholestatycznego uszkodzenia wątroby lub toksyczności mieszanej. W trakcie leczenia należy często monitorować aktywność ALAT, Aspekt, gamma-glutamylotranspeptydazy i fosfatazy zasadowej oraz stężenie bilirubiny

o **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Lek oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta:

„Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Dodatkowe dane o bezpieczeństwie”

Monitorowanie czynności wątroby

W przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Ketoconazole HRA należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych. Ze względu na ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności konieczna jest ścisła obserwacja pacjentów.

Monitorowanie czynności kory nadnerczy

Czynność kory nadnerczy należy monitorować w regularnych odstępach czasu, gdyż może wystąpić w trakcie leczenia niedoczynność kory nadnerczy w razie względnego niedoboru kortyzolu, na skutek zwiększonego zapotrzebowania na glikokortykoidy (np. w sytuacji stresowej, w przypadku zabiegu chirurgicznego lub zakażenia) i (lub) podczas nadmiernego stosowania produktu leczniczego Ketoconazole HRA (w przypadku pacjentów leczonych z użyciem schematu samego blokowania syntezy) lub jeśli uzupełnianie niedoborów glikokortykoidów jest niewystarczające (w przypadku pacjentów leczonych z użyciem schematu blokowania syntezy i stosowania suplementacji).

Należy monitorować co najmniej stężenie kortyzolu w surowicy lub osoczu i (lub) ślinie i (lub) wolnego kortyzolu w moczu w podczas jednego tygodnia po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Ketoconazole HRA, a następnie okresowo. Po uzyskaniu prawidłowych lub zbliżonych do docelowych stężeń kortyzolu w surowicy/osoczu/wolnego kortyzolu w moczu oraz ustaleniu skutecznej dawki produktu leczniczego Ketoconazole HRA, monitorowanie można prowadzić co 3–6 miesięcy.

Wszystkich pacjentów należy monitorować oraz poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z niedoborem kortyzolu [np. osłabienie, zmęczenie, jadłowstręt, nudności, wymioty, zmniejszenie masy ciała, niedociśnienie, hiponatremia, hiperkaliemia i (lub) hipoglikemia].

Jeśli objawy kliniczne sugerują niedoczynność kory nadnerczy, należy zmierzyć stężenie kortyzolu i tymczasowo przerwać podawanie produktu leczniczego Ketoconazole HRA lub zmniejszyć jego dawkę, a także wprowadzić suplementację kortykosteroidami, o ile to konieczne. Następnie można wznowić leczenie produktem leczniczym Ketoconazole HRA w mniejszej dawce.

Schemat leczenia polegający na blokowaniu syntezy i stosowaniu suplementacji

Pacjentów leczonych według schematu blokowania syntezy i stosowania suplementacji należy poinstruować o konieczności dostosowania leczenia glikokortykoidami w sytuacjach stresowych (patrz punkt 4.2). Dodatkowo powinni oni otrzymać kartę z informacjami ratunkowymi oraz ratunkowy zestaw glikokortykoidów.

Monitorowanie długości odstępu QTc

Zaleca się monitorowanie wpływu na długość odstępu QTc. Należy wykonać badanie EKG:

- przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Ketoconazole HRA;
- w ciągu jednego tygodnia po rozpoczęciu leczenia;
- później na podstawie wskazań klinicznych.

W przypadku równoczesnego podawania z lekiem o znanym wpływie na wydłużanie dostępu QTc zaleca się monitorowanie zapisu EKG.

Antykoncepcja

Kobiety muszą uzyskać wyczerpujące informacje na temat konieczności zapobiegania ciąży. Jako minimum, kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną.

Zmniejszona kwasowość soku żołądkowego

W przypadku zmniejszenia kwasowości soku żołądkowego wchłanianie jest zaburzone. W ciągu co najmniej 2 godzin po przyjęciu produktu leczniczego Ketoconazole HRA nie należy podawać leków

zobojętniających kwas żołądkowy (np. wodorotlenku glinu). W przypadku pacjentów z achlorhydrią, np. określonych pacjentów z AIDS oraz przyjmujących leki hamujące wytwarzanie kwasu żołądkowego (np. antagonistów receptora H₂, inhibitory pompy protonowej), zaleca się podawanie produktu leczniczego Ketoconazole HRA z kwaśnym napojem, np. colą, sokiem pomarańczowym. W przypadku dodania lub usunięcia ze schematu leczenia stosowanych równocześnie leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku, dawkę ketokonazolu należy dostosować na podstawie stężeń kortyzolu.

Możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi

Lek Ketoconazole HRA wykazuje dużą możliwość istotnych klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi. Produkt leczniczy Ketoconazole HRA jest metabolizowany głównie przez enzym CYP3A4. Równoczesne podawanie z silnymi induktorami enzymu CYP3A4 może zmniejszać dostępność biologiczną produktu leczniczego Ketoconazole HRA. Ketokonazol to silny inhibitor enzymu CYP3A4, dlatego podczas rozpoczynania leczenia należy przeanalizować stosowane równocześnie produkty lecznicze. Należy zapoznać się z ChPL stosowanych równocześnie leków, w celu uzyskania zaleceń dotyczących ich podawania jednocześnie z silnymi inhibitorami enzymu CYP3A4. Produkt leczniczy Ketoconazole HRA to silny inhibitor enzymu CYP3A4: hamowanie aktywności enzymu CYP3A4 przez lek Ketoconazole HRA może zwiększać narażenie pacjentów na wiele produktów leczniczych metabolizowanych przez ten układ enzymatyczny. Produkt leczniczy Ketoconazole HRA jest również silnym inhibitorem glikoproteiny P: hamowanie aktywności glikoproteiny P przez lek Ketoconazole HRA może zwiększać narażenie pacjentów na produkty lecznicze będące substratami glikoproteiny P. Podawanie wraz z produktem leczniczym Ketoconazole HRA leków, o których wiadomo, że powodują wydłużanie odstępu QT, metabolizowanych przez enzym CYP3A4 i (lub) będących substratami glikoproteiny P może być przeciwwskazane, ponieważ takie skojarzenie może prowadzić do zwiększonego ryzyka tachyarytmii komorowych, w tym wystąpienia zaburzeń rytmu typu torsade de pointes, potencjalnie kończących się zgonem.

Stosowanie w skojarzeniu z produktami leczniczymi o działaniu hepatotoksycznym

Równoczesne podawanie produktu leczniczego Ketoconazole HRA z innymi lekami o których wiadomo, że są hepatotoksyczne (np. paracetamolem) nie jest zalecane, gdyż takie skojarzenie może prowadzić do zwiększenia ryzyka uszkodzenia wątroby.

Stosowanie wraz z pazyreotydem

Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu leczniczego Ketoconazole HRA z pazyreotydem, gdyż to skojarzenie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami rytmu serca.

Występujące jednocześnie choroby zapalne/autoimmunologiczne

Opisywano przypadki zaostrzenia lub rozwoju chorób zapalnych/autoimmunologicznych po remisji zespołu Cushinga, w tym po leczeniu ketokonazolem. Po normalizacji stężeń kortyzolu uzyskanej w wyniku leczenia ketokonazolem, należy nadzorować stan pacjentów z zespołem Cushinga i współistniejącą chorobą zapalną i (lub) autoimmunologiczną.

Alkohol

Pacjentów należy poinformować o konieczności powstrzymania się od spożycia alkoholu w trakcie leczenia.

Ostrzeżenie dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. U pacjentów z rzadkimi chorobami genetycznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lapp lub upośledzone wchłanianie glukozy-galaktozy, nie należy stosować tego produktu leczniczego.

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Ketoconazol Hasco

o *Działania niepożądane*

W międzynarodowych, wielośrodkowych badaniach u pacjentów z różnymi grzybicami powierzchniowymi i narządowymi, działania niepożądane podczas stosowania ketokonazolu

obserwowano u 149 (11%) osób spośród 1361 badanych. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczyły zaburzeń czynności żołądka i jelit np. nudności i wymioty. Działania niepożądane obserwowane z częstością $\geq 5\%$: bóle głowy, zawroty głowy, senność, nudności/wymioty, bóle brzucha, biegunka, świąd, wysypka. Częstość działań niepożądanych w badaniach postmarketingowych sklasyfikowano jako bardzo rzadkie ($<1/10000$ włączając pojedyncze przypadki). Raportowano m.in. trombocytopenie, szok anafilaktyczny, niewydolność nadnerczy, odwracalny wewnątrzczaszkowy wzrost ciśnienia, światłowstręt, zaburzenia żołądka i jelit (np. biegunka), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (np. zapalenie wątroby), pokrzywka, świąd, wysypka, łysienie oraz zaburzenia układu rozrodczego (np. zaburzenia erekcji).

