

Ketokonazol (Ketoconazole HRA<sup>®</sup>)  
w leczeniu endogennego zespołu  
Cushinga u dorosłych oraz młodzieży  
w wieku powyżej 12 lat

Analiza kliniczna

Warszawa, 2017

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED].

**Zamawiający**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>4</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>5</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Cel raportu</b> .....	<b>11</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>12</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne .....	13
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	14
<b>3 Metody</b> .....	<b>15</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	15
3.1.1 Kryteria włączenia .....	15
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	16
3.2 Źródła danych .....	17
3.3 Strategia wyszukiwania badań .....	17
3.3.1 Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu .....	17
3.3.2 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu .....	20
3.4 Selekcja informacji .....	20
3.5 Ocena wiarygodności badań .....	20
3.6 Strategia ekstrakcji danych .....	21
3.7 Analiza statystyczna .....	22
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego</b> .....	<b>23</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych .....	23
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych .....	27
4.1.2 Wyniki opracowań wtórnych .....	28
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	31
4.2.1 Metody badań .....	34
4.2.2 Ocena jakości badań .....	41
4.2.2.1 Ocena jakości badań jednoramiennych .....	41
4.2.2.2 Ocena jakości badań randomizowanych .....	43
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia .....	45
4.2.4 Charakterystyka populacji .....	50
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych .....	56
4.2.6 Chorzy, którzy przerwali leczenie .....	58
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych .....	62
<b>5 Analiza skuteczności i bezpieczeństwa</b> .....	<b>63</b>

---

5.1	Choroba Cushinga.....	64
5.2	Zespół Cushinga .....	82
<b>6</b>	<b>Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych .....</b>	<b>96</b>
6.1	Ketokonazol .....	96
6.2	Metyrapon.....	97
6.3	Pasyreotyd .....	97
<b>7</b>	<b>Wyniki rejestru ERCUSYN.....</b>	<b>100</b>
<b>8</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....</b>	<b>102</b>
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 102	
8.2	Europejska Agencja Leków .....	103
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków.....	105
<b>9</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>107</b>
<b>10</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>109</b>
<b>11</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań .....</b>	<b>112</b>
<b>12</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>117</b>
<b>13</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>118</b>
13.1	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane.....	118
13.2	Spis badań włączonych .....	120
13.3	Spis badań wykluczonych .....	123
13.4	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy .....	125
13.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	140
	<b>Spis rysunków.....</b>	<b>142</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>143</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>145</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
ACTH	hormon adrenokortykotropowy/kortykotropina
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Bd	brak danych
CD	choroba Cushinga (ang. <i>Cushing disease</i> )
CRH	hormon uwalniający kortykotropinę (ang. <i>corticotropin-releasing hormone</i> )
DEX	deksametazon
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GGN	górną granicę normy
GRA	aldosteronizm poddający się leczeniu glikokortykosteroidami (ang. <i>glucocorticoid remediable aldosteronism</i> )
IPSS	cewnikowanie zatok skalistych dolnych (ang. <i>Inferior Petrosal Sinus Sampling</i> )
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
p	poziom istotności statystycznej
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
UFC	wolny kortyzol w moczu (ang. <i>urinary free cortisol</i> )

# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu (Ketoconazole HRA®) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Jako komparatory dla ketokonazolu włączono oceniane już przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji leki, pomimo, że aktualnie nie są refundowane, tj. **metyrapon** oraz w niewielkiej subpopulacji chorych z chorobą Cushinga, po operacji lub w przypadku nieskuteczności operacji **pasyreotydu**.

Komparatorem dla ketokonazolu jest również **standardowa opieka wspomagająca (brak leczenia)**, która może obejmować: środki farmakologiczne, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje oraz leczenie w oddziałach ratunkowych.

## Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

W celu porównania ketokonazolu stosowanego w leczeniu dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat z endogennym zespołem Cushinga ze zdefiniowanymi komparatorami (metyrapon, pasyreotydu, standardowe leczenie wspomagające) wykonano przegląd systematyczny badań w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia do 9 listopada 2017 r.

Poszukiwano także opracowań wtórnych posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA oraz badań skuteczności praktycznej dotyczących stosowania ketokonazolu w leczeniu dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat z endogennym zespołem Cushinga.

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie ketokonazolu w populacji chorych z endogennym zespołem Cushinga, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.

W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z endogennym zespołem Cushinga zidentyfikowano jedynie jednoramienne, w większości retrospektywne, badania kliniczne (dla ketokonazolu i metyraponu) oraz jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (Colao 2012) porównujące różne dawki pasyreotydu.

Do przeglądu włączono 10 badań, w których stosowano analizowane terapie, w tym:

- 4 badania dla ketokonazolu: Castinetti 2008, Castinetti 2014, Moncet 2007, Sonino 1991;
- 4 badania dla metyraponu: Bosch 2014, Daniel 2015, Valasi 2012, Verhelst 1991;
- 2 badania dla pasyreotydu: Colao 2012, Boscaro 2009.

Nie odnaleziono badań dotyczących porównania stosowania standardowego leczenia wspomagającego z żadnym z aktywnych komparatorów w analizowanej populacji chorych.

Populację w badaniach stanowili chorzy z chorobą lub zespołem Cushinga.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu, metyraponu i pasyreotydu **w populacji chorych z chorobą Cushinga** przedstawiono na podstawie następujących badań:

- dla ketokonazolu: Castinetti 2008, Castinetti 2014;
- dla metyraponu: Bosch 2014;
- dla pasyreotydu: Colao 2012, Boscaro 2009.

W przypadku badania Colao 2012 uwzględniono ramię pasyreotydu w dawce początkowej 600 µg/2xd, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Signifor).

### **Ketokonazol**

W badaniach dla ketokonazolu kontrolę choroby (24h UFC w normie) obserwowano u 49-52% chorych. Częściowa kontrola choroby (spadek UFC o  $\geq 50\%$ , ale nadal powyżej normy) wystąpiła w badaniu Castinetti 2014 u 23% i 36% chorych odpowiednio w subpopulacjach po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego (N=160) oraz przed zabiegiem chirurgicznym (N=40).

W badaniu Castinetti 2014 poprawę objawów klinicznych obserwowano u 42% chorych przed zabiegiem chirurgicznym oraz u 55% chorych po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego. Poprawa ciśnienia krwi wystąpiła u 50% i 40% chorych odpowiednio w obu subpopulacjach, poprawa cukrzycy - odpowiednio u 50% i 59%, natomiast poprawa hipokalemii - odpowiednio u 38% i 38%.

W subpopulacji chorych po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego (N=160) obserwowano istotną statystycznie poprawę 24h UFC względem wartości początkowej (wartość końcowa średnio 1,8 x górna granica normy [SD: 1,6],  $p < 0,0001$  vs wartość początkowa).

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia wystąpiły u 13% chorych w badaniu Castinetti 2008, u 21% wszystkich chorych w badaniu Castinetti 2014 oraz u 35% spośród chorych po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego w badaniu Castinetti 2014.

**Zgodnie z wnioskami autorów badań ketokonazol jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu chorych z chorobą Cushinga, w szczególności u chorych, u których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane lub odłożone w czasie.**

### **Metyrapon**

W badaniu Bosch 2014 dla metyraponu odpowiednią kontrolę supresji kortyzolu obserwowano u 45% chorych. Zdarzenia niepożądane łącznie wystąpiły u 59% chorych.

**Zgodnie z wnioskami autorów badania odpowiednia supresja kortyzolu podczas stosowania metyraponu przed zabiegiem chirurgicznym u chorych z chorobą Cushinga wydaje się być związana z pooperacyjnym zmniejszeniem stężenia kortyzolu i zwiększonym długoterminowym odsetkiem remisji choroby.**

### **Pasyreotyd**

W badaniu Colao 2012 dla pasyreotydu kontrolę choroby (UFC w normie) obserwowano u 16% chorych po 3 miesiącach obserwacji, 15% chorych po 6 miesiącach oraz 13% po 12 miesiącach. Po 24 miesiącach obserwacji kontrolę choroby obserwowano u 31% chorych włączonych do przedłużonej fazy badania Colao 2012 (N=26). Częściowa kontrola choroby (spadek UFC o  $\geq 50\%$ , ale nadal powyżej normy) wystąpiła u 18% chorych po 6 miesiącach obserwacji oraz u 16% chorych po 12 miesiącach.

W badaniu Colao 2012 średnia zmiana procentowa UFC oceniona u wszystkich chorych (grupa 600 µg i 900 µg, N=162) po 6 miesiącach wynosiła -27,5% (95%CI: -55,9; 0,9), natomiast po 12 miesiącach - -41,3% (95%CI: -66,0; -16,6). Mediana zmiany procentowej UFC po 12 miesiącach wynosiła -47,9% (95%CI: -74,1; -40,7).

W badaniu Boscaro 2009 obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie UFC o 44,5% (p=0,021). Średnia UFC zmniejszyła się z 1 231 nmol/d (SD: 1 141) do 683 nmol/d (SD: 615) (p=0,013).

W ramach przedłużonej obserwacji chorych z badania Boscaro 2009 po 6 miesiącach wykazano średnią zmianę ACTH o -3,4 pmol/l (SD: 9,4), średnią zmianę stężenia kortyzolu o -151 nmol/l (SD: 309) oraz średnią zmianę UFC o -802 nmol/d (SD: 819) względem wartości początkowych (po 24 miesiącach obserwacji odpowiednio: średnia zmiana ACTH o -4,5 pmol/l (SD: 8,3), średnia zmiana stężenia kortyzolu o -228 nmol/l (SD: 283), średnia zmiana UFC o -1241 nmol/d (SD: 926) względem wartości początkowych).

W badaniach dla pasyreotydu nie raportowano zgonów. W badaniu Colao 2012 zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia wystąpiły u 8% chorych po 3 mies. obserwacji, 12% chorych po 6 mies. obserwacji i 16% chorych po 12 mies. obserwacji (ocena u wszystkich chorych, grupa 600 µg i 900 µg, N=162), natomiast w badaniu Boscaro 2009 - u 0% chorych w fazie głównej badania (15 dni obserwacji) oraz u 5,3% chorych w fazie przedłużonej (6 mies. obserwacji). Zdarzenia niepożądane łącznie wystąpiły w badaniu Colao 2012 u 98,1% chorych (ocena u wszystkich chorych, grupa 600 µg i 900 µg, N=162).

**Zgodnie z wnioskami autorów badań obserwowano znaczący spadek poziomu kortyzolu u chorych z chorobą Cushinga leczonych pasyreotydem i wykazano, że pasyreotyd jest skuteczny w analizowanej populacji chorych.**

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu i metyraponu **w populacji chorych z zespołem Cushinga** przedstawiono na podstawie następujących badań:

- dla ketokonazolu: Moncet 2007, Sonino 1991;
- dla metyraponu: Daniel 2015, Valasi 2012, Verhelst 1991.

### **Ketokonazol**

W badaniu Moncet 2007 kontrolę choroby lub częściową kontrolę choroby (24h UFC w normie lub spadek o  $\geq 50\%$ , ale nadal powyżej normy) obserwowano u 85% chorych. W badaniu Sonino 1991 kontrola choroby (24h UFC w normie) wystąpiła u 88% chorych.

Poprawę ciśnienia krwi w badaniach raportowano u 80% i 95% chorych (odpowiednio w badaniach Moncet 2007 i Sonino 1991), natomiast poprawę cukrzycy - u 73% i 100% chorych (odpowiednio w badaniach Moncet 2007 i Sonino 1991). W badaniu Sonino 1991 u wszystkich chorych z hipokalemią obserwowano poprawę. W badaniu Moncet 2007 u 74% chorych wystąpiła poprawa miopatii, natomiast u 51% - redukcja nadwagi/otyłości. Obserwowano istotną statystycznie zmianę stężenia cholesterolu całkowitego ze średniej 6,1 (SE: 0,3) mmol/l do średniej 5,0 (SE: 0,2) mmol/l (p<0,001, badanie Sonino 1991).

W badaniu Moncet 2007 obserwowano istotną statystycznie zmianę 24h UFC względem wartości początkowej we wszystkich analizowanych subpopulacjach chorych:

- chorzy przed zabiegiem chirurgicznym: zmiana z mediany 570 (zakres 170-1260) µg do mediany 80 (zakres 22-405) µg, p<0,001;
- leczenie pierwszego wyboru: zmiana z mediany 314 (zakres 136-942) µg do mediany 72 (zakres 10-409) µg, p<0,001;
- po chirurgii/radioterapii: zmiana z mediany 230 (zakres 143-1276) µg do mediany 66 (zakres 12-153) µg, p<0,001.



Istotną statystycznie zmianę 24h UFC względem wartości początkowej obserwowano także w badaniu Sonino 1991 (zmiana ze średniej 1296 (SE: 176) nmol/d do średniej 270 (SE: 69) nmol/d,  $p < 0,001$ ). W badaniu tym obserwowano dodatkowo istotną statystycznie zmianę stężenia kortyzolu: zmiana ze średniej 672 (SE: 31) nmol/l do średniej 549 (SE: 35) nmol/l,  $p < 0,001$ .

W badaniu Moncet 2007 zdarzenia niepożądane wystąpiły u 33% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia - u 7%.

**Zgodnie z wnioskami autorów badań ketokonazol jest skuteczny i ogólnie dobrze tolerowany w leczeniu chorych z zespołem Cushinga. Jest wartościowym lekiem w leczeniu hiperkortyzolemii, pod warunkiem ścisłej obserwacji chorych pod kątem toksyczności wątroby i niewydolności nerek.**

### **Metyrapon**

W badaniach dla metyraponu kontrolę choroby zdefiniowaną jako 24h UFC w normie obserwowano u 26% chorych w badaniu Valasi 2012 oraz 43% chorych w badaniu Daniel 2015. W subpopulacji chorych przed zabiegiem chirurgicznym w badaniu Daniel 2015 kontrola choroby wystąpiła u 35% chorych.

W badaniu Verhelst 1991 kontrolę choroby zdefiniowaną jako stężenie kortyzolu  $< 400$  nmol/l obserwowano u 75% chorych.

U 79% chorych w badaniu Verhelst 1991 obserwowano poprawę miopatii.

W badaniach dla metyraponu obserwowano istotne statystycznie zmiany stężenia ACTH w osoczu (wzrost stężenia ACTH w osoczu wartość początkowa vs końcowa  $p < 0,001$  w badaniu Verhelst 1991) oraz istotne statystycznie zmiany stężenia kortyzolu (zmiana stężenia kortyzolu w surowicy ze średniej 659,6 nmol/l do średniej 281,3 nmol/l,  $p = 0,002$  u chorych po chirurgii lub radioterapii w badaniu Daniel 2015; zmiana stężenia kortyzolu w surowicy ze średniej 734,2 nmol/l do średniej 384,5 nmol/l,  $p < 0,0001$  u chorych leczonych metyraponem w monoterapii  $> 6$  mies. w badaniu Daniel 2015; zmiana stężenia kortyzolu od mediany 654 nmol/l do mediany 348 nmol/l,  $p < 0,001$  w badaniu Verhelst 1991).

Stosowanie metyraponu w badaniu Daniel 2015 związane było z istotną statystycznie zmianą 24h UFC (zmiana ze średniej 1483 nmol/d do średniej 453 nmol/d,  $p = 0,003$  u wszystkich chorych; zmiana ze średniej 1318 nmol/d do średniej 525 nmol/d,  $p = 0,008$  u chorych przed zabiegiem chirurgicznym).

Zdarzenia niepożądane w badaniu Daniel 2015 raportowano u 25% chorych (ocena u wszystkich chorych, również leczonych metyraponem w skojarzeniu,  $N = 195$ ).

**Zgodnie z wnioskami autorów badań stosowanie metyraponu pozwala skutecznie kontrolować stężenie kortyzolu oraz wartości UFC w leczeniu chorych z zespołem Cushinga. Metyrapon jest skuteczny i bezpieczny w analizowanej populacji chorych.**

### **Wyniki o pracowań wtórnych**

Do analizy włączono 3 opracowania wtórne (Díez 2007, Gadelha 2014, Lau 2015). Autorzy publikacji Lau 2015, Gadelha 2014 i Díez 2007 **nie wnioskują na temat wyższości którejkolwiek z analizowanych w opracowaniach 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 zalecą ketokonazolu może być usprawnianie identyfikacji gruczolaków, które początkowo nie były wykryte za pośrednictwem MRI.

---

## Wnioski

Brak możliwości numerycznego porównania ketokonazolu z wybranymi komparatorami stanowi ograniczenie analizy i powoduje, że konieczna jest akceptacja naturalnych ograniczeń dotyczących heterogeniczności zarówno charakterystyk populacji chorych włączonych do poszczególnych badań, jak i metod badań. Włączenie do niniejszego przeglądu w większości badań jednoramiennych skutkuje niską wiarygodnością i oceną przedstawionych wyników. Endogenny zespół Cushinga jest jednak chorobą rzadką, co uzasadnia dostępność dowodów z niższego poziomu wiarygodności.

Wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii dają podstawy do ostrożnego wnioskowania o braku przewag którejkolwiek z terapii nad inną w przypadku porównania ketokonazolu z metyraponem i pasyreotydem w leczeniu chorych z chorobą Cushinga oraz w przypadku porównania ketokonazolu z metyraponem w leczeniu chorych z zespołem Cushinga. Można wnioskować, że analizowane farmakoterapie (ketokonazol, metyrapon, pasyreotydy) stosowane w chorobie lub zespole Cushinga są skuteczne.

Ketokonazol jest substancją, której zastosowanie w leczeniu zespołu Cushinga uznaje się za dobrze ugruntowaną praktykę kliniczną. Pierwsze doniesienia o zastosowaniu leku w analizowanym wskazaniu pochodzą z 1985 roku. Za zasadnością dalszego finansowania ketokonazolu we wskazaniu choroba Cushinga i zespół Cushinga, przemawiają dowody naukowe zawarte w przeglądach systematycznych, wytyczne i rekomendacje międzynarodowych i polskich organizacji medycznych i towarzystw naukowych oraz wieloletnia praktyka kliniczna.

Ketokonazol jest zarejestrowany do stosowania jedynie w leczeniu endogennego zespołu Cushinga (z uwagi na wycofanie leku we wskazaniu leczenie infekcji grzybiczych w lipcu 2013 r.), a więc wprowadzenie jego finansowania w tym wskazaniu nie spowoduje przepisywania leku również dla innych wskazań. Ograniczenie stosowania leku wyłącznie do choroby rzadkiej powoduje, że ketokonazol należy rozpatrywać przez pryzmat dostępności dowodów naukowych dla podobnych chorób rzadkich.

## Słowa kluczowe

ketokonazol, zespół Cushinga, analiza kliniczna



## 2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ketokonazol (Ketoconazole HRA®) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa, 2017.

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
<b>Populacja (P)</b>	Dorośli oraz młodzież w wieku powyżej 12 lat z endogennym zespołem Cushinga
<b>Interwencja (I)</b>	Ketokonazol (Ketoconazole HRA)
<b>Komparator (C)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metyrapon</li> <li>• pasyreotyd</li> <li>• standardowe leczenie wspomagające</li> <li>• brak komparatora dla badań bez grupy kontrolnej</li> </ul>
<b>Efekty zdrowotne (O)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• kontrola choroby,</li> <li>• poprawa objawów klinicznych,</li> <li>• poprawa ciśnienia krwi,</li> <li>• poprawa cukrzycy,</li> <li>• poprawa hipokalemii,</li> <li>• poprawa miopatii,</li> <li>• redukcja nadwagi/otyłości,</li> <li>• cholesterol całkowity,</li> <li>• stężenie ACTH i kortyzolu,</li> <li>• zmiana 24h UFC,</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<b>Typ badań (S)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną</li> <li>• badania bez grupy kontrolnej</li> <li>• opracowania wtórne</li> <li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej</li> </ul>

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz ich charakterystykę przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: [REDAKTOWANE] Ketokonazol (Ketoconazole HRA®) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017).

## 2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Zespół Cushinga jest choroba rzadko występującą. Brak jest wiarygodnych i aktualnych danych epidemiologicznych oraz badań populacyjnych z wyjątkiem przeprowadzonych w Danii (Lindholm 2001). W badaniu tym częstość występowania choroby Cushinga wynosiła 1,2-1,7/milion/rok, częstość występowania gruczolaka nadnerczy 0,6/milion/rok, a raka nadnerczy 0,2/ milion/rok. Gdy uwzględniono niezłośliwe przyczyny zespołu Cushinga, częstość występowania wynosiła 2,3/milion/rok.

Według danych Orphanet z 2012 r. rozpowszechnienie endogennego zespołu Cushinga wynosi 1/26 000, a roczna zapadalność 1/1 400 000 - 1/400 000, ze szczytem zapadalności w 25-40 roku życia (Metyrapon APD). Zgodnie z najnowszymi danymi Orphanet z 2017 r. rozpowszechnienie zespołu Cushinga wynosi 5,9 przypadków na 100 000, a zapadalność 0,15 przypadków na 100 000. W oparciu o rozpowszechnienie zespołu Cushinga i wielkość polskiej populacji, która w 2016 r. wynosiła 38,4 mln (GUS 2017), można szacować, że w Polsce jest około 1500-2500 chorych z zespołem Cushinga.

W poniższej tabeli przedstawiono w podziale na lata dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów z następującymi nazwami głównego rozpoznania wg ICD-10:

- E24 - Zespół Cushinga;
- E24.0 - Choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego;
- E24.3 - Zespół zależny od ektopowego wydzielania ACTH;
- E24.8 - Zespół Cushinga, inny;
- E24.9 - Zespół Cushinga, nie określony (Metyrapon AWA).

**Tab. 2 Całkowita liczba pacjentów w latach 2013-2015 z rozpoznaniem wg ICD-10: E24, E24.0, E24.3, E24.8, E24.9 na podstawie danych NFZ (Metyrapon AWA).**

Rok realizacji	Liczba pacjentów łącznie
2013	1 919
2014	1 842
2015	1 502*

\* Dane udostępnione przez NFZ przedstawione zostały w piśmie z listopada 2015 r., a więc nie obejmują całego roku.

Choroba częściej występuje u kobiet (80%), najczęściej 30- i 40-letnich, średni wiek pacjentów wynosi 40-45 lat (Orphanet 2013, Valassi 2011). Częstość występowania poszczególnych postaci endogennego zespołu Cushinga przedstawiono w poniższej tabeli (Metyrapon APD).

**Tab. 3. Częstość występowania poszczególnych postaci endogennego zespołu Cushinga (Orphanet 2013).**

Postać endogennego zespołu Cushinga	Częstość występowania
ACTH-zależny zespół Cushinga w tym:	80-85% przypadków
- gruczolak przysadki	około 80%
- zespół ektopowego wydzielania ACTH	około 20%
- zespół ektopowego wydzielania CRH	rzadko
ACTH-niezależny w tym:	15-20% przypadków
- gruczolak kory nadnerczy	około 55-60%
- rak kory nadnerczy	około 35-40%
- obustronny przerost nadnerczy	rzadko

Szczegółowe dane epidemiologiczne przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ Ketokonazol (Ketoconazole HRA®) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017).

## 2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Metyrapon i pasyreotyd nie są refundowane w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz ich charakterystykę przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ Ketokonazol (Ketoconazole HRA®) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017).

## 3 Metody

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

##### Populacja (P):

- dorośli oraz młodzież w wieku powyżej 12 lat z endogennym zespołem Cushinga.

##### Interwencja (I):

- ketokonazol (Ketoconazole HRA®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

##### Komparatory (C):

- produkty lecznicze stosowane w leczeniu endogennego zespołu Cushinga zgodnie z aktualną praktyką kliniczną:
  - metyrapon,
  - pasyreotyd,
  - standardowe leczenie wspomagające,
  - brak komparatora dla badań bez grupy kontrolnej.

##### Punkty końcowe (O):

- przeżycie całkowite,
- jakość życia,
- kontrola choroby,
- poprawa objawów klinicznych,
- poprawa ciśnienia krwi,
- poprawa cukrzycy,
- poprawa hipokalemii,
- poprawa miopatii,
- redukcja nadwagi/otyłości,
- cholesterol całkowity,
- stężenie ACTH i kortyzolu,
- zmiana 24h UFC,
- zdarzenia niepożądane.

##### Rodzaj badań:



Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- randomizowane,
- z grupą kontrolną,
- przeprowadzone z zaślepieniem oraz bez zaślepienia,
- bez grupy kontrolnej (jednoramienne, obserwacyjne).

Ze względu na szerokie kryteria włączenia do przeglądu, w tym uwzględnienie badań obserwacyjnych, dla badań bez randomizacji przyjęto dodatkowe kryterium włączenia w postaci minimalnej liczebności populacji chorych leczonych daną terapią. Dla badań bez randomizacji i badań obserwacyjnych przyjęto graniczną liczebność populacji na poziomie ponad 20 chorych leczonych daną interwencją. Ograniczenie wyklucza opisy niewielkich serii przypadków o ograniczonej wiarygodności i możliwości wnioskowania.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie ketokonazolu w analizowanej populacji chorych. Kryterium włączenia, podobnie jak przy ocenie efektywności klinicznej, stanowiła liczebność populacji na poziomie ponad 20 chorych leczonych daną interwencją, co wyklucza opisy niewielkich serii przypadków o ograniczonej wiarygodności i możliwości wnioskowania.

Ponadto nie uwzględniono żadnych innych predefiniowanych kryteriów ograniczających.

Do przeglądu **badani/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej jednej bazie informacji medycznej oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, których celem była ocena skuteczność i/lub bezpieczeństwa ketokonazolu w analizowanej populacji chorych.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

### 3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania w populacjach pediatrycznych poniżej 12 roku życia,
- badania w populacjach poniżej 20 chorych leczonych daną terapią,
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych nie związanych bezpośrednio z analizowaną jednostką chorobową,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia.

## 3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, badań oceniających efektywność praktyczną, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 9 listopada 2017 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 9 listopada 2017 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 9 listopada 2017 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia z datą odcięcia 9 listopada 2017 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

## 3.3 Strategia wyszukiwania badań

### 3.3.1 Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu

W celu porównania ketokonazolu stosowanego u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat z endogennym zespołem Cushinga ze zdefiniowanymi komparatorami (metyraponem, pasyreotydem i standardowym leczeniem wspomagającym) wykonano przegląd systematyczny literatury.

W celu odnalezienia badań pierwotnych przeprowadzono przeszukiwanie baz MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia do 9 listopada 2017 r.

Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*.

Przy pomocy przedstawionych poniżej strategii poszukiwano badań dotyczących stosowania ketokonazolu w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy. W konstrukcji strategii wyszukiwania nie uwzględniono zapytań dotyczących standardowego leczenia wspomagającego, przyjmując założenie, że będzie stanowiło punkt odniesienia w badaniach porównawczych z aktywną terapią i tym samym zostanie zidentyfikowane w ramach zapytań dla aktywnych terapii (ketokonazolu, metyraponu i pasyreotydu). Maksymalizując czułość metody nie zastosowano filtrów nakierowanych na typ badania. Ze względu na niewielką liczbę trafień w bazie *Centre for Reviews and Dissemination* nie ograniczono wyszukiwania w tej bazie do konkretnej jednostki chorobowej.

**Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu i komparatorów w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 09.11.2017 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	Cushing syndrome [MeSH]	11 776
2.	cushing syndrome [tiab] or cushing's syndrome [tiab] or cushings syndrome [tiab] or hypercortisolism [tiab]	10 183
3.	Pituitary ACTH Hypersecretion [MeSH]	1 151
4.	pituitary ACTH Hypersecretion [tiab] or pituitary dependant dypercortisolism [tiab] or inappropriate ACTH secretion syndrome [tiab] or inappropriate adrenocorticotropic hormone secretion [tiab] or cushing disease [tiab]	751
5.	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4</u>	<u>15 729</u>
6.	ketoconazole [MeSH] or ketoconazole [tiab]	8 623
7.	metyrapone [MeSH] or metyrapone [tiab] or metopirone [tiab]	4 479
8.	pasireotide [Supplementary Concept] or pasireotide [tiab] or signifor [tiab]	423
9.	<u>#6 OR #7 OR #8</u>	<u>13 321</u>
10.	<u>#5 AND #9</u>	<u>909</u>
11.	animals [MeSH]	21 092 871
12.	humans [MH]	16 701 942
13.	<u>#11 NOT #12</u>	<u>4 390 929</u>
14.	<u>#10 NOT #13</u>	<u>892</u>

**Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu i komparatorów w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 09.11.2017 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	'Cushing syndrome' / exp	13 946

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
2.	'cushing syndrome':ab,ti or 'cushings syndrome':ab,ti or hypercortisolism:ab,ti	4 644
3.	'cushing disease'/exp	7 196
4.	'cushing disease':ab,ti OR 'pituitary acth hypersecretion':ab,ti OR 'pituitary dependant hypercortisolism':ab,ti or 'inappropriate ACTH secretion syndrome':ab,ti or 'inappropriate adrenocorticotrophic hormone secretion':ab,ti	748
<u>5.</u>	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4</u>	<u>22 099</u>
6.	'ketoconazole'/exp or ketoconazole:ab,ti	27 962
7.	'metyrapone'/exp or metyrapone:ab,ti or Metopirone:ab,ti	6 700
8.	'pasireotide'/exp or pasireotide:ab,ti or Signifor:ab,ti	1 308
<u>9.</u>	<u>#6 OR #7 OR #8</u>	<u>35 039</u>
<u>10.</u>	<u>#5 AND #9</u>	<u>2 198</u>
11.	'animal'/exp	23 729 482
12.	'human'/exp	18 792 648
<u>13.</u>	<u>#11 NOT #12</u>	<u>4 936 834</u>
<u>14.</u>	<u>#10 NOT #13</u>	<u>2 168</u>
<b>15.</b>	<b>#14 AND [embase]/lim</b>	<b>1 923</b>

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu i komparatorów w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 09.11.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	MeSH descriptor: [Cushing Syndrome] explode all trees	88
2.	cushing syndrome:ab,ti or cushings syndrome:ab,ti or hypercortisolism:ab,ti (Word variations have been searched)	234
3.	MeSH descriptor: [Pituitary ACTH Hypersecretion] explode all trees	18
4.	cushing disease:ab,ti or pituitary acth hypersecretion:ab,ti or pituitary dependant hypercortisolism:ab,ti or inappropriate ACTH secretion syndrome:ab,ti or inappropriate adrenocorticotrophic hormone secretion:ab,ti (Word variations have been searched)	210
<u>5.</u>	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4</u>	<u>370</u>
6.	MeSH descriptor: [Ketoconazole] explode all trees	485
7.	ketoconazole (Word variations have been searched)	1015
8.	MeSH descriptor: [Metyrapone] explode all trees	76
9.	metyrapone or Metopirone (Word variations have been searched)	140
10.	pasireotide or Signifor (Word variations have been searched)	121
<u>11.</u>	<u>#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10</u>	<u>1265</u>
<b>12.</b>	<b>#5 OR #11</b>	<b>65</b>
	#12 in Cochrane Reviews	6
	#12 in Other Reviews	0
	#12 in Clinical Trials	59
	#12 in Methods Studies	0



Badania z randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją (Higgins 2011). W przypadku badań jednoramiennych oceny dokonano za pomocą skali NICE (NICE).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2.