o **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przedstawione w dokumencie specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą wpływu na czynność wątroby, monitorowania czynności wątroby, obniżonego wydzielania soku żołądkowego i monitorowania czynności nadnerczy, które szczegółowo opisano powyżej.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w dokumencie EMA 2014

Wnioskodawca wykonał przegląd literatury i przekazała dokładną ocenę bezpieczeństwa ketokonazolu w leczeniu zespołu Cushinga. Obawy mogą budzić reakcje niepożądane związane z wątrobą, w szczególności rozważając zapis Art. 31 Dyrektywy 2001/83/EC oraz decyzję EC poprzedzoną opinią CHMP, zgodnie, z którymi stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem ketokonazolu w infekcjach grzybiczych był negatywny. Z drugiej, wnioskowane wskazanie dotyczące zespołu Cushinga związane jest z większym zapotrzebowaniem na leki oraz poważnymi chorobami współistniejącymi, w porównaniu z leczeniem infekcji grzybiczych. Opierając się na przedłożonych danych, hepatotoksyczność nie wydaje się być w pełni przewidywalna, a jej mechanizm wciąż nie jest dobrze poznany. Ogólnie, złożone przez wnioskodawcę publikacje odnoszące się do choroby Cushinga przedstawiają, że pomimo zastosowania wysokiej dawki hepatotoksyczność można kontrolować i odwrócić, jeśli leczenie jest przerwane. Z uwagi na fakt, hepatotoksyczność nie jest zależna od dawki, wyższe dawki stosowane w zespole Cushinga (200-1200 mg/d) nie będą rozpatrywane jako dodatkowy powód do obaw. Większość zdarzeń wystąpiła na początku leczenia i w przeciągu pierwszego miesiąca. W przypadku podniesionego poziomu enzymów wątrobowych, podawanie ketokonazolu jest przerywane lub dawka jest zredukowana w zależności od nasilenia wzrostu poziomu enzymów wątrobowych. Ostatnie doniesienia wskazują, że hepatotoksyczność ketokonazolu może zostać ograniczona na skutek właściwych działań wdrożonych przez lekarza specjalistę postępującego zgodnie z ChPL i przestrzegającego przeciwwskazań; na początku terapii, co najmniej przez pierwsze 6 miesięcy, unika się jednoczesnego stosowania innych potencjalnie hepatotoksycznych leków oraz monitoruje się poziom enzymów wątrobowych. Długookresowe stosowanie ketokonazolu wydaje się nie zwiększać ryzyka hepatotoksyczności. Z drugiej strony, jako że większość przypadków uszkodzeń wątroby indukowanych przez lek związana jest z reakcjami idiosynkratycznymi, CHMP sugeruje dodanie ostrzeżenia w ChPL dla leczenia trwającego dłużej niż 6 miesięcy. Podsumowując, rozważając stosowane dawki (200-1200 mg/d), CHMP przyjął, że hepatotoksyczność została dobrze udokumentowana w zespole Cushinga. Ryzyko reakcji niepożądanych związanych z wątrobą może być kontrolowane lub zminimalizowane poprzez nadzór odpowiedniego specjalisty, a także właściwy monitoring czynności wątroby przed i w trakcie leczenia oraz po zwiększeniu dawki. Właściwe przeciwwskazania oraz zasady przerywania terapii zostały uwzględnione w ChPL. W trakcie leczenia istnieje również potrzeba monitorowania niewydolności nadnerczy i EKG. W ChPL zamieszczono szczegółowe informacje dotyczące przeciwwskazań i ostrzeżeń w zakresie interakcji z innymi lekami. Profil bezpieczeństwa oraz obawy związane ze stosowaniem ketokonazolu są odpowiednio udokumentowane i akceptowalne w kontekście leczenia zespołu Cushinga. Niemniej jednak, z uwagi na powyższe, CHMP uważa za konieczne dalsze rutynowe badanie profilu bezpieczeństwa ketokonazolu w codziennej praktyce oraz rekomenduje międzynarodowe badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku w przedmiotowym wskazaniu.

Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na stronie agencji FDA zidentyfikowano komunikaty odnoszące się do bezpieczeństwa ketokonazolu podawanego doustnie w postaci tabletek (produkt leczniczy Nizoral) w leczeniu infekcji grzybiczych:

- Komunikat z lipca 2013 roku:

Nizoral w tabletkach powinien być stosowany w leczeniu wybranych zagrażających życiu infekcji grzybiczych, w sytuacji, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko, a alternatywne opcje terapeutyczne są niedostępne lub nietolerowane. Osoby wykonujące zawody medyczne powinni oceniać stan czynności wątroby pacjenta przed rozpoczęciem doustnego podawania ketokonazolu, a także monitorować poziom ALT w surowicy w trakcie terapii. Monitorowana powinny być również czynność nadnerczy w przypadku pacjentów z niewydolnością nadnerczy lub z graniczną czynnością nadnerczy, oraz u pacjentów z długookresowym narażeniem na stres (zabiegi chirurgiczne intensywna opieka medyczna). Specjalista powinien również przeprowadzić przegląd wszystkich stosowanych równolegle leków względem potencjalnych interakcji między ketokonazolem a innymi lekami.

- Komunikat z lutego 2014:

Ostrzeżenie o wydłużeniu odstępu QT i interakcji między lekami prowadzące do wydłużenia odstępu QT; zmiana w aktywności elektrycznej serca (wydłużenie odstępu QT) może przyczynić się do nieregularnych uderzeń serca i zagrażać życiu. Cała sekcja dotycząca interakcji między lekami uległa zmianie, do listy leków przeciwwskazanych dodano: metadon, dyzopiramid, dronedaron, ranolazyne. Fragment o przeciwwskazaniach dla pacjentów otrzymujących Nizoral w tabletkach uzupełniono o metyloergometryne.

- Komunikat z lipca 2013 r.

Tabletki preparatu leczniczego Nizoral powinny być podawane tylko w sytuacji, gdy inne skuteczne terapie przeciwgrzybicze są niedostępne lub nietolerowane, a potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyka. Komunikat zawiera również informacje o raportowanych poważnych uszkodzeniach wątroby, w tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym. W trakcie terapii ketokonazolem przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie innych leków: dofetylidu, chinidyny, pimozydu, cyzaprydu. Ketokonazol może spowodować podwyższenie stężenia tych leków w surowicy, i może przyczynić się do większego ryzyka wydłużonego odstępu QT i w efekcie arytmii komorowej. Przeciwwskazaniem do stosowania leku Nizoral jest ostra lub przewlekła choroba wątroby. Nie należy przekraczać rekomendowanej dawki ketokonazolu, tj. 200 mg - 400 mg/dzień. Należy monitorować pacjentów z niewydolnością nadnerczy lub z graniczną czynnością nadnerczy lub w trakcie wydłużonych okresów stresu (poważnej operacji, intensywnej opieki medycznej, itp.). Raportowano reakcje niepożądane w wyniku niewłaściwego zastosowania leku. Wysokie dawki ketokonazolu stosowane w leczeniu zaawansowanego raka prostaty i syndromu Cushinga, gdy pozostałe terapie zawiodły (stosowanie ketokonazolu w tych wskazaniach nie jest zatwierdzone przez FDA, ze względu na brak ustaleń związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem). W badaniach klinicznych uwzględniających 350 pacjentów z przerzutami raka prostaty, raportowano 11 śmierci w przeciągu dwóch tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem wysokich dawek ketokonazolu (1200 mg/dzień). Na podstawie dostępnych danych nie jest jednak możliwe upewnienie się czy zgony nastąpiły w wyniku terapii ketokonazolem czy niewydolności nadnerczy. Po pierwszej dawce wykazano reakcję anafilaktyczną. Odnotowano kilka przypadków reakcji nadwrażliwości, w tym pokrzywki. Jednoczesne doustne podawanie Nizoralu oraz midazolamu, triazolamu lub alprazolamu przyczyniło się do podwyższonego poziomu tych leków w osoczu – może to wzmacniać i wydłużać działanie hipnotyczne i uspakajające, w szczególności w sytuacji powtarzalnego dawkowania i przewlekłego podawania tych środków (przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie ketokonazolu z tymi lekami). Jednoczesne podawanie inhibitorów takich jak simwastatyny i lowastatyny z ketokonazolem jest przeciwwskazane.

[Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm364157.htm>]

Na stronie organizacji EMA odnaleziono opinię z dnia 18 grudnia 2015 roku na temat okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) odnoszącą się m.in. do ketokonazolu: „Ocena PSUR skutkuje aktualizacją sekcji 4.5 ChPL o informację na temat interakcji ketokonazolu z substratami CYP3A4. Ulotka dołączona do opakowania jest odpowiednio zaktualizowana”

[Źródło:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_CHMP_highlights/2016/01/WC500199370.pdf]

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

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 7 Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	Limit	Zakres wskazań poza-rejestracyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Ketoconazole Hasco, tabl., 200 mg	10 szt.	5909991045418	109.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne imidazolu - ketokonazol	6,42	9,26	9,26	choroba Cushinga; zespół Cushinga	50%	4,63

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Ze względu na brak danych nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Pismem z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, Narodowy Fundusz Zdrowia przekazał dane dotyczące finansowania ocenianych technologii. W piśmie zastrzeżono, że przekazane dane są niekompletne, a ich pozyskanie wiązało się z przyjęciem pewnych uproszczeń. Poniżej zaprezentowano uzyskane dane, jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ. Pismo NFZ ze szczegółowym opisem ograniczeń znajduje się w załączniku do niniejszego opracowania.

Tabela 8 . Liczba pacjentów i kwota refundacji ocenianej substancji czynnej na podstawie pisma NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

Substancja czynna	Liczba pacjentów 03.2014 – 02.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2014 – 02.2015	Liczba pacjentów 03.2015 – 08.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2015 – 08.2015
Ketoconazolum	-	-	21	2 643,73

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancje czynne, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Problem zdrowotny

Zespół Cushinga to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru GKS. Choroba Cushinga to stan hiperkortyzolemii spowodowany nadmiernym wydzielaniem kortykotropiny (ACTH) przez gruczolak przysadki. Choroba Cushinga jest najczęstszą przyczyną endogennej hiperkortyzolemii i odpowiada za 70% przypadków zespołu Cushinga. Jej częstość występowania w populacji europejskiej szacuje się na 30/mln, a roczna zapadalność na 2-3/mln lub 1-10/mln. Endogenny zespół Cushinga powstaje wskutek nadmiernego wydzielania GKS przez nadnercza i może być zależny i niezależny od ACTH. Egzogenny zespół Cushinga spowodowany jest lekami GKS stosowanymi w dawkach większych od fizjologicznych.

Rekomendacje kliniczne

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w chorobie Cushinga rekomendują stosowanie inhibitorów steroidogenezy, w tym ketokonazolu, i wskazują na średnią jakość dostępnych dowodów naukowych. Według najbardziej aktualnych międzynarodowych wytycznych ES 2015 stosowanie ketokonazolu rekomenduje się u pacjentów z chorobą Cushinga w ramach drugiej linii terapii po TSS, zarówno z lub bez radioterapii/radiochirurgii, leczenia podstawowego przerzutowego bądź utajonego ektopowego wydzielania ACTH i leczenia wspomagającego ukierunkowanego na redukcję poziomu kortyzolu u pacjentów z rakiem kory nadnerczy. Wśród inhibitorów steroidogenezy obok ketokonazolu wytyczne wymieniają również etomidat i mitotan, przy czym autorzy wytycznych nie wskazują na przewagę któregośkolwiek z wymienionych leków. Sugerują jedynie, że przy wyborze określonego preparatu należy kierować się skutecznością, indywidualnymi czynnikami pacjenta oraz ceną.

Metodologia opracowania

Na potrzeby identyfikacji opracowań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu w stanie klinicznym określonym zleceniem MZ, w dniu 12 stycznia 2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej Medline (via Pubmed). Zaimplementowana do wymienionych baz strategia wyszukiwania obejmowała wyłącznie słowa kluczowe opisujące wnioskowaną populację i interwencję, z wykorzystaniem indeksacji synonimów MeSH. Nie stosowano natomiast ograniczeń względem komparatora ani punktów końcowych. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania. W trakcie przeprowadzanej wyszukiwania nie stosowano żadnych automatycznych filtrów, w związku z czym uzyskano strategię o wysokiej czułości. Do przeglądu włączano publikacje w języku polskim i angielskim. Zweryfikowano również spisy piśmiennictwa w odnalezionych doniesieniach naukowych w celu identyfikacji dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia. W celu identyfikacji danych dotyczących bezpieczeństwa ketokonazolu przeszukano również serwisy internetowe URPL, EMA oraz FDA. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania otrzymano 321 rekordów w bazie Medline (via PubMed). Pierwszy etap przeszukiwania polegał na przeglądzie tytułów i abstraktów, następnie zakwalifikowane na tej podstawie doniesienia oceniane były na podstawie pełnych tekstów publikacji. Ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, do analizy efektywności klinicznej włączano wyłącznie dowody naukowe o najwyższej wiarygodności spośród wszystkich zidentyfikowanych opracowań dla danego problemu zdrowotnego.

Skuteczność praktyczna i kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 3 przeglądy systematyczne: Lau 2015, Gadelha 2014 i Díez 2007 dotyczące zastosowania ketokonazolu wśród pacjentów z chorobą/syndromem Cushinga. Z przedstawionych opracowań wtórnych wynika, że jakość dostępnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu w przedmiotowym wskazaniu jest niska (retrospektywne opisy serii przypadków). Wyniki analizy klinicznej wskazują, że w zespole/chorobie Cushinga na terapię ketokonazolem odpowiada 45-85% pacjentów (unormowanie poziomu UFC oraz poprawa stanu klinicznego pacjenta). Znaczna rozpiętość wyników w zakresie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie ketokonazolem może wynikać z różnic w skuteczności terapeutycznej leku w zależności od postaci zespołu Cushinga. Zdaniem autorów opracowania Gadelha 2014, na podstawie tak małej liczby dostępnych badań trudno jest wnioskować na temat różnic w odpowiedzi w zależności od postaci zespołu Cushinga. W tej samej pracy spekuluje się, iż może to wynikać z małej liczby pacjentów lub/i z różnic związanych z metodologią poszczególnych badań. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu uwzględniającym wyłącznie pacjentów z chorobą Cushinga odsetek osób odpowiadających na leczenie jest niższy, a 23% pacjentów, u których początkowo odnotowano unormowanie poziomu UFC po zastosowaniu ketokonazolu, w pewnym momencie terapii przestało odpowiadać na leczenie. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były hepatotoksyczność oraz niewydolność nadnerczy i układu pokarmowego (wymieniono nudności i biegunkę w pierwszym tygodniu leczenia). Zwrócono uwagę, że hepatotoksyczność, choć występuje rzadko, jest poważnym problemem i konieczne jest monitorowanie enzymów wątrobowych w okresie obserwacji. Autorzy publikacji Lau 2015, Gadelha 2014 i Díez 2007 nie wnioskują na temat wyższości którejkolwiek z analizowanych terapii stosowanych w zespole/chorobie Cushinga. Podkreśla się jedynie niewielką liczbę i jakość dostępnych dowodów naukowych dla leków stosowanych w przedmiotowym wskazaniu (Lau 2015, Gadelha 2014). Można wnioskować, że farmakoterapie stosowane w zespole

Cushinga ukierunkowane na wydzielanie ACTH, steroidogenezę i receptory dla kortyzolu są względnie skuteczne, ale związane są z wysokim wskaźnikiem skutków ubocznych i nie zmniejszają rozmiaru guza. Według autorów publikacji Díez 2007, monoterapia i/lub terapia skojarzona ketokonazolem może być skuteczna w różnych postaciach zespołu Cushinga. W tej samej pracy zaznaczono, że w leczeniu zespołu Cushinga wybór leku zależał od opinii lub doświadczenia autorów badania. W podsumowaniu przeglądu Lau 2015 wspomniano, iż zaletą ketokonazolu może być usprawnianie identyfikacji gruczolaków, które początkowo nie były wykryte za pośrednictwem MRI.