W aneksie 13.3 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

## 3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■■■■) przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanych,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności mogą być zmiennymi ciągłymi lub dychotomicznymi.

Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą można wykorzystać miary względne w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji można przedstawić w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH w indeksie dolnym umieszcza się horyzont czasowy obserwacji.

Wyniki mogą być przedstawione także w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło oraz w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2013. Metaanalizy wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.

W przypadku badań, dla których nie jest możliwa analiza statystyczna (m.in. badania obserwacyjne i jednoramienne, lub istotna heterogeniczność) wykonano analizę jakościową ograniczoną do zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny.

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA dotyczących stosowania ketokonazolu w leczeniu analizowanej populacji chorych. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 9 listopada 2017 r. (patrz rozdz. 3.3.2).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 1 publikację, która nie spełniła kryteriów włączenia do przeglądu (patrz aneks 13.3).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych, przedstawiono w rozdz. 4.2.

**Ostatecznie do analizy włączono 3 opracowania wtórne – przeglądy systematyczne bez metaanaliz: Diez 2007, Gadelha 2014, Lau 2015.**

Do opracowania Lau 2015 włączono dwa jednośrodkowe badania retrospektywne dla ketokonazolu: Moncet 2007 i Castinetti 2008, które zostały włączone również do niniejszej analizy klinicznej (patrz rozdz. 13.2). Do opracowania Gadelha 2014 włączono 3 jednośrodkowe badania retrospektywne w zespole Cushinga (Valassi 2012, Moncet 2007 i Sonino 1991) i 1 jednośrodkowe badanie retrospektywne w chorobie Cushinga (Castinetti 2008) – 3 z 4 włączonych badań do opracowania Gadelha 2014 zostały włączone również do niniejszej analizy klinicznej w ramach oceny stosowania ketokonazolu (patrz rozdz. 13.2). Badanie Valassi 2012 analizowano jedynie w ramach oceny stosowania metyraponu ( $\leq 20$  chorych leczonych ketokonazolem). W przypadku opracowania Diez 2007 brak zestawienia włączonych badań, ze względu na bardzo szeroki cel tego przeglądu (tj. przegląd najważniejszych właściwości farmakologicznych i zastosowań klinicznych leków stosowanych w terapii lekowej zespołu Cushinga) włączonych badań dla ketokonazolu jest więcej niż w niniejszej analizie klinicznej. Co więcej, większość z włączonych badań do niniejszej analizy klinicznej została opublikowana po dacie publikacji opracowania Diez 2007.

Charakterystykę włączonych badań i ocenę ich wiarygodności przedstawiono w poniższych tabelach, ocenę jakości - w rozdz. 4.1.1, natomiast opis wyników w rozdz. 4.1.2.



Tab. 8. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Diez 2007 (przegląd systematyczny bez metaanalizy)	Przegląd najważniejszych właściwości farmakologicznych i zastosowań klinicznych leków stosowanych w terapii lekowej zespołu Cushinga	Chorzy z każdą postacią zespołu Cushinga	leki stosowane w chorobie Cushinga, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• neuromodulatory uwalniania ACTH: cyprofetadyna, metergolina, ritanseryna, ketanseryna, bromokryptyna, kabergolina, kwas walproinowy, rezerpina, oktreotyd, lanreotyd, pioglitazon, rozyglitazon;</li> <li>• inhibitory steroidogenezy: metyrapon, trilostan, mitotane, aminoglutetymid, ketokonazol, flukonazol, etomidat;</li> <li>• leki blokujące receptor glukokortykoidów: mifepriston</li> </ul>	badania prospektywne i retrospektywne, opisy serii przypadków i poszczególnych przypadków i prace przeglądowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie zdefiniowano (oceniało m.in. poziom normalizacji)</li> </ul>
Gadelha 2014 (przegląd systematyczny bez metaanalizy)	Systematyczna analiza skuteczności farmakoterapii stosowanej w chorobie Cushinga i ocena siły dowodów	Chorzy z chorobą Cushinga lub innymi formami zespołu Cushinga	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ketokonazol,</li> <li>• metyrapone,</li> <li>• mitotane,</li> <li>• kabergolina,</li> <li>• mifepriston,</li> <li>• etomidate,</li> <li>• oktreotyd,</li> <li>• pasyreotyd,</li> <li>• lanreotyd,</li> <li>• lapatinib,</li> </ul>	RCT i obserwacyjne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek odpowiedzi</li> </ul>

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Intencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• bromokryptyna,</li> <li>• aminoglutetymid,</li> <li>• trilostan</li> </ul>		
Lau 2015 (przegląd systematyczny bez metaanalizy)	Podkreślenie skuteczności farmakoterapii choroby Cushinga oraz rozważenie nowych molekularnych rozwiązań, które mogą prowadzić do rozwoju przyszłych terapii lekowych w chorobie Cushinga	Chorzy z chorobą Cushinga	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kabergolina,</li> <li>• oasireotyd,</li> <li>• ketokonazol,</li> <li>• metyrapon,</li> <li>• mitotan,</li> <li>• mifepriston</li> </ul>	Nie sprecyzowano (włączono badania RCT, jednoramienne, obserwacyjne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano (we włączonych badaniach oceniano m.in. redukcja UFC, poprawa kliniczna, odpowiedź na leczenie, remisja, ZN)</li> </ul>

UFC – wolny kortyzol w moczu (ang. *urine free cortisol*); ZN – zdarzenia niepożądane.

Tab. 9. Ocena wiarygodności o pracowań wtórnych.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania
Diez 2007	MEDLINE (1964-2006), EMBASE (1980-2006), Cochrane Database of systematic Reviews i the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; bd)	Tak/ tak/ nie*	brak zestawienia w zależności od typu i metodyki odnalezionych badań*
Gadelha 2014	PubMed (wszystkie prace opublikowane do lutego 2013 roku)	Tak/ tak <sup>†</sup> / tak	15, w tym dla ketokonazolu 3 jednośrodkowe badania retrospektywne w zespole Cushinga (Malassi 2012, Moncet 2007 i Sonino 1991) i 1 jednośrodkowe badanie retrospektywne w chorobie Cushinga (Castinetti 2008)
Lau 2015	PubMed (wszystkie prace opublikowane do 2014 roku)	Tak/ tak/ tak <sup>‡</sup>	11, w tym dla ketokonazolu 2 jednośrodkowe badania retrospektywne (Moncet 2007, Castinetti 2008)

\* słowa kluczowe i przedział czasu objęty wyszukiwaniem (lata) zostały przedstawione dla baz MEDLINE i EMBASE, ale nie dla baz Cochrane; 2 autorów publikacji, brak informacji jakie i ile badań włączono do przeglądu oraz informacji o kolejnych etapach selekcji badań.

<sup>†</sup> 2 autorów publikacji, brak wskazania czy oboje dokonywali selekcji badań i ekstrakcji danych;

<sup>‡</sup> 3 autorów publikacji, brak wskazania czy oboje dokonywali selekcji badań i ekstrakcji danych; podano liczbę trafień dla poszczególnych leków, liczbę sprawdzanych wyników i ilość włączonych ostatecznie badań.

### 4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR. Zidentyfikowane badania wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Opracowania wtórne charakteryzowały się niską jakością (2-4/11 pkt. w skali AMSTAR). Szczegółową ocenę badania wtórnego przedstawia poniższa tabela.

Tab. 10. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Diez 2007	Gadella 2014	Lau 2015
1. Czy badanie zaprojektowano <i>a priori</i> ?	Tak*	Tak	Tak†
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?	Nie można powiedzieć**	Nie można powiedzieć**	Nie można powiedzieć**
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?	Tak**	Nie	Nie
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?	Nie	Nie	Nie
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?	Nie	Nie†	Tak
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Nie	Tak	Tak
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie††	Nie
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?	Nie	Tak	Nie
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i> )?	Nie	Nie	Nie
11. Czy uwzględniono konflikt interesów?	Nie	Nie	Tak
Podsumowanie wyników	2/11	3/11	4/11

\* w badaniu podano typ poszukiwanych badań, nie podano innych kryteriów (jak konkretne punkty końcowe), cel badania był bardzo szeroki;

\*\* badanie ma kilku autorów, ale brak jest danych odnośnie sposobu selekcji badań i ekstrakcji danych;

\*\*\* słowa kluczowe i przedział czasu objęty wyszukiwaniem (lata) zostały przedstawione dla baz MEDLINE i EMBASE, ale nie dla baz Cochrane;

† brak spisu badań wykluczonych;

†† przedstawiono wyniki oceny GRADE łącznie dla badań włączonych dla konkretnego leku, a nie dla

każdego badania osobno;

\* w badaniu podano kryterium odnośnie minimalnej liczebności populacji we włączonych badaniach, nie podano innych kryteriów (jak konkretne punkty końcowe).

## 4.1.2 Wyniki opracowań wtórnych

Wyniki i wnioski z włączonych do niniejszego raportu opracowań wtórnych dotyczące ketokonazolu w chorobie lub zespole Cushinga zostały przedstawione i podsumowane w raporcie AOTMiT na ten temat (RPT 434-53/2015) – patrz niżej.

### Diez 2007

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.

### Wnioski

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 pozamaciczną ACTH, ciężką hiperkortyzolizmu i złośliwości związane hiperkortyzolizmu.

## Gadelha 2014

Poziom jakości włączonych do analizy dowodów naukowych dotyczących terapii ketokonazolem zastosowanej w chorobie i zespole Cushinga oceniono na „niski” (definiowany dla badań obserwacyjnych bez specjalnej siły oraz z istotnymi ograniczeniami).

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.

Badania nad zespołem Cushinga: odpowiedź na leczenie była na poziomie 53-88% (3 badania).

### *Wnioski*

Spośród wszystkich analizowanych leków (pasyreotyd, 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 pasyreotydu. 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.

Większość badań nad obecnie stosowaną farmakoterapią choroby Cushinga jest niskiej jakości. Jedyne dostępne badanie RCT dotyczy pasyreotydu. 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 być pomocne w optymalizacji równowagi między skutecznością a bezpieczeństwem. Aktualne badane leki, taki jak beksaroten, LCI699 i kwas retinowy mogą poszerzyć zakres przyszłych opcji terapeutycznych.

## Lau 2015

---

W badaniach Moncet 2007 i Castinetti 2008 dotyczą zastosowania 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.

### *Wnioski*

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 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.

### **Podsumowanie**

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

pokamowego (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 w opracowaniach 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.

## 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako: randomizowane, z grupą kontrolną, przeprowadzone z zaślepieniem oraz bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej (jednoramienne, obserwacyjne). W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie ketokonazolu w analizowanej populacji chorych.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także opracowań wtórnych dotyczących stosowania ketokonazolu w analizowanej populacji chorych.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano łącznie 43 prace (pełne teksty i abstrakty), które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych (w tym badań dotyczących efektywności praktycznej) i opracowań wtórnych, przedstawiono na rysunku poniżej.

**Do dnia 09.11.2017 r. nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie ketokonazolu w populacji chorych z endogennym zespołem Cushinga, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.**

W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z endogennym zespołem Cushinga zidentyfikowano jedynie jednoramienne, w większości retrospektywne, badania kliniczne (dla ketokonazolu i metyraponu) oraz jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (Colao 2012) porównujące różne dawki pasyreotydu.



Do przeglądu włączono 10 badań, w których stosowano analizowane terapie, w tym:

- 4 badania dla ketokonazolu: Castinetti 2008, Castinetti 2014, Moncet 2007, Sonino 1991;
- 4 badania dla metyraponu: Bosch 2014, Daniel 2015, Valasi 2012, Verhelst 1991;
- 2 badania dla pasyreotydu: Colao 2012, Boscaro 2009.

Nie odnaleziono badań dotyczących porównania stosowania standardowego leczenia wspomagającego z żadnym z aktywnych komparatorów w analizowanej populacji chorych.

W ramach dodatkowej oceny efektywności praktycznej ketokonazolu przedstawiono nieopublikowane wyniki rejestru ERCUSYN (patrz rozdz. 7).

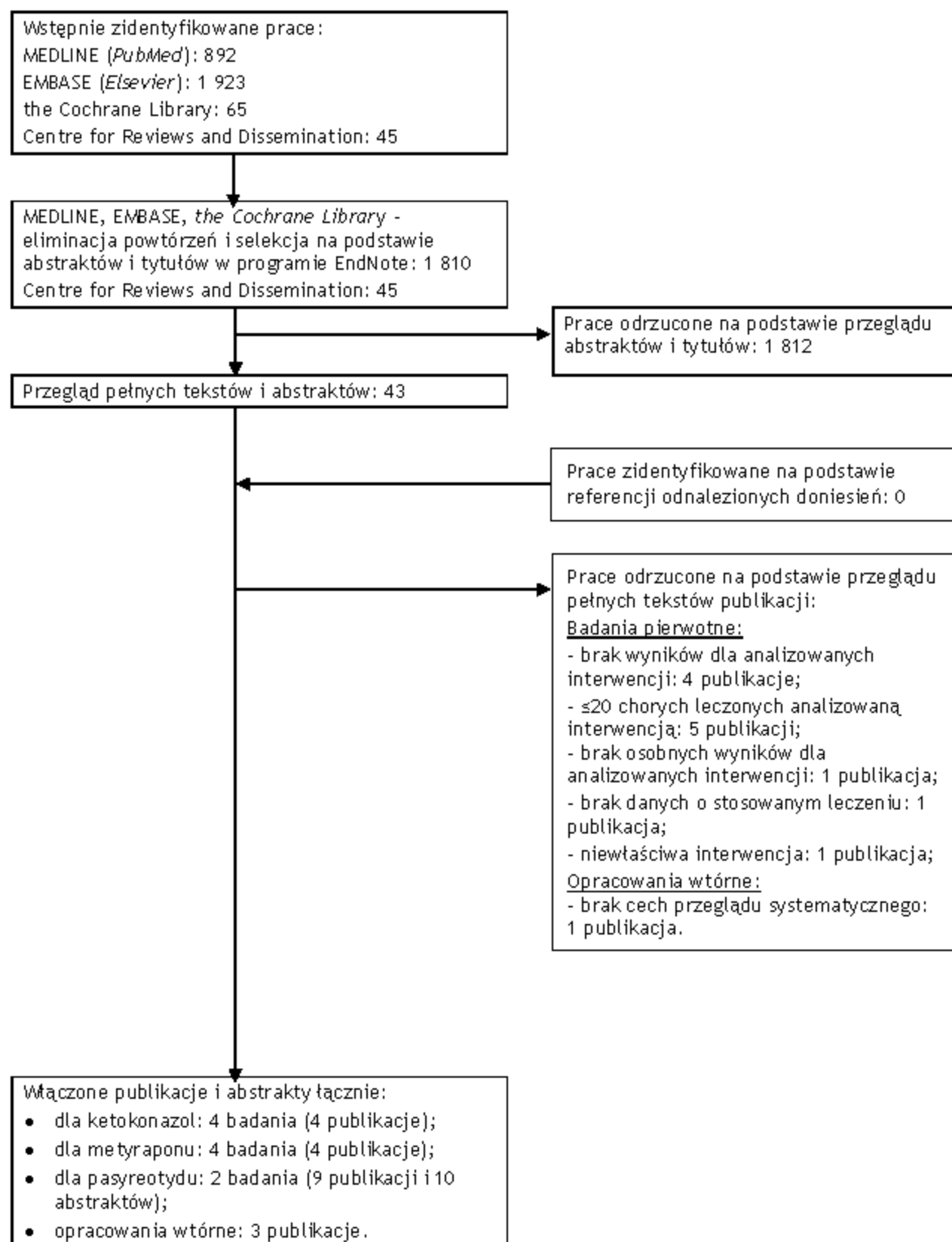
Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.2.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.3.

Ryc 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dla ketokonazolu i komparatorów (diagram QUOROM/PRISMA).



## 4.2.1 Metody badań

Nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie ketokonazolu w populacji chorych z endogennym zespołem Cushinga, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.

W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z endogennym zespołem Cushinga zidentyfikowano jedynie jednoramienne, w większości retrospektywne, badania kliniczne (dla ketokonazolu i metyraponu) oraz jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (Colao 2012) porównujące różne dawki pasyreotydu.

Do przeglądu włączono 10 badań, w których stosowano analizowane terapie, w tym:

- 4 badania dla ketokonazolu:
  - Castinetti 2008;
  - Castinetti 2014;
  - Mancet 2007;
  - Sonino 1991;
- 4 badania dla metyraponu:
  - Bosch 2014;
  - Daniel 2015;
  - Valasi 2012;
  - Verhelst 1991;
- 2 badania dla pasyreotydu:
  - Colao 2012;
  - Boscaro 2009.

Nie odnaleziono badań dotyczących porównania stosowania standardowego leczenia wspomagającego z żadnym z aktywnych komparatorów w analizowanej populacji chorych.

W przypadku badania randomizowanego Colao 2012 uwzględniono ramię pasyreotydu w dawce początkowej 600 µg/2xd, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Signifor).

Populację w badaniach stanowili chorzy z chorobą lub zespołem Cushinga. Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu, metyraponu i pasyreotydu w populacji chorych z chorobą Cushinga przedstawiono na podstawie następujących badań:

- dla ketokonazolu:
  - Castinetti 2008;
  - Castinetti 2014;
- dla metyraponu:

- Bosch 2014;
- dla pasyreotydu:
  - Colao 2012;
  - Boscaro 2009.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu i metyraponu w populacji chorych z zespołem Cushinga przedstawiono na podstawie następujących badań:

- dla ketokonazolu:
  - Moncet 2007;
  - Sonino 1991;
- dla metyraponu:
  - Daniel 2015;
  - Valasi 2012;
  - Verhelst 1991.

Charakterystykę badań włączonych do analizy z uwzględnieniem liczebności populacji i okresu obserwacji oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy i testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
Ketokonazol						
Castinetti 2008	Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kliniczne	1 ośrodek we Francji	38*	Mediana: 22,6 mies.	Chorzy z chorobą Cushinga	Ketokonazol w początkowej dawce 200-400 mg/d, zwiększanej do ≤1 200 mg/d.
Castinetti 2014	Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne	14 ośrodków we Francji	200	Terapia przed zabiegiem chirurgicznym (N=40): średnia 4,05 mies.; Terapia po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego (N=160): średnia 24,8 mies.	Chorzy z chorobą Cushinga	Ketokonazol w dawce 200-1 200 mg/d
Moncet 2007	Badanie obserwacyjne	Bd	54	Średnia czasu leczenia: 0,8 roku	Chorzy z endogennym zespołem Cushinga	Ketokonazol w dawce 200-1 200 mg/d
Sonino 1991	Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kliniczne	1 ośrodek we Włoszech	34	Czas leczenia: 4 chorych <1 mies.; 18 chorych 1-6 mies.; 12 chorych >6 mies.	Chorzy z zespołem Cushinga	Ketokonazol w dawce 400-1 200 mg/d
Metyrapon						
Bosch 2014	Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kliniczne	1 ośrodek w Holandii	33**	Mediana obserwacji: 138 mies.	Chorzy z chorobą Cushinga leczeni ketokonazolem lub metyraponem przed zabiegiem chirurgicznym	Metyrapon w dawce 1 000-6 000 mg/d, n=22; Ketokonazol 400-1 000 mg/d, n=10;

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
						Ketokonazol 600 mg/d + metyrapon 1 000 mg/d, n=1**
Daniel 2015	Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne	13 ośrodków w Anglii i Walii	195***	Średni czas trwania leczenia: 8 mies. (mediana 3 mies.)	Chorzy z zespołem Cushinga	Metyrapon w średniej początkowej dawce 1 040 mg
Valasi 2012	Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kliniczne	1 ośrodek w Hiszpanii	62	Mediana czasu trwania leczenia: 4 mies.	Chorzy z zespołem Cushinga leczeni ketokonazolem lub metyraponem przed zabiegiem chirurgicznym	Metyrapon 750-4 500 mg/d, n=23; Ketokonazol 200-1 000 mg/d, n=17; Metyrapon + ketokonazol, n=22#
Verhelst 1991	Retrospektywne badanie kliniczne	Bd	91 (w tym 57 chorych z chorobą Cushinga)	Bd	Chorzy z zespołem Cushinga	Metyrapon 500-3 000 mg/d
<b>Pasyreotyd</b>						
Colao 2012	Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne z równoległymi grupami, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Bd	162	Średni czas leczenia: 10,8 mies. (przedłużona faza badania do 24 mies.)	Chorzy z utrzymującą się lub nawracającą chorobą Cushinga, lub noworozpoznaną chorobą Cushinga, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego	Pasyreotyd 600 µg/2xd, n=82; Pasyreotyd 900 µg/2xd, n=80.
Boscaro 2009	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne	10 ośrodków w 5 krajach	39	Czas leczenia: 15 dni	Chorzy z noworozpoznaną (kwalifikujący się	Pasyreotyd 600 µg/2xd

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
					do operacji przysadki), utrzymującą się lub nawracającą chorobą Cushinga (po operacji bez uprzedniego napromieniowania przysadki)	

\* 38 chorych włączonych do analizy, ale u 5 chorych leczenie ketokonazolem zostało przerwane w ciągu pierwszego tygodnia z powodu nietolerancji, a zatem długoterminową ocenę leczenia przeprowadzono w grupie 33 chorych;

\*\* w tym 22 chorych leczonych metyraponem, 10 leczonych ketokonazolem (chorzy wykluczeni z analizy) i 1 leczony ketokonazolem w skojarzeniu z metyraponem (wykluczony z analizy);

\*\*\* w tym 164 chorych leczonych metyraponem w monoterapii;

# do analizy włączono jedynie chorych leczonych metyraponem w monoterapii.

Tab. 12. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. intention to treat)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Ketokonazol						
Castinetti 2008	Tak	Opisane	Bd	Tak*	Bd	Nie
Castinetti 2014	Tak	Opisane	Bd	Tak	Bd	Nie
Moncet 2007	Tak	Opisane	Bd	Tak	Bd	Nie
Sonino 1991	Tak	Opisane	Badanie częściowo sponsorowane w ramach MURST Grant (Rzym, Włochy)	Tak	Bd	Nie
Metyrapon						
Bosch 2014	Tak	Opisane	Brak	Tak**	Bd	Nie
Daniel 2015	Tak	Opisane	Badanie częściowo sponsorowane przez HRA Pharma	Tak***	Bd	Nie
Valasi 2012	Tak	Opisane	Brak	Tak#	Bd	Nie
Verhelst 1991	Tak	Opisane	Bd	Tak	Bd	Nie
Pasyreotyd						
Colao 2012	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Novartis Pharma	Tak	Bd	Tak
Boscaro 2009	Tak	Opisane	Bd	Tak	Bd	Nie

\* 38 chorych włączonych do analizy, ale u 5 chorych leczenie ketokonazolem zostało przerwane w ciągu pierwszego tygodnia z powodu nietolerancji, a zatem długoterminową ocenę leczenia przeprowadzono w grupie 33 chorych;

\*\* w badaniu analizowano 33 chorych, w tym 22 chorych leczonych metyraponem, 10 leczonych ketokonazolem (chorzy wykluczeni z analizy) i 1 leczony ketokonazolem w skojarzeniu z metyraponem (wykluczony z analizy);

\*\*\* analizowano chorych leczonych metyraponem w monoterapii (164 chorych z 195);



# do analizy włączono jedynie chorych leczonych metyraponem w monoterapii.

## **4.2.2 Ocena jakości badań**

### **4.2.2.1 Ocena jakości badań jednoramiennych**

Do oceny badań jednoramiennych włączonych do niniejszej analizy zastosowano skalę NICE.

Badania zakwalifikowane do niniejszej analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa charakteryzowały się umiarkowaną i niską jakością (ocena między 6 a 4 punkty na 8 możliwych w skali NICE). Obniżenie oceny wynika z braku prowadzenia badania w sposób prospektywny (oprócz badania Boscaro 2009 - badanie prospektywne drugiej fazy) oraz braku włączania kolejnych chorych do analizy.

Tab. 13. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.

Pytanie	Ketokonazol				Metyrapon				Pasyreotyd
	Castinetti 2014	Castinetti 2008	Moncet 2007	Sonino 1991	Valassi 2012	Daniel 2015	Bosh 2014	Verhelst 1991	Boscaro 2009
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	tak	nie	nie	nie	nie	tak	nie	nie	tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	nie	nie	nie	tak	nie	nie	nie	nie	nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	tak	nie	tak	nie	tak	tak	nie	tak	nie
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	<b>6/8</b>	<b>4/8</b>	<b>5/8</b>	<b>5/8</b>	<b>5/8</b>	<b>6/8</b>	<b>4/8</b>	<b>4/8</b>	<b>6/8</b>

#### 4.2.2.2 Ocena jakości badań randomizowanych

Jakość badania randomizowanego (Colao 2012) zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Cochrane. Zestawienie oceny jakości badania przedstawia poniższa tabela.

W badaniu pacjenci byli losowo włączeni do jednej z dwóch grup badania. Randomizację wykonano przy pomocy IVRS (*Interactive Voice Response System*), jednakże nie podano informacji o metodzie generowania numerów, na podstawie, których dokonano randomizacji. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, jednak zaślepienie dotyczyło pierwszych 3 miesięcy. Celem badania był ocena skuteczności pasyreotydu w dwóch dawkach, stosowanego w iniekcjach podskórnych samodzielnie przez pacjenta. W związku z brakiem grupy kontrolnej nie postawiono hipotezy badawczej. Do 3 miesiąca badanie prowadzono w schemacie grup równoległych, po 3 miesiącu dawkowanie pasyreotydu było utrzymywane lub zmieniane zależnie od uzyskanego efektu terapeutycznego. Zastosowano analizę ITT dla jednego punktu końcowego: poziom wolnego kortyzolu w moczu we wszystkich przedziałach czasowych. Nie porównywano statystycznie wyników uzyskanych w obu grupach. Pozostałe punkty końcowe analizowano dla chorych, dla których dane były dostępne (analiza PP). W badaniu opisano, jaki odsetek chorych ukończył 3, 6 i 12 miesiąc badania, stopień „utruty” pacjentów był porównywalny w obu grupach. W publikacji podano przyczyny wcześniejszego zakończenia udziału pacjentów w badaniu. Wg Charakterystyki Produktu Leczniczego zalecane dawkowanie pasyreotydu wynosi od 0,3 do 0,9 mg leku 2 razy na dobę, w badaniu po 3 miesiącu badania część pacjentów otrzymywała pasyreotydu w dawce 1,2 mg 2 x na dobę, co zwiększa ryzyko błędu systematycznego (AWA Signifor 2013).

Analiza badania włączonego do przeglądu systematycznego dla pasyreotydu w 4 domenach wskazuje na wysokie ryzyko błędu systematycznego.

Tab. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
Colao 2012	niejednoznaczne	niejednoznaczne	wysokie	wysokie	niejednoznaczne	wysokie	wysokie

Legenda:<sup>1</sup>

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,

<sup>1</sup> Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8

- niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Ukrycie kodu randomizacji
    - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
    - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Zaślepienie badaczy i pacjentów
    - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
    - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Zaślepienie oceny efektów
    - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
    - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Niekompletne dane zaadresowane
    - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
    - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Selektywne raportowanie
    - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
    - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Inne czynniki
    - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
-

- o zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
- o brak danych - nieznane ryzyko błędu.

### **4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia**

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy. Często we włączonych badaniach brak jest ściśle zdefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia.