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) zidentyfikowano raport oceniający produkt leczniczy Ketoconazole HRA (Assessment report: Ketoconazole HRA; EMA 2014) w przedmiotowym wskazaniu. Dokument rekomenduje przyznanie pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u osób powyżej 12. roku życia. Poniżej przedstawiono wnioski na temat skuteczności klinicznej ocenianego leku zamieszczone w publikacji EMA 2014. Przegląd literatury sugeruje, że terapia ketokonazolem skutecznie normalizuje poziom kortyzolu u pacjentów z syndromem Cushinga niezależnie od przyczyny choroby i, jeśli jest dobrze tolerowana, to może być kontynuowana przez dłuższy okres czasu, co pozwala na długofalową kontrolę hiperkortyzolizmu. Poprawa biochemiczna i hormonalna współtowarzyszyła poprawie klinicznej objawów zespołu Cushinga. Doświadczenie kliniczne sugeruje, że ketokonazol jest wartościowym lekiem zarówno w postępowaniu krótko-, jak i długookresowym z pacjentami cierpiącymi na syndrom Cushinga, gdy wskazane jest leczenie farmakologiczne. Zmiany hormonalne indukowane przez ketokonazol są zależne od dawki i w pełni odwracalne. Dawkowanie należy dostosować indywidualnie w przedziale 200-1200 mg/d, co zależy od wymagań pacjenta w zakresie przywracania prawidłowego poziomu kortyzolu w moczu i tolerancji klinicznej. Dawka podtrzymująca zazwyczaj mieści się w zakresie 600-800 mg/d.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi dla ketokonazolu są: niedoczynność kory nadnerczy, nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej, biegunka, świąd, wysypka oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Najcięższym działaniem niepożądanym jest hepatotoksyczność, głównie ostra toksyczność wątrobowokomórkowa, która może również przyjmować postać cholestatycznego uszkodzenia wątroby lub toksyczności mieszanej. W trakcie leczenia należy często monitorować aktywność ALAT, Aspekt, gamma-glutamylotranspeptydazy i fosfatazy zasadowej oraz stężenie bilirubiny.

Opierając się na przedłożonych danych, hepatotoksyczność nie wydaje się być w pełni przewidywalna, a jej mechanizm wciąż nie jest dobrze poznany. Ogólnie, złożone przez wnioskodawcę publikacje odnoszące się do choroby Cushinga przedstawiają, że pomimo zastosowania wysokiej dawki hepatotoksyczność można kontrolować i odwrócić, jeśli leczenie jest przerwane. Z uwagi na fakt, hepatotoksyczność nie jest zależna od dawki, wyższe dawki stosowane w zespole Cushinga (200-1200 mg/d) nie będą rozpatrywane jako dodatkowy powód do obaw. Większość zdarzeń wystąpiła na początku leczenia i w przeciągu pierwszego miesiąca. W przypadku podniesionego poziomu enzymów wątrobowych, podawanie ketokonazolu jest przerywane lub dawka jest zredukowana w zależności od nasilenia wzrostu poziomu enzymów wątrobowych. Ostatnie doniesienia wskazują, że hepatotoksyczność ketokonazolu może zostać ograniczona na skutek właściwych działań wdrożonych przez lekarza specjalistę postępującego zgodnie z ChPL i przestrzegającego przeciwwskazań; na początku terapii, co najmniej przez pierwsze 6 miesięcy, unika się jednoczesnego stosowania innych potencjalnie hepatotoksycznych leków oraz monitoruje się poziom enzymów wątrobowych. Długookresowe stosowanie ketokonazolu wydaje się nie zwiększać ryzyka hepatotoksyczności. Z drugiej strony, jako że większość przypadków uszkodzeń wątroby indukowanych przez lek związana jest z reakcjami idiosynkratycznymi, CHMP sugeruje dodanie ostrzeżenia w ChPL dla leczenia trwającego dłużej niż 6 miesięcy. Profil bezpieczeństwa oraz obawy związane ze stosowaniem ketokonazolu są odpowiednio udokumentowane i akceptowalne w kontekście leczenia zespołu Cushinga. Niemniej jednak, z uwagi na powyższe, CHMP uważa za konieczne dalsze rutynowe badanie profilu bezpieczeństwa ketokonazolu w codziennej praktyce oraz rekomenduje międzynarodowe badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku w przedmiotowym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych nie możliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Konsultant Krajowy w dz. endokrynologii, prof. Andrzej Lewiński, przedstawił następujące stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w przedmiotowym wskazaniu: „Z perspektywy społecznej polityki zdrowotnej, podjęcie wszelkich działań zmierzających do zmniejszenia stężenia kortyzolu u pacjentów z zespołem Cushinga jest pożądane, gdyż zmniejsza ryzyko następstw hiperkortyzolemii, które prowadzą do wzrostu chorobowości i śmiertelności [2 główne grupy przyczyn

zgonów u pacjentów z zespołem Cushinga to zdarzenia sercowo-naczyniowe (m.in spowodowane nadciśnieniem tętniczym, skłonnością do zakrzepicy, słabymi i kruchymi naczyniami, hipokaliemią) oraz zakażenia].”

8. Załączniki

8.1. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania odcienionych technologii medycznych

Pismo NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

8.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9 Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 19.01.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	#4 AND #10	295
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR	15416
#9	ACTH Hypersecretion, Pituitary OR Inappropriate ACTH Secretion Syndrome OR Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion	1424
#8	hypercorticism[Text Word] OR hypercortisolizm[Text Word]	466
#7	cushing syndrome[MeSH Terms]	11416
#6	cushing disease[MeSH Terms]	976
#5	Cushing syndrome[Text Word] OR cushing's syndrome[Text Word] OR cushing disease[Text Word OR cushing's disease[Text Word]]	14723
#4	#1 OR #2 OR #3	8214
#3	R-41400 OR R 41400 OR R41400 OR R41,400 OR Nizoral	8214
#2	ketoconazole[MeSH Terms]	5114
#1	ketoconazole[Text Word]	8202

9. Piśmiennictwo

AACE 2004	Mechanick JI, Bergman DA, Braithwaite SS, Palumbo PJ (AACE Ad Hoc Task Force for Standardized Production of Clinical Practice Guidelines). American Association of Clinical Endocrinologists protocol for standardized production of clinical practice guidelines. <i>Endocr Pract.</i> 2004;10:353-361. https://www.aace.com/files/gj-standards.pdf
AAE/AAES 2009	Wytyczne American Association of Clinical Endocrinologists / American Association of Endocrine Surgeons, American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas, 2009 https://www.aace.com/files/adrenal-guidelines.pdf
ChPL Ketoconazole Hasco	<i>Charakterystyka produktu leczniczego Ketoconazole Hasco</i> http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Ketoconazole_Hasco_tab.pdf
Diez 2007	Diez, Juan J., and Pedro Iglesias. "Pharmacological therapy of Cushing's syndrome: drugs and indications." <i>Mini reviews in medicinal chemistry</i> 7.5 (2007): 467-480.
EMA 2014	Assessment report Ketoconazole HRA International non-proprietary name: KETOCONAZOLE HRA Procedure No. EMEA/H/C/003906/0000 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003906/WC500181493.pdf
ENAPS 2013	Wytyczne European Neuroendocrine Association (ENA)/ The Pituitary Society, Treatment of Adrenocorticotropic-Dependent, Cushing's Syndrome: A Consensus Statement, 2013; http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2007-2734
ES 2015	Wytyczne Endocrine Society, Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2015; http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2015-1818
ESSL 2014	Wytyczne Endocrine Society of Sri Lanka, Clinical guidelines: The Endocrine Society of Sri Lanka Cushing syndrome, 2014; https://www.researchgate.net/publication/267772831_Clinical_guidelines_The_Endocrine_Society_of_Sri_Lanka_Cushing_syndrome
Gadelha 2014	Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review Gadelha, Mônica R., and Leonardo Vieira Neto. "Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review." <i>Clinical endocrinology</i> 80.1 (2014): 1-12. https://scholar.google.pl/scholar?q=Efficacy+of+medical+treatment+in+Cushing%E2%80%99s+disease:+a+systematic+review&hl=pl&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar&sa=X&ved=0ahUKewi_tNXcmrPKAhVG9HIKHUhdAj8QgQMIIIDAA
Juszczak 2013	Juszczak, Agata, and Ashley Grossman. "The management of Cushing's disease—from investigation to treatment." <i>Endokrynologia Polska</i> 64.2 (2013): 166-174. http://czasopisma.viamedica.pl/ep/article/download/34297/25876
KES 2015	Wytyczne Korean Endocrine Society, Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cushing's Disease in Korea, 2015; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4384679/pdf/enm-30-7.pdf
Lau 2015	Lau, Darryl, Caleb Rutledge, and Manish K. Aghi. "Cushing's disease: current medical therapies and molecular insights guiding future therapies." <i>Neurosurgical focus</i> 38.2 (2015): E11. http://thejns.org/doi/pdf/10.3171/2014.10.FOCUS14700
Szczeklik 2012	P. Gajewski, <i>Interna Szczeklika 2012 Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012</i>
Zgliczyński 2008	W. Zgliczyński, <i>Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Cushinga, Postępy Nauk Medycznych</i> 2/2008, 69-74
Zgliczyński 2011	W. Zgliczyński, <i>Wielka Interna Endokrynologia T 1 i 2, Wydanie I, Medical Tribune Polska 2011</i>