Tab. 15. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Choroba Cushinga		
Ketokonazol		
Castinetti 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z chorobą Cushinga leczeni ketokonazolem w latach 1995-2005 w danym ośrodku (diagnoza CD na podstawie obrazu klinicznego choroby, podwyższonego poziomu wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu (UFC, średnia z 3 próbek), podwyższony poziom kortyzolu w surowicy i ACTH oraz brak odpowiedzi na standardowy test hamowania niską dawką deksametazonu (2 mg/d przez 2 dni) i odpowiedniej odpowiedzi na test przy zastosowaniu wysokich dawek DEX (8 mg/d przez 2 dni); w przypadku braku jednoznacznego obrazu gruczolaka przysadki podczas obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) wykonano IPSS);</li> <li>świadoma zgoda na udział w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul>
Castinetti 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy leczeni ketokonazolem w monoterapii w chorobie Cushinga i obserwowani w trzeciorzędowych ośrodkach referencyjnych w latach 1995-2012,</li> <li>diagnoza CD potwierdzona w cewnikowaniu zatok skalistych stymulowane CRH lub testem z desmopresyną przy negatywnym wyniku MRI przysadki,</li> <li>przed leczeniem ketokonazolem pełna ocena kliniczna i hormonalna a średni UFC znormalizowany do maksymalnej wartości normalnej w danym ośrodku,</li> <li>świadoma zgoda na udział w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul>
Metyrapon - komparator		
Bosch 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z chorobą Cushinga leczeni przed operacją przezkłiniową ketokonazolem lub metyraponem w latach 1990-2010 w danym ośrodku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Pasyreotyd - komparator		
Boscaro 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy <math>\geq 18</math> r.ż. z noworozpoznaną (kwalifikujący się do operacji przysadki), utrzymującą się lub nawracającą chorobą Cushinga (po operacji bez uprzedniego napromieniowania przysadki), zależną od ACTH i potwierdzoną w okresie 2 m-cy przed włączeniem do badania (diagnoza CD: śr. z 2 kolejnych pomiarów 24-h UFC <math>\geq 2 \times</math> GGN, poziom ACTH w osoczu w godz. porannych w lub powyżej zakresów normy i: potwierdzenie w MRI makrogruczolaka przysadki [<math>\geq 1</math> cm] lub gradient dla dolnych zatok skalistych <math>&gt;3</math> po stymulacji CRH;</li> <li>ocena w skali sprawności Karnofsky'ego <math>\geq 60</math>,</li> <li>chorzy będący w stanie dostarczyć pisemne potwierdzenie świadomej zgody na udział w badaniu i ukończyć 15-dniowe leczenie pasyreotydem,</li> <li>chorzy, którzy otrzymywali metyrapon lub ketokonazol (N=6) przed rozpoczęciem badania byli zobowiązani do zaprzestania leczenia tymi lekami odpowiednio przez 1 i 2 tygodnie przed otrzymaniem pasyreotydu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z zespołem Cushinga spowodowanym ektopowym wydzielaniem ACTH,</li> <li>hiperkortyzolizm w następstwie guzów nadnerczy lub guzkowego (pierwotnego) obustronnego przerostu kory nadnerczy,</li> <li>rozpoznany zespół dziedziczny jako przyczyna nadmiernego wydzielania ACTH i zespół McCune-Albrighta,</li> <li>chorzy bez zaburzeń pozatarczycowych, którzy otrzymali oktreotyd LAR lub jakiegokolwiek inny długo działający analog somatostatyny w ciągu 8 tygodni od włączenia do badania, mieli słabo kontrolowaną cukrzycę (obecność kwasicy ketonowej lub poziom hemoglobiny glikozylowanej <math>&gt;10\%</math>), chorobę wątroby lub aktywną chorobę pęcherzyka żółciowego</li> </ul>
Boscaro przedłużenie (Boscaro 2014)	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy <math>\geq 18</math> r.ż. z chorobą Cushinga (diagnoza CD patrz Boscaro 2009), którzy ukończyli 15-d badanie Boscaro 2009 i mieli poziom 24-h UFC w normie na koniec badania Boscaro 2009, i/lub w opinii badacza uzyskali znaczącą korzyść kliniczną z leczenia pasyreotydem,</li> <li>chorzy, u których w 15-d badaniu Boscaro 2009 nie wystąpiły nieakceptowalne ZN lub problemy z tolerancją leku,</li> <li>pacjentki w wieku rozrodczym, które nie przeszły klinicznej udokumentowanej całkowitej histerektomii i / lub owariektomii lub podwiązania jajowodów, musiały zgodzić się na stosowanie antykoncepcji barierowej w trakcie całego przedłużenia badania i przez 1 miesiąc po zakończeniu badania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy, u których w 15-d badaniu Boscaro 2009 wystąpiły: słabo kontrolowana cukrzyca (kwasica ketonowa lub HbA<sub>1c</sub> <math>&gt; 10\%</math>); poziomy aminotransferaza alaninowa / aminotransferaza asparaginianowa lub fosfataza alkaliczna utrzymujące się <math>&gt; 2,5 \times</math> GGN; stężenie kreatyniny w surowicy <math>&gt; 2,0 \times</math> GGN i / lub stężenie bilirubiny w surowicy <math>&gt; 2 \times</math> GGN; nieprawidłowa koagulacja (czas protrombinowy i czas częściowej tromboplastyny podwyższony o 30% powyżej normy) lub krwinki białe <math>&lt; 3,0 \times 10^9/l</math>, hemoglobina <math>&lt; 12,0</math> g/dl dla kobiet i <math>&lt; 13,0</math> g/dl dla mężczyzn, lub liczba płytek krwi <math>&lt; 100 \times 10^9/L</math>; lub jakiegokolwiek inne niedopuszczalne ZN lub problemy z tolerancją</li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Colao 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy <math>\geq 18</math> r.ż. z potwierdzoną utrzymującą się lub nawracającą chorobą Cushinga lub z noworozpoznaną chorobą, jeżeli nie kwalifikowali się do leczenia operacyjnego; definicja CD: chorzy z poziomem 24-h UFC <math>\geq 1,5 \times</math>GGN, porannym poziomem kortykotropiny w osoczu <math>\geq 5</math> ng/l (1,1 nmol/l), potwierdzone przysadkowe źródło zespołu Cushinga,</li> <li>w przypadku leczonej CD w badaniu zdefiniowano określone okresy wymycia w zależności od stosowanego leczenia,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>napromienianie przysadki w ciągu ostatnich 10 lat, ucisk na skrzyżowanie wzrokowe powodujący uszkodzenia pola widzenia, objawowa kamica żółciowa i poziom glikowanej hemoglobiny <math>&gt; 8\%</math>,</li> <li>mitotan w ciągu ostatnich 6 m-cy, zespół Cushinga o podłożu innym niż przysadkowe lub zespół dziedziczny, GRA; niekontrolowana niedoczynność tarczycy; nieprawidłowa koagulacja; istotnie upośledzona czynność układu sercowo-naczyniowego; QTc <math>&gt; 480</math>ms; choroba wątroby; ocena w skali sprawności Karnofsky'ego <math>&lt; 60</math>; stan obniżonej odporności</li> </ul>
Colao przedłużenie (Schopohl 2014)	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy, którzy na koniec badania Colao 2012 (kryteria włączenia do badania Colao 2012 patrz wyżej), tj. w 12 m-cu mieli średni UFC UFC <math>\leq</math>GGN lub odnosili znaczące korzyści kliniczne (w ocenie badacza) z terapii pasywnym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>patrz kryteria wykluczenia z badania Colao 2012</li> </ul>
Zespół Cushinga		
Ketokonazol		
Moncet 2007 <sup>^</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy leczeni ketokonazolem z potwierdzonym<sup>f</sup> zespołem Cushinga</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul>
Sonino 1991 <sup>^</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy leczeni ketokonazolem w zespole Cushinga (pierwotna diagnoza była dokonywana zgodnie ze zdefiniowanymi kryteriami*) w danym ośrodku;</li> <li>świadoma zgoda na udział w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z zespołem Cushinga nieleczeni ketokonazolem w ramach opieki paliatywnej</li> </ul>
Metyrapon - komparator		
Daniel 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z zespołem Cushinga leczeni metyraponem w latach 1993-2013</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul>
Valassi 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z nieleczonym wcześniej zespołem Cushinga w latach 1983-2010</li> <li>diagnoza CD na podstawie obrazu klinicznego, biochemicznego i radiologicznego choroby; spełnione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>przynajmniej dwa z poniższych warunków: podwyższonego poziomu wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu, podwyższony poziom kortyzolu w surowicy lub w ślinie, brak odpowiedzi na standardowy test hamowania niską dawką deksametazonu (2 mg/d przez 2 dni) lub odpowiedniej odpowiedzi na test nocnego hamowania przy zastosowaniu dawek DEX (1 mg/d);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza różnicowa odpowiedzią na test przy zastosowaniu wysokich dawek DEX (8 mg/d przez 2 dni); test stymulacyjny z CRH, w przypadku braku jednoznacznego obrazu gruczolaka przysadki podczas obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (CT/MRI).</li> </ul>	
Verhelst 1991	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z zespołem Cushinga w okresie 20 lat;</li> <li>• diagnoza CD na podstawie obrazu badań biochemicznych i oceny stężenia ACTH lub badania radiologicznego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bd</li> </ul>

ACTH – hormon adrenokortykotropowy/kortykotropina; CD – choroba Cushinga (ang. *Cushing disease*); CRH – hormon uwalniający kortykotropinę (ang. *corticotropin-releasing hormone*); DEX – deksametazon; GGN – górna granica normy; GRA – aldosteronizm poddający się leczeniu glikokortykosteroidami (ang. *glucocorticoid remediable aldosteronism*); IPSS – cewnikowanie zatok skalistych dolnych (ang. *Inferior Petrosal Sinus Sampling*); MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; UFC – wolny kortyzol w moczu (ang. *urinary free cortisol*);

^ brak ściśle zdefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia;

\* Początkowa diagnoza była oparta na parametrach klinicznych, wysokim poziomie wydalania kortyzolu z moczem i wysokim stężeniu kortyzolu w osoczu, zaburzeniu dobowego rytmu w odniesieniu do poziomu kortyzolu w osoczu i niepowodzeniu supresji za pomocą małej dawki deksametazonu. W diagnostyce różnicowej testy obejmowały: duże dawki deksametazonu, pomiar ACTH, badanie metyraponu i hormonu uwalniającego kortykotropinę.

† Rozpoznanie hiperkortyzolemii potwierdzono wykonując nocny test supresji małej dawki deksametazonu (test Nugenta) i pomiary wolnego kortyzolu (UFC) w 24-godzinnej zbiorce moczu i w próbkach pobieranych jednorazowo (22-23 h). Diagnozę etiologiczną wykonano wykonując: 1) przez nocny test supresji deksametazonu w dawce 8 mg, 2) pomiar podstawowych poziomów ACTH w osoczu, 3) techniki obrazowania, w tym MRI regionu typu sellar i / lub tomografii komputerowej płuc i nadnerczy. U dwóch pacjentów z wątpliwymi wynikami wykonano test z CRH/desmopresyną.

#### 4.2.4 Charakterystyka populacji

We włączonych do analizy badaniach populację stanowili pacjenci z chorobą lub zespołem Cushinga.

W chorobie Cushinga leczonych było łącznie:

- ketokonazolem – 233 pacjentów w ramach 2 badań dedykowanych dla CD i 37 w ramach badania obejmującego chorych z różnymi typami jednostek chorobowych w zespole Cushinga (brak oddzielnej charakterystyki dla chorych z CD w tym badaniu),
- metyraponem – 33 pacjentów w ramach 1 badania dedykowanego dla CD oraz 225 w ramach 3 badań obejmujących chorych z różnymi typami jednostek chorobowych w zespole Cushinga (w tym oddzielne charakterystyki dostępne dla 172 pacjentów łącznie w 2 badaniach),
- pasyreotydem – 121 pacjentów w ramach 2 badań dedykowanych dla CD (w tym 45 w ramach przedłużenia obserwacji w tych badaniach).

W zespole Cushinga leczonych było łącznie:

- ketokonazolem – 88 pacjentów (2 badania, w tym 37 w CD w 1 badaniu, patrz wyżej),
- metyraponem – 348 pacjentów (3 badania, w tym 225 w CD w ramach 3 badań – 2 z nich z oddzielnymi charakterystykami dla tych chorych – patrz wyżej).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie charakterystyki populacji chorych włączonych do badań uwzględnionych w niniejszej analizie. Część z chorych w badaniach była przed operacją, część po operacji, a część po radioterapii – w większości badań jednak brak jest takich danych. W przypadku różnych dawek leku w badaniu charakterystykę przedstawiono tylko dla tych analizowanych w ramach niniejszego problemu decyzyjnego.

W badaniach dla ketokonazolu, metyraponu i pasyreotydu średnia (lub mediana w przypadku braku podania średniej) wieku pacjentów wyniosła ok. 40 lat (brak danych w badaniu Verhelst 2011; w badaniach Bosch 2014 i Daniel 2015 ok. 50 lat). Należy zauważyć, że w części badań włączono chorych również poniżej 12 r.ż. (Castinetti 2014 dla KET oraz Valassi 2012 i Verhelst 1991 dla metyraponu; brak danych w badaniu Daniel 2015 dla metyraponu). Odsetek kobiet w badaniach był różny. Również długość leczenia pomiędzy badaniami oraz w ramach poszczególnych badań była mocno zróżnicowana – od kilku dni do kilku lat. Dodatkowo mając na uwadze pozostałe kategorie danych należy podkreślić, iż populacje w analizowanych badaniach były heterogeniczne, stąd wyniki porównania tych terapii niezależnie do stosowanej metody należy interpretować z ostrożnością.

Tab. 16. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	N	Typ choroby i ew. podział na podgrupy, n (%)	Podział ze względu na operację, n (%)	Wiek, średnia±SD (zakres), lata	K/M, n (%)	Długość leczenia, średnia±SD (zakres), m-ce	UFC, średnia±SD (zakres), nmo/l/d	Stężenie kortyzolu w osoczu, średnia±SD (zakres), nmo/l	Stężenie ACTH w osoczu, średnia±SD (zakres), ng/l
<b>Choroba Cushinga</b>									
<b>Ketokonazol</b>									
Castinetti 2008	33	CD: 33 <sup>†</sup> (100)	a) po operacji (nieudanej): 17 (52); b) bez operacji: 16 (48)	43 (18-73; mediana 42): a) 42 (18-66; mediana 42), b) 44 (zakres 24-73; mediana 41) <sup>*</sup>	28 (85)/5 (15): a) 14 (82)/3 (18); b) 14 (88)/2 (13)	bd (1-72) <sup>x</sup>	a) 2124 (248-12500), b) 1792 (275-16700)	bd	bd
Castinetti 2014	200	CD 200 (100) <sup>y</sup>	a) przed operacją: 40 (20), b) niekwalifikujący się do operacji <sup>‡</sup> : 32 (16); c1) po nieudanej operacji: 93 (47); c2) po radioterapii: 35 (18) <sup>†</sup>	41,9±15,8 (8-87)	156 (78)/44 (22)	a) 4,05±4,1 (0,03-15), b+c) 24,8±33,6 (0,2-135)	bd	bd	bd
<b>Metyrapon - komparator</b>									
Bosch 2014	33	CD: 33 (100)	bd	mediana 50 (16-65)	25 (76)/8 (24)	mediana (zakres IQ): 5,8 (4,1-8,7)	mediana 967 (210-22 500)	mediana 610 (180-1050)	mediana 64 (20-239)

Badanie	N	Typ choroby i ew. podział na podgrupy, n (%)	Podział ze względu na operację, n (%)	Wiek, średnia±SD (zakres), lata	K/M, n (%)	Długość leczenia, średnia±SD (zakres), m-ce	UFC, średnia±SD (zakres), nmol/d	Stężenie kortyzolu w osoczu, średnia±SD (zakres), nmol/l	Stężenie ACTH w osoczu, średnia±SD (zakres), ng/l
Daniel 2015 (CD <sup>0</sup> )	115	CD: 115 (59)	bd	49,9	85 (74)/30 (26)	bd	bd	bd	bd
Verhelst 1991 (CD <sup>0</sup> )	57	CD: 57 (62,6)	bd	bd (14-68)	43 (75)/14 (25)	1-16 tyg., N=53	bd	mediana 730 (335-1150)	mediana 73 (14-408)
<b>Pasyreotyd - komparator</b>									
Boscaro 2009	39	CD: 39 (100)	bd <sup>a</sup>	41,5 (22-73)	29 (74)/10 (26)	bd	1231 (291-5950), N=29	w surowicy 737 (221-1518), N=29	73 (7-268)** <sup>a</sup> , N=29
Boscaro przedłużenie	19	CD: 19 (100)	bd	43±11,6 (22-73)	17 (89)/2 (11)	mediana 9,7 m-ca (zakres 2 m-ce - 4,8 roku)	1220±753 (291-2760), N=17	724±222 (442-1187), N=18	61±49 (9-204)** <sup>a</sup> , N=18
Calao 2012	82	CD: 82 (100)	wcześniejsze leczenie: operacja 64 (78), leki 36 (44), napromienianie przysadki 3 (4) <sup>b</sup>	41 (18-67)	62 (76)/20 (24)	10,8 (0,03-37,8), N=162; czas od diagnozy, śr. (zakres), m-ce: 53,4 (0,1-341,8)	1156 (220-22944, mediana 730), N=77; chorzy z UFC >5xGGN, n (%): 39 (48)	hiperkortyzolizm łagodny/umiarkowany/ciężki/bardzo ciężki/bd 12 (15)/26 (32)/28 (34)/11 (13)/5 (6)	bd
Colao przedłużenie (Schopohl 2014)	26	CD: 26 (100) [nowo zdiagnozowana 5 (19), utrzymująca	wcześniejsze leczenie: operacja 20 (77), leki 10 (38),	40,4 (18-67)	20 (77)/6 (23)	27 (12-50), N=58; czas od diagnozy, śr. (zakres), m-	842 (220-4564, mediana 764), N=24	w surowicy 613π	52π

Badanie	N	Typ choroby i ew. podział na podgrupy, n (%)	Podział ze względu na operację, n (%)	Wiek, średnia±SD (zakres), lata	K/M, n (%)	Długość leczenia, średnia±SD (zakres), m-ce	UFC, średnia±SD (zakres), nmo/l/d	Stężenie kortyzolu w osoczu, średnia±SD (zakres), nmo/l	Stężenie ACTH w osoczu, średnia±SD (zakres), ng/l
		się lub nawracająca 21 (81)]	napromienianie przysadki 3 (12)			ce: 62 (0,8-341,8)			
<b>Zespół Cushinga</b>									
<b>Ketokonazol</b>									
Moncet 2007	54	CD 37 (69) <sup>ε</sup> , ECS 1 (2), ACS 5 (9), bd 11 (20) <sup>ε</sup>	a) przed operacją: 27 (50), b) niekwalifikujący się (lub niewyrażający zgody) do operacji: 11 (20), c) po operacji i/lub radioterapii: 16 (30)	38±13,1 (14-63), mediana (95%CI): a) 37 (33-46), b) 44 (33-61), c) 36 (32-45)	44 (81)/10 (19); a) 10 (37)/7 (26), b) 10 (91)/1 (9), c) 14 (88)/2 (13)	0,8 roku (15 dni - 13 lat), mediana (95%CI): a) 3 m-ce (2-7 m-cy), b) 3,6 roku (1,6-5,9 roku), c) 2,5 roku (0,8-5,8 roku)	mediana (zakres) <sup>ε</sup> : a) 1573 (469-3478), b) 867 (375-2600), c) 635 (395-3522)	bd	bd
Sonino 1991	34	28 postaci zależne od przysadki, 1 gruczolak nadnerczy, 2 pierwotny obustronny guzkowy przerost nadnerczy, 1 rak nadnerczy,	bd <sup>δ</sup>	38,5 (14-67)	28 (82)/6 (18)	7 m-cy* (zakres 4 dni - 3 lata; mediana 4 m-ce*)	1296* (450-5517)	bd (zakres 436-966)	bd

Badanie	N	Typ choroby i ew. podział na podgrupy, n (%)	Podział ze względu na operację, n (%)	Wiek, średnia±SD (zakres), lata	K/M, n (%)	Długość leczenia, średnia±SD (zakres), m-ce	UFC, średnia±SD (zakres), nmol/d	Stężenie kortyzolu w osoczu, średnia±SD (zakres), nmol/l	Stężenie ACTH w osoczu, średnia±SD (zakres), ng/l
		2 ektopowe wydzielanie ACTH (1 rakowiak płuc, 1 grasiczak)							
<b>Metyrapon - komparator</b>									
Daniel 2015	195	CD <sup>ε</sup> : 115 (59) EAS: 37 (19) CS: 43 (22)	bd	EAS: 52,6 ACS: 50,4	EAS - 18 (54) K/19 (46) M ACS - 35 (81) K/8 (19) M	8 m-cy (3 dni-11,6 roku; mediana 3 m-ca)	1483 <sup>†</sup>	882,9 <sup>†</sup>	bd
Valassi 2012	62	53 CD <sup>ε</sup> 9 ACS	bd	41 (7-70)	54 (87)/ 8 (13)	4 (1-30,7)	mediana 793 (288-1380)	bd	64 (14-218)
Verhelst 1991	34	18 ECS 16 ACS	bd	ECS: bd (33-73) ACS: bd (9-68)	ECS - 10 (56) K/8 (44) M ACS - 12 (75) K/4 (25) M	ECS: bd (1-44 m-cy) ACS bd (2-8 tyg.)	bd	ECS mediana 1150 (660-3700) ACS mediana 770 (370-3200)	ECS mediana 163 (100-675) ACS mediana < 10

ACS – autonomiczne guzy nadnerczy wydzielające w nadmiarze kortyzol (ang. *autonomous Cushing's syndrome*); CD – choroba Cushinga (ang. *Cushing's disease*); ECS – ektopowy zespół Cushinga (ang. *ectopic Cushing's syndrome*); UFC – wolny kortyzol w moczu (ang. *urinary free cortisol*);

w przypadku braku danych, czy dana wartość dotyczy średniej czy mediany uznano, że dotyczy średniej;

<sup>†</sup> charakterystykę i wyniki przedstawiono dla 33 chorych z wszystkich 38 chorych, ponieważ 5 chorych przerwało leczenie w 1 tyg. (w grupie b) z powodu nietolerancji leczenia;

\* obliczenia na podstawie dostępnych danych;

- \* 33 chorych leczonych długofalowo; chorzy, u których nie uzyskano kontroli choroby na koniec obserwacji leczenia byli średnio 10 m-cy; w przypadku chorych z kontrolą choroby – 22,6 m-ca;
- † 26 bd, 116/174 (66,7) nadciśnienie, 39/174 (22,4) hipokalemia, 55/174 (31,8) cukrzyca;
- ‡ KET jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z powodu przeciwwskazań lub braku zgody na operację;
- ↑ po operacji chirurgicznej 144 (72), po radioterapii 47 (23,6), po dwóch operacjach 16 (8);
- ° badanie dotyczy chorych z zespołem Cushinga, ale dostępna jest osobna charakterystyka dla chorych z CD;
- ° mikrogruczolak 17 (44), makrogruczolak 8 (21), brak widocznego gruczolaka 8 (21), status gruczolaka nieznany lub bd 6 (15);
- \* wartości przeliczono z pmol/l na ng/l przy przyjęciu przelicznika z badania Verhelst 1991, tj.  $\text{ng/l} \times 0,225 = \text{pmol/l}$ ;
- ° mediana objętości guza przysadki: 0,24 cm<sup>3</sup>;
- π wartości odczytane z wykresu;
- ° ACTH-zależny zespół Cushinga: 1) 37 CD i 1 ECS oraz ACTH-niezależny: 5 ACS (4 z powodu gruczolaka nadnerczy i 1 z powodu raka nadnerczy);
- ° ze względu na to, że część charakterystyk chorych przedstawiona jest dla badanej populacji bez podziału na typ jednostki chorobowej zespołu Cushinga, w badaniach tych podano liczbę chorych z CD, żeby znana była pełna liczba chorych, w której podano charakterystyki;
- ˘ wartości przeliczono z µg/d na nmol/d przy przyjęciu przelicznika 1 µg/d = 2,76 nmol/d;
- ° w badaniu Sonino 1991 przyczyny rozpoczęcia leczenia ketokonazolem u włączonych do badania pacjentów obejmowały: 1) przygotowanie do operacji u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca, nadciśnienie, wyraźne nieprawidłowości krzepnięcia; 2) leczenie choroby podczas i po naświetlaniu przysadki lub u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego; 3) uporczywy hiperkortyzolizm po operacji przysadki i nawroty hiperkortyzolizmu po latach od operacji przysadki.
- ^ dla chorych leczonych metyraponem w monoterapii.



## 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do niniejszego opracowania. W większości z włączonych badań brak jest ściśle zdefiniowanych pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych.

**Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Choroba Cushinga		
Ketokonazol		
Castinetti 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych z kontrolą choroby (tj. znormalizowane wydalanie wolnego kortyzolu z moczem na dobę)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena regresji objawów hiperkortyzolizmu (zmiana ciśnienia krwi i masy ciała) oraz ocena kontroli metabolicznej u chorych z cukrzycą,</li> <li>normalizacja stężenia hormonów,</li> <li>zdarzenia niepożądane</li> </ul>
Castinetti 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>kontrola choroby (w tym kontrola częściowa i brak kontroli), zmiana UFC i wartość końcowa, odsetek chorych z UFC w normie lub powyżej normy,</li> <li>końcowa dawka KET,</li> <li>poprawa objawów klinicznych (nadciśnienie, hipokalemia, cukrzyca),</li> <li>przerwanie leczenia,</li> <li>zdarzenia niepożądane (dot. gł. wątroby)</li> </ul>	
Metyrapon - komparator		
Bosch 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena stężenia wolnego kortyzolu w moczu,</li> <li>profil kortyzolu,</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	
Pasyreotyd - komparator		
Boscaro 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>normalizacja poziomu UFC po 15 dniach leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomów kortyzolu w surowicy i ACTH w osoczu,</li> <li>zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie)</li> </ul>
Boscaro przedłużenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>normalizacja poziomu UFC po 6 m-cach leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena bezpieczeństwa i tolerancji wielokrotnych podań pasyreotydu i minimalne stężenie pasyreotydu w osoczu po długotrwałym podawaniu</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Colao 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• normalizacja poziomu UFC zde finiowana jako poziom UFC <math>\leq</math>GGN w m-cu 6 bez zwiększonej dawki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poziom UFC <math>\leq</math>GGN w m-cu 3, 6 i 12 niezależnie od tego, czy zmieniano dawkę leku,</li> <li>• częściowa kontrola hiperkortyzolizmu (poziom UFC <math>&gt;</math>GGN, ale zmniejszony o <math>\geq</math>50% w odniesieniu do wartości początkowej),</li> <li>• poziomy kortykotropiny w osoczu, kortyzolu wolnego w moczu oraz kortyzolu w surowicy i ślinie w trakcie trwania badania,</li> <li>• zmiany w objawach klinicznych,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)</li> </ul>
Colao przedłużenie (Schopohl 2014)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• normalizacja poziomu UFC w 24 m-cu (na koniec badania) i w innych punktach czasowych,</li> <li>• procentowa zmiana UFC w 24 m-cu (na koniec badania) i w innych punktach czasowych,</li> <li>• procentowa zmiana poziomów porannego kortyzolu w surowicy i ACTH w osoczu w 24 m-cu (na koniec badania),</li> <li>• poziomy kortyzolu wolnego w moczu, ACTH w osoczu, kortyzolu w surowicy w trakcie trwania badania,</li> <li>• zmiany w objawach klinicznych,</li> <li>• bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	
<b>Zespół Cushinga</b>		
<b>Ketokonazol</b>		
Moncet 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź biochemiczna (czas do odpowiedzi, zmiana stężenia wolnego kortyzolu, odsetek normalizacji UFC) i efekty kliniczne,</li> <li>• zdarzenia niepożądane</li> </ul>	
Sonino 1991	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wydalanie kortyzolu z moczem, nmol/d</li> <li>• stężenie kortyzolu w osoczu, nmol/l,</li> <li>• ACTH,</li> <li>• rutynowe badania chemiczne,</li> <li>• efekty kliniczne,</li> <li>• zdarzenia niepożądane</li> </ul>	
<b>Metyrapon - komparator</b>		
Daniel 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena stężenia wolnego kortyzolu w moczu,</li> <li>• ocena stężenia wolnego kortyzolu w surowicy,</li> <li>• profil kortyzolu,</li> <li>• ocena stężenia ACTH</li> <li>• raportowane w dokumentacji wszystkie inne testy,</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Valassi 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena stężenia wolnego kortyzol w moczu (UFC); metodą radioimmunologiczną</li> <li>• ocena stężenia kortyzol w surowicy (chemiluminescencyjną metodą immunologiczną)</li> <li>• redukcja objawów klinicznych choroby (ciśnienie, masa ciała),</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	
Verhelst 1991	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena stężenia kortyzol w surowicy/ osoczu (fluorymetria lub specyficzny test radioimmunologiczny, średnio 5-6 próbek w ciągu dnia),</li> <li>• ocena stężenia ACTH i 11DOCs,</li> <li>• redukcja objawów klinicznych choroby,</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	

#### 4.2.6 Chorzy, którzy przerwali leczenie

Przyczyny przedwczesnego przerwania leczenia przedstawiono w poniższej tabeli. W publikacjach Daniel 2015 i Verhelst 1991 nie przedstawiono żadnych danych związanych z przedwczesnym przerwaniem leczenia lub nieukończeniem przez pacjentów badań. Liczba chorych przedwcześnie przerywających leczenie była bardzo zróżnicowana we włączonych do analizy badaniach. W większości badań brak jest jasnego stwierdzenia, ilu łącznie chorych przerwało przedwcześnie leczenie/badanie.

Tab. 18. Przyczyny i liczby chorych, którzy przerwali leczenie.

Badanie	Populacja, N	Przedwczesne przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny, n (%)
Choroba Cushinga			
Ketokonazol			
Castinetti 2008	38	16 (42,1) <sup>†</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nietolerancja leczenia 5 (13,2)</li> <li>• inne 11<sup>†</sup></li> </ul>
Castinetti 2014	160 <sup>^</sup>	118 (73,8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak skuteczności 43 (26,8)</li> <li>• ZN 41 (25,6)</li> <li>• decyzja o zastosowaniu innego leczenia pomimo skuteczności KET 22 (13,7)</li> <li>• decyzja pacjenta 3 (1,8)</li> <li>• utrata z badania 0</li> <li>• skuteczność radioterapii 8 (5)</li> <li>• inne: ciąża 1 (0,6)</li> </ul>
Metyrapon - komparator			
Bosch 2014	33	bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• z 40 chorych, którzy mieli zabieg chirurgiczny w określonym ośrodku 33 spełniło kryteria włączenia, a 7 (17,5) nie – przyczyny: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ brak danych: 4 (10,0)</li> <li>◦ brak zgody na leczenie 1 (2,5)</li> <li>◦ zdarzenia niepożądane 1 (2,5)</li> <li>◦ powikłania operacyjne (brak zabiegu): 1 (2,5)</li> </ul> </li> </ul>
Pasyreotyd - komparator			
Boscaro 2009	39	1 (2,6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZN (chory z cukrzycą z powodu hiperglikemii stopnia 2): 1 (2,6) – przerwanie badania</li> </ul>
Boscaro przedłużenie	19	16 (84,2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nowy przypadek cukrzycy typu 2: 1 (5,3)</li> <li>• rozpoczęcie nowego leczenia CD: 5 (26,3)</li> <li>• wycofanie zgody: 3 (15,8)</li> </ul>

Badanie	Populacja, N	Przedwczesne przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny, n (%)
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny po 5-10 m-cach: 3 (15,8)</li> <li>• nieprawidłowe wartości laboratoryjne: 2 (10,5) [1 podwyższone HbA<sub>1c</sub> i glukoza, 1 podwyższony UFC]</li> <li>• zgony: 0</li> <li>• inne: 2 (10,5)</li> </ul>
Colao 2012	82	43 (52,4)‡	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przyczyny przerwania badania podane jedynie w populacji całkowitej (N=162, tj. dla różnych dawek pasyreotydu): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w pierwszych 3 miesiącach 29 (17,9) pacjentów przerwało badanie: 13 (8,0) z powodu ZN, 4 (2,5) z powodu braku skuteczności, 9 (5,6) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 3 (1,9) z powodu naruszenia protokołu;</li> <li>○ do 6. miesiąca dodatkowych 26 (16,0) pacjentów przerwało badanie: 7 (4,3) z powodu ZN, 15 (9,3) z powodu braku skuteczności i 4 (2,5) z powodu wycofania zgody;</li> <li>○ w 12. miesiącu dodatkowych 29 (17,9) pacjentów przerwało badanie: 6 (3,7) z powodu ZN, 18 (11,1) z powodu braku skuteczności, 4 (2,5) z powodu wycofania zgody i 1 (0,6) z powodu naruszenia protokołu;</li> </ul> </li> </ul>
Colao przedłużenie (Schopohl 2014)	26	bd‡	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony: 0</li> <li>• przyczyny przerwania badania podane jedynie w populacji całkowitej (N=58, tj. dla różnych dawek pasyreotydu):</li> <li>• 53, 46, 41 i 40 pacjentów ukończyło odpowiednio 15, 18, 21 i 24 miesiące leczenia, podczas gdy 10 pacjentów otrzymało leczenie ≥36 miesięcy;</li> <li>• 6 (50,0) z 12 pacjentów z brakiem kontroli choroby w 24. miesiącu przerwało leczenie w trakcie przedłużenia badania – przyczyny przerwania leczenia: ZN: 2 (16,7), wycofanie zgody: 2 (16,7), niezadowolający efekt terapeutyczny: 2 (16,7);</li> <li>• spośród pacjentów, którzy przystąpili do fazy otwartej przedłużenia, 27 (46,6) z 58 przerwało badanie przed datą odcięcia w 24-m-cu: 12 (20,7) z powodu wycofania zgody, 10 (17,2) z powodu niezadowolającego efektu terapeutycznego, a 5 (8,6) z powodu ZN</li> </ul>
Zespół Cushinga			

Badanie	Populacja, N	Przedwczesne przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny, n (%)
Ketokonazol			
Moncet 2007	54	bd <sup>†</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZN: 4 (7,4; w tym konkretne przyczyny podane dla 2<sup>*</sup>)</li> <li>• chorzy leczeni długofalowo patrz komentarz pod tabelą<sup>*</sup></li> </ul>
Sonino 1991	34	bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 (5,9) przerwało leczenie KET po 4 dniach z powodu ZN</li> </ul>
Metyrapon - komparator			
Daniel 2015	195	bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bd</li> </ul>
Valassi 2012	62	bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZN w grupie KET: 1 (1,6)</li> </ul>
Verhelst 1991	91	bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bd</li> </ul>

\* 1 z powodu gwałtownego wzrostu poziomu aminotransferazy wątrobowej ponad normę (pacjent nr 15), 1 z powodu ciężkiej wysypki (pacjent nr 19); 24 z 54 chorych włączonych do badania Moncet 2007 było leczonych długofalowo; w trakcie pisania opracowania Moncet 2007 6 chorych kontynuowało leczenie KET, a z pozostałych 18 7 otrzymywało KET w czasie 1,3-2,0 roku aż do operacji, 2 utracono z obserwacji, 1 umarł, a 8 nadal jest leczonych (długość 1-13 lat) po niepowodzeniu operacji i / lub radioterapii; † w badaniu podano, że poza 5 chorymi, którzy przerwali leczenie KET w ciągu pierwszego tyg. z powodu nietolerancji leczenia żaden inny pacjent nie przerwał leczenia w późniejszym okresie obserwacji z powodu ZN; w badaniu jednakże podane są przyczyny przerywania leczenia inne niż ZN u 11 chorych: u jednego pacjenta ze względu na skuteczność radiochirurgii *Gamma Knife*; u jednego pacjenta podjęto decyzję o operacji, ponieważ chciała ona być w ciąży, a ketokonazol jest przeciwwskazany w czasie ciąży; u 4 pacjentów operowanych (obustronna adrenalektomia) po długotrwałym leczeniu (4-5 lat) ketokonazolem i bez gruczolaka na MRI; u pięciu pacjentów leczonych operacyjnie z powodu późniejszej wizualizacji gruczolaka na MRI po leczeniu (12-30 miesięcy po rozpoczęciu leczenia ketokonazolem), chociaż na początkowym obrazie MRI nie stwierdzono widocznej zmiany; ‡ przyczyny przerywania badania podane dla całkowitej populacji w w badaniu, tj. chorych leczonych różnymi dawkami pasyreotydu; ^ z 200 – 40 chorych przed operacją nie włączono do analizy przerywania leczenia KET.

### 4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

21.11.2017 r. przeszukiwano rejestry [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ketokonazolu w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Podczas przeszukiwania korzystano ze słów kluczowych „ketoconazole” i „cushing” (sprawdzono, że w przypadku słowa kluczowego „pituitary” zamiast „cushing” nie otrzymano dodatkowych wyników) – otrzymano 1 trafienie w bazie [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) i 8 trafień w bazie [Clinicaltrialsregister.eu](http://Clinicaltrialsregister.eu). Wśród odnalezionych badań brak jest zakończonych badań RCT dotyczących terapii ketokonazolem w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat, stąd nie przedstawiono ich w niniejszym raporcie. Badanie w bazie [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) dotyczyło niewłaściwej interwencji (lewoketokonazol, tj. (2S, 4R)-ketokonazol vs placebo, NCT03277690), a wśród 8 badań odnalezionych w bazie [Clinicaltrialsregister.eu](http://Clinicaltrialsregister.eu) 6 nie dotyczyło analizowanej interwencji, tj. ketokonazolu (2014-000162-22, 2010-022403-22, 2006-004111-22, 2009-011128-70, 2010-024165-44, 2013-002133-37), a pozostałe dwa badania, w których chorzy otrzymywali ketokonazol, były nieukończone i dotyczyły: terapii pasireotydem w monoterapii lub w skojarzeniu z kabergoliną i ketokonazolem (2006-004080-55) oraz skojarzonej terapii ketokonazolem i oktreatydem (2011-003264-77) w chorobie Cushinga.

## 5 Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie ketokonazolu w populacji chorych z endogennym zespołem Cushinga, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.

W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z endogennym zespołem Cushinga zidentyfikowano jedynie jednoramienne, w większości retrospektywne, badania kliniczne (dla ketokonazolu i metyraponu) oraz jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (Colao 2012) porównujące różne dawki pasyreotydu.

Do przeglądu włączono 10 badań, w których stosowano analizowane terapie, w tym:

- 4 badania dla ketokonazolu: Castinetti 2008, Castinetti 2014, Moncet 2007, Sonino 1991;
- 4 badania dla metyraponu: Bosch 2014, Daniel 2015, Valasi 2012, Verhelst 1991;
- 2 badania dla pasyreotydu: Colao 2012, Boscaro 2009.

Nie odnaleziono badań dotyczących porównania stosowania standardowego leczenia wspomagającego z żadnym z aktywnych komparatorów w analizowanej populacji chorych.

W przypadku badania randomizowanego Colao 2012 uwzględniono ramię pasyreotydu w dawce początkowej 600 µg/2xd, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Signifor).

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu, metyraponu i pasyreotydu w populacji chorych z chorobą Cushinga przedstawiono na podstawie następujących badań:

- dla ketokonazolu:
  - Castinetti 2008;
  - Castinetti 2014;
- dla metyraponu:
  - Bosch 2014;
- dla pasyreotydu:
  - Colao 2012;
  - Boscaro 2009.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu i metyraponu w populacji chorych z zespołem Cushinga przedstawiono na podstawie następujących badań:

- dla ketokonazolu:
  - Moncet 2007;
  - Sonino 1991;
- dla metyraponu:



- o Daniel 2015;
- o Valasi 2012;
- o Verhelst 1991.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa oceniono punkty końcowe, które zostały przedstawione w badaniach dla ketokonazolu, tj.:

- kontrola choroby,
- poprawa objawów klinicznych,
- poprawa ciśnienia krwi,
- poprawa cukrzycy,
- poprawa hipokalemii,
- poprawa miopatii,
- redukcja nadwagi/otyłości,
- cholesterol całkowity,
- stężenie ACTH i kortyzolu,
- zmiana 24h UFC,
- zdarzenia niepożądane.

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa badań przeprowadzonych w populacjach chorych z chorobą i zespołem Cushinga przedstawiono poniżej.

## 5.1 Choroba Cushinga

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu, metyraponu i pasyreotydu w populacji chorych z chorobą Cushinga przedstawiono na podstawie następujących badań:

- dla ketokonazolu:
  - o Castinetti 2008;
  - o Castinetti 2014;
- dla metyraponu:
  - o Bosch 2014;
- dla pasyreotydu:
  - o Colao 2012;
  - o Boscaro 2009.

W przypadku badania Colao 2012 uwzględniono ramię pasyreotydu w dawce początkowej 600 µg/ 2xd, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Signifor).

Metodykę badań przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

---

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

### **Ketokonazol**

W badaniach dla ketokonazolu kontrolę choroby (24h UFC w normie) obserwowano u 49-52% chorych. Częściowa kontrola choroby (spadek UFC o  $\geq 50\%$ , ale nadal powyżej normy) wystąpiła w badaniu Castinetti 2014 u 23% i 36% chorych odpowiednio w subpopulacjach po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego (N=160) oraz przed zabiegiem chirurgicznym (N=40).

W badaniu Castinetti 2014 poprawę objawów klinicznych obserwowano u 42% chorych przed zabiegiem chirurgicznym oraz u 55% chorych po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego. Poprawa ciśnienia krwi wystąpiła u 50% i 40% chorych odpowiednio w obu subpopulacjach, poprawa cukrzycy - odpowiednio u 50% i 59%, natomiast poprawa hipokalemii - odpowiednio u 38% i 38%.

W subpopulacji chorych po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego (N=160) obserwowano istotną statystycznie poprawę 24h UFC względem wartości początkowej (wartość końcowa średnio  $1,8 \times$  górna granica normy [SD: 1,6],  $p < 0,0001$  vs wartość początkowa).

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia wystąpiły u 13% chorych w badaniu Castinetti 2008, u 21% wszystkich chorych w badaniu Castinetti 2014 oraz u 35% spośród chorych po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego w badaniu Castinetti 2014.

**Zgodnie z wnioskami autorów badań ketokonazol jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu chorych z chorobą Cushinga, w szczególności u chorych, u których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane lub odłożone w czasie.**

### **Metyrapon**

W badaniu Bosch 2014 dla metyraponu odpowiednią kontrolę supresji kortyzolu obserwowano u 45% chorych. Zdarzenia niepożądane łącznie wystąpiły u 59% chorych.

**Zgodnie z wnioskami autorów badania odpowiednia supresja kortyzolu podczas stosowania metyraponu przed zabiegiem chirurgicznym u chorych z chorobą Cushinga wydaje się być związana z pooperacyjnym zmniejszeniem stężenia kortyzolu i zwiększonym długoterminowym odsetkiem remisji choroby.**

### **Pasyreotyd**

W badaniu Colao 2012 dla pasyreotydu kontrolę choroby (UFC w normie) obserwowano u 16% chorych po 3 miesiącach obserwacji, 15% chorych po 6 miesiącach oraz 13% po 12 miesiącach. Po 24 miesiącach obserwacji kontrolę choroby obserwowano u 31% chorych włączonych do przedłużonej fazy badania Colao 2012 (N=26). Częściowa kontrola choroby (spadek UFC o  $\geq 50\%$ , ale nadal powyżej normy) wystąpiła u 18% chorych po 6 miesiącach obserwacji oraz u 16% chorych po 12 miesiącach.

W badaniu Colao 2012 średnia zmiana procentowa UFC oceniona u wszystkich chorych (grupa 600 µg i 900 µg, N=162) po 6 miesiącach wynosiła -27,5% (95%CI: -55,9; 0,9), natomiast po 12 miesiącach -41,3% (95%CI: -66,0; -16,6). Mediana zmiany procentowej UFC po 12 miesiącach wynosiła -47,9% (95%CI: -74,1; -40,7).

W badaniu Boscaro 2009 obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie UFC o 44,5% (p=0,021). Średnia UFC zmniejszyła się z 1 231 nmol/d (SD: 1 141) do 683 nmol/d (SD: 615) (p=0,013).

W ramach przedłużonej obserwacji chorych z badania Boscaro 2009 po 6 miesiącach wykazano średnią zmianę ACTH o -3,4 pmol/l (SD: 9,4), średnią zmianę stężenia kortyzolu o -151 nmol/l (SD: 309) oraz średnią zmianę UFC o -802 nmol/d (SD: 819) względem wartości początkowych (po 24 miesiącach obserwacji odpowiednio: średnia zmiana ACTH o -4,5 pmol/l (SD: 8,3), średnia zmiana stężenia kortyzolu o -228 nmol/l (SD: 283), średnia zmiana UFC o -1241 nmol/d (SD: 926) względem wartości początkowych).

W badaniach dla pasyreotydu nie raportowano zgonów. W badaniu Colao 2012 zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia wystąpiły u 8% chorych po 3 mies. obserwacji, 12% chorych po 6 mies. obserwacji i 16% chorych po 12 mies. obserwacji (ocena u wszystkich chorych, grupa 600 µg i 900 µg, N=162), natomiast w badaniu Boscaro 2009 - u 0% chorych w fazie głównej badania (15 dni obserwacji) oraz u 5,3% chorych w fazie przedłużonej (6 mies. obserwacji). Zdarzenia niepożądane łącznie wystąpiły w badaniu Colao 2012 u 98,1% chorych (ocena u wszystkich chorych, grupa 600 µg i 900 µg, N=162).

**Zgodnie z wnioskami autorów badań obserwowano znaczący spadek poziomu kortyzolu u chorych z chorobą Cushinga leczonych pasyreotydem i wykazano, że pasyreotyd jest skuteczny w analizowanej populacji chorych.**

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 19. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy - choroba Cushinga - cz. 1.

Badanie	Subpopulacja	N	Okres obserwacji	Dawka leku	Kontrola choroby - definicja	Kontrola choroby, %	Częściowa kontrola choroby (spadek UFC o $\geq 50\%$ , ale nadal powyżej normy), %	Brak kontroli choroby, %
<b>Choroba Cushinga</b>								
Ketokonazol								
Castinetti 2008	Łącznie	33	Średni okres obserwacji: 22,6 mies.	Średnia dawka maksymalna: 529 mg/d	24h UFC w normie w dwóch kolejnych pomiarach	52%	-	48,5%
	Po operacji	17	Bd	Bd		59%	-	-
	Bez operacji	16	Bd	Bd		44%	-	-
Castinetti 2014	Łącznie	200	Bd	Bd	24h UFC w normie	49%	-	-
	Przed zabiegiem chirurgicznym	40	Średni czas leczenia: 4,05 mies.	Średnia dawka końcowa: 755 mg/d		49%	36%	-
	Po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego	160	Średni czas leczenia: 24,8 mies.	Średnia dawka końcowa: 779,5 mg/d		49%	23%	27%
	Po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku	51	Średni czas leczenia: 108,5 mies.	Bd		65%	24%	12%

Badanie	Subpopulacja	N	Okres obserwacji	Dawka leku	Kontrola choroby - definicja	Kontrola choroby, %	Częściowa kontrola choroby (spadek UFC o $\geq 50\%$ , ale nadal powyżej normy), %	Brak kontroli choroby, %
	przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego leczenia >24 mies.							
Metyrapon								
Bosch 2014	Przed zabiegiem chirurgicznym	22	Czas leczenia: mediana 5,7 mies. (u wszystkich chorych włączonych do badania, N=33)	Średnia: 2477 mg/d	Odpowiednia kontrola supresji kortyzolu	45%	-	-
Pasyreotyd								
Colao 2012	Łącznie	82	Średni czas leczenia: 10,8 mies. (u wszystkich chorych, N=162)	Średnia dawka: 3 mies. 1165 $\mu\text{g}/\text{d}$ , 6 mies. 1353 $\mu\text{g}/\text{d}$ , 12 mies. 1569 $\mu\text{g}/\text{d}$	UFC w normie	-	-	-
	Łącznie		Ocena po 6 mies.	Średnia dawka: 1353 $\mu\text{g}/\text{d}$		15%	18%	-
	Łącznie		Ocena po 3 mies.	Średnia dawka: 1165 $\mu\text{g}/\text{d}$		16%		-
	Łącznie		Ocena po 12 mies.	Średnia dawka: 1569 $\mu\text{g}/\text{d}$		13%	16%	-
	Łącznie	26	Ocena po 24 mies. (faza przedłużona badania)	Średnia dawka: 1620 $\mu\text{g}/\text{d}$		31% (ocena u chorych włączonych do przedłużonej	-	-

Badanie	Subpopulacja	N	Okres obserwacji	Dawka leku	Kontrola choroby - definicja	Kontrola choroby, %	Częściowa kontrola choroby (spadek UFC o $\geq 50\%$ , ale nadal powyżej normy), %	Brak kontroli choroby, %
						obserwacji, n=26)		
Boscaro 2009	Łącznie	39	Czas leczenia: 15 dni	600 µg/2xd	UFC w normie	17%	-	-
	Chorzy włączeni do przedłużonej fazy badania	19	Mediana czasu leczenia: 9,7 mies., ocena w 6 miesiącu	600 µg/2xd		22,20%	-	-
	Chorzy włączeni do przedłużonej fazy badania	4	Ocena w 24 miesiącu	600 µg/2xd		-	-	-

Tab. 20. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy - choroba Cushinga - cz. 2.

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	Poprawa objawów klinicznych, %	Poprawa ciśnienia krwi, %	Poprawa cukrzycy, %	Poprawa hipokalemii, %	Poprawa miopatii, %	Redukcja nadwagi/otyłości, %	Cholesterol całkowity
<b>Choroba Cushinga</b>											
Ketokonazol											
Castinetti 2008	Łącznie	33	Średni okres obserwacji: 22,6 mies.	Średnia dawka maksymalna: 529 mg/d	-	-	-	-	-	-	-
	Po operacji	17	Bd	Bd	-	-	-	-	-	-	-
	Bez operacji	16	Bd	Bd	-	-	-	-	-	-	-
Castinetti 2014	Łącznie	200	Bd	Bd	-	-	-	-	-	-	-
	Przed zabiegiem chirurgicznym	40	Średni czas leczenia: 4,05 mies.	Średnia dawka końcowa: 755 mg/d	42%	50%	50%	38%	-	-	-
	Po nieskuteczności i zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego	160	Średni czas leczenia: 24,8 mies.	Średnia dawka końcowa: 779,5 mg/d	55%	40%	59%	38%	-	-	-

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	Poprawa objawów klinicznych, %	Poprawa ciśnienia krwi, %	Poprawa cukrzycy, %	Poprawa hipokalemii, %	Poprawa miopatii, %	Redukcja nadwagi/otyłości, %	Cholesterol całkowity
	Po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego leczenia >24 mies.	51	Średni czas leczenia: 108,5 mies.	Bd	-	56%	50%	88%	-	-	-
Metyrapon											
Bosch 2014	Przed zabiegiem chirurgicznym	22	Czas leczenia: mediana 5,7 mies. (u wszystkich chorych włączonych do badania, N=33)	Średnia: 2477 mg/d	-	-	-	-	-	-	-
Pasyreotyd											
Colao 2012	Łącznie	82	Średni czas leczenia: 10,8 mies. (u wszystkich	Średnia dawka: 3 mies. 1165 µg/d, 6 mies. 1353	-	-	-	-	-	-	-



Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	Poprawa objawów klinicznych, %	Poprawa ciśnienia krwi, %	Poprawa cukrzycy, %	Poprawa hipokalemii, %	Poprawa miopatii, %	Redukcja nadwagi/otyłości, %	Cholesterol całkowity
			chorych, N=162)	µg/d, 12 mies. 1569 µg/d							
	Łącznie		Ocena po 6 mies.	Średnia dawka: 1353 µg/d	-	-	Zmiana HbA1c z 6,50% (n=28) do 7,95% (n=22)	-	-	-	-
	Łącznie		Ocena po 3 mies.	Średnia dawka: 1165 µg/d	-	-	-	-	-	-	-
	Łącznie		Ocena po 12 mies.	Średnia dawka: 1569 µg/d	-	-	Zmiana HbA1c z 6,50% (n=28) do 7,98% (n=15)	-	-	-	-
	Łącznie	26	Ocena po 24 mies. (faza przedłużona badania)	Średnia dawka: 1620 µg/d	-	-	-	-	-	-	-
Boscaro 2009	Łącznie	39	Czas leczenia: 15 dni	600 µg/2xd	-	-	-	-	-	-	-
	Chorzy włączeni do	19	Mediana czasu	600 µg/2xd	-	-	-	-	-	-	-

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	Poprawa objawów klinicznych, %	Poprawa ciśnienia krwi, %	Poprawa cukrzycy, %	Poprawa hipokalemii, %	Poprawa miopatii, %	Redukcja nadwagi/otyłości, %	Cholesterol całkowity
	przedłużonej fazy badania		leczenia: 9,7 mies., ocena w 6 miesiącu								
	Chorzy włączeni do przedłużonej fazy badania	4	Ocena w 24 miesiącu	600 µg/2xd	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 21. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy - choroba Cushinga - cz. 3.

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	ACTH 0800h	ACTH 0000h	Kortyzol 0800h	Kortyzol 0000h	24h UFC
<b>Choroba Cushinga</b>									
Ketokonazol									
Castinetti 2008	Łącznie	33	Średni okres obserwacji: 22,6 mies.	Średnia dawka maksymalna: 529 mg/d	-	-	-	-	-
	Po operacji	17	Bd	Bd	Wartość końcowa średnio 76 (zakres 17-149)*	Wartość końcowa średnio 73 (zakres 17-190)*	Wartość końcowa średnio 637 (zakres 269-908)*	Wartość końcowa średnio 501 (zakres 186-960)*	-
	Bez operacji	16	Bd	Bd	Wartość końcowa średnio 54,4 (zakres 8-172)*	Wartość końcowa średnio 53,8 (zakres 11-93)*	Wartość końcowa średnio 652 (zakres 141-1270)*	Wartość końcowa średnio 547 (zakres 135-1100)*	-
Castinetti 2014	Łącznie	200	Bd	Bd	-	-	-	-	-
	Przed zabiegiem chirurgicznym	40	Średni czas leczenia: 4,05 mies.	Średnia dawka końcowa: 755 mg/d	-	-	-	-	-

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	ACTH 0800h	ACTH 0000h	Kortyzol 0800h	Kortyzol 0000h	24h UFC
	Po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego	160	Średni czas leczenia: 24,8 mies.	Średnia dawka końcowa: 779,5 mg/d	-	-	-	-	Wartość końcowa średnio 1,8xULN (SD: 1,6), p<0,0001 vs wartość początkowa
	Po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego leczenia >24 mies.	51	Średni czas leczenia: 108,5 mies.	Bd	-	-	-	-	-
Metyrapon									
Bosch 2014	Przed zabiegiem chirurgicznym	22	Czas leczenia: mediana 5,7 mies. (u wszystkich chorych włączonych do badania, N=33)	Średnia: 2477 mg/d	-	-	-	-	-
Pasyreotyd									

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	ACTH 0800h	ACTH 0000h	Kortyzol 0800h	Kortyzol 0000h	24h UFC
Colao 2012	Łącznie	82	Średni czas leczenia: 10,8 mies. (u wszystkich chorych, N=162)	Średnia dawka: 3 mies. 1165 µg/d, 6 mies. 1353 µg/d, 12 mies. 1569 µg/d	-	-	-	-	-
	Łącznie		Ocena po 6 mies.	Średnia dawka: 1353 µg/d	-	-	-	-	Średnia zmiana procentowa: -27,5% (95%CI: -55,9; 0,9) [ocena u wszystkich chorych, N=162]
	Łącznie		Ocena po 3 mies.	Średnia dawka: 1165 µg/d	-	-	-	-	-
	Łącznie		Ocena po 12 mies.	Średnia dawka: 1569 µg/d	-	-	-	-	Średnia zmiana procentowa: -41,3% (95%CI: -66,0; -16,6); Mediana zmiany procentowej: -47,9% (95%CI: -74,1; -40,7) [ocena u wszystkich

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	ACTH 0800h	ACTH 0000h	Kortyzol 0800h	Kortyzol 0000h	24h UFC
									chorych, N=162]
	Łącznie	26	Ocena po 24 mies. (faza przedłużona badania)	Średnia dawka: 1620 µg/d	-	-	-	-	-
Boscaro 2009	Łącznie	39	Czas leczenia: 15 dni	600 µg/2xd	-	-	-	-	Zmiana o 44,5%, p=0,021; Zmiana ze średniej 1 231 nmol/d (SD: 1 141) do średniej 683 nmol/d (SD: 615) (p=0,013)
	Chorzy włączeni do przedłużonej fazy badania	19	Mediana czasu leczenia: 9,7 mies., ocena w 6 miesiącu	600 µg/2xd	Średnia zmiana o -3,4 pmol/l (SD: 9,4)		Średnia zmiana o -151 nmol/l (SD: 309)		Średnia zmiana o -802 nmol/d (SD: 819)
	Chorzy włączeni do przedłużonej fazy badania	4	Ocena w 24 miesiącu	600 µg/2xd	Średnia zmiana o -4,5 pmol/l (SD: 8,3)		Średnia zmiana o -228 nmol/l (SD: 283)		Średnia zmiana o -1241 nmol/d (SD: 926)

\* Brak podanych jednostek w badaniu.

Tab. 22. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy - choroba Cushinga - cz. 4.

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	ZN powodujące przerwanie leczenia	ZN łącznie	„Escape phenomenon”	Wnioski autorów
<b>Choroba Cushinga</b>								
Ketokonazol								
Castinetti 2008	Łącznie	33	Średni okres obserwacji: 22,6 mies.	Średnia dawka maksymalna: 529 mg/d	13%	-	-	Ketokonazol jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu chorych z chorobą Cushinga, w szczególności u chorych, u których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane lub odłożone w czasie.
	Po operacji	17	Bd	Bd	-	-	-	
	Bez operacji	16	Bd	Bd	-	-	-	
Castinetti 2014	Łącznie	200	Bd	Bd	21%	-	-	Ketokonazol jest skutecznym lekiem z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.
	Przed zabiegiem chirurgicznym	40	Średni czas leczenia: 4,05 mies.	Średnia dawka końcowa: 755 mg/d				
	Po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego	160	Średni czas leczenia: 24,8 mies.	Średnia dawka końcowa: 779,5 mg/d	35%	-	-	

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	ZN powodujące przerwanie leczenia	ZN łącznie	„Escape phenomenon”	Wnioski autorów
	Po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego leczenia >24 mies.	51	Średni czas leczenia: 108,5 mies.	Bd	-	-	-	
Metyrapon								
Bosch 2014	Przed zabiegiem chirurgicznym	22	Czas leczenia: mediana 5,7 mies. (u wszystkich chorych włączonych do badania, N=33)	Średnia: 2477 mg/d	-	59%	-	Odpowiednia supresja kortyzolu podczas stosowania ketokonazolu lub metyraponu przed zabiegiem chirurgicznym u chorych z chorobą Cushinga wydaje się być związana z pooperacyjnym zmniejszeniem stężenia kortyzolu i zwiększonym długoterminowym odsetkiem remisji choroby.
Pasyreotyd								
Colao 2012	Łącznie	82	Średni czas leczenia: 10,8 mies. (u wszystkich chorych, N=162)	Średnia dawka: 3 mies. 1165 µg/d, 6 mies. 1353 µg/d, 12	-	W badaniu nie raportowano zgonów.	-	W badaniu obserwowano znaczący spadek poziomu kortyzolu u chorych z chorobą Cushinga leczonych pasyreotydem.



Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	ZN powodujące przerwanie leczenia	ZN łącznie	„Escape phenomenon”	Wnioski autorów
				mies. 1569 µg/d				
	Łącznie		Ocena po 6 mies.	Średnia dawka: 1353 µg/d	12% (ocena u wszystkich chorych, N=162)	-	-	
	Łącznie		Ocena po 3 mies.	Średnia dawka: 1165 µg/d	8% (ocena u wszystkich chorych, N=162)	-	-	
	Łącznie		Ocena po 12 mies.	Średnia dawka: 1569 µg/d	16% (ocena u wszystkich chorych, N=162)	-	-	
	Łącznie	26	Ocena po 24 mies. (faza przedłużona badania)	Średnia dawka: 1620 µg/d	8,6% (ocena u wszystkich chorych, N=58)	98,1% (ocena u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, N=162)		

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	ZN powodujące przerwanie leczenia	ZN łącznie	„Escape phenomenon”	Wnioski autorów
Boscaro 2009	Łącznie	39	Czas leczenia: 15 dni	600 µg/2xd	0%	92%, w badaniu nie raportowano zgonów	-	W badaniu wykazano, że pasyreotyd jest skuteczny w leczeniu chorych z chorobą Cushinga.
	Chorzy włączeni do przedłużonej fazy badania	19	Mediana czasu leczenia: 9,7 mies., ocena w 6 miesiącu	600 µg/2xd	5,30%	-	-	
	Chorzy włączeni do przedłużonej fazy badania	4	Ocena w 24 miesiącu	600 µg/2xd	-	-	-	

## 5.2 Zespół Cushinga

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu i metyraponu w populacji chorych z zespołem Cushinga przedstawiono na podstawie następujących badań:

- dla ketokonazolu:
  - Mancet 2007;
  - Sonino 1991;
- dla metyraponu:
  - Daniel 2015;
  - Valasi 2012;
  - Verhelst 1991.

Metodykę badań przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

### **Ketokonazol**

W badaniu Mancet 2007 kontrolę choroby lub częściową kontrolę choroby (24h UFC w normie lub spadek o  $\geq 50\%$ , ale nadal powyżej normy) obserwowano u 85% chorych. W badaniu Sonino 1991 kontrola choroby (24h UFC w normie) wystąpiła u 88% chorych.

Poprawę ciśnienia krwi w badaniach raportowano u 80% i 95% chorych (odpowiednio w badaniach Mancet 2007 i Sonino 1991), natomiast poprawę cukrzycy - u 73% i 100% chorych (odpowiednio w badaniach Mancet 2007 i Sonino 1991). W badaniu Sonino 1991 u wszystkich chorych z hipokalemią obserwowano poprawę. W badaniu Mancet 2007 u 74% chorych wystąpiła poprawa miopatii, natomiast u 51% - redukcja nadwagi/otyłości. Obserwowano istotną statystycznie zmianę stężenia cholesterolu całkowitego ze średniej 6,1 (SE: 0,3) mmol/l do średniej 5,0 (SE: 0,2) mmol/l ( $p < 0,001$ , badanie Sonino 1991).

W badaniu Mancet 2007 obserwowano istotną statystycznie zmianę 24h UFC względem wartości początkowej we wszystkich analizowanych subpopulacjach chorych:

- chorzy przed zabiegiem chirurgicznym: zmiana z mediany 570 (zakres 170-1260)  $\mu\text{g}$  do mediany 80 (zakres 22-405)  $\mu\text{g}$ ,  $p < 0,001$ ;
- leczenie pierwszego wyboru: zmiana z mediany 314 (zakres 136-942)  $\mu\text{g}$  do mediany 72 (zakres 10-409)  $\mu\text{g}$ ,  $p < 0,001$ ;
- po chirurgii/radioterapii: zmiana z mediany 230 (zakres 143-1276)  $\mu\text{g}$  do mediany 66 (zakres 12-153)  $\mu\text{g}$ ,  $p < 0,001$ .

Istotną statystycznie zmianę 24h UFC względem wartości początkowej obserwowano także w badaniu Sonino 1991 (zmiana ze średniej 1296 (SE: 176) nmol/d do średniej 270 (SE: 69) nmol/d,  $p < 0,001$ ). W badaniu tym obserwowano dodatkowo istotną statystycznie zmianę stężenia kortyzolu: zmiana ze średniej 672 (SE: 31) nmol/l do średniej 549 (SE: 35) nmol/l,  $p < 0,001$ .

W badaniu Mancet 2007 zdarzenia niepożądane wystąpiły u 33% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia - u 7%.

**Zgodnie z wnioskami autorów badań ketokonazol jest skuteczny i ogólnie dobrze tolerowany w leczeniu chorych z zespołem Cushinga. Jest wartościowym lekiem w leczeniu hiperkortyzolemii, pod warunkiem ścisłej obserwacji chorych pod kątem toksyczności wątroby i niewydolności nadnerczy.**

### **Metyrapon**

W badaniach dla metyraponu kontrolę choroby zdefiniowaną jako 24h UFC w normie obserwowano u 26% chorych w badaniu Valasi 2012 oraz 43% chorych w badaniu Daniel 2015. W subpopulacji chorych przed zabiegiem chirurgicznym w badaniu Daniel 2015 kontrola choroby wystąpiła u 35% chorych.

W badaniu Verhelst 1991 kontrolę choroby zdefiniowaną jako stężenie kortyzolu <400 nmol/l obserwowano u 75% chorych.

U 79% chorych w badaniu Verhelst 1991 obserwowano poprawę miopatii.

W badaniach dla metyraponu obserwowano istotne statystycznie zmiany stężenia ACTH w osoczu (wzrost stężenia ACTH w osoczu wartość początkowa vs końcowa  $p < 0,001$  w badaniu Verhelst 1991) oraz istotne statystycznie zmiany stężenia kortyzolu (zmiana stężenia kortyzolu w surowicy ze średniej 659,6 nmol/l do średniej 281,3 nmol/l,  $p = 0,002$  u chorych po chirurgii lub radioterapii w badaniu Daniel 2015; zmiana stężenia kortyzolu w surowicy ze średniej 734,2 nmol/l do średniej 384,5 nmol/l,  $p < 0,0001$  u chorych leczonych metyraponem w monoterapii > 6 mies. w badaniu Daniel 2015; zmiana stężenia kortyzolu od mediany 654 nmol/l do mediany 348 nmol/l,  $p < 0,001$  w badaniu Verhelst 1991).

Stosowanie metyraponu w badaniu Daniel 2015 związane było z istotną statystycznie zmianą 24h UFC (zmiana ze średniej 1483 nmol/d do średniej 453 nmol/d,  $p = 0,003$  u wszystkich chorych; zmiana ze średniej 1318 nmol/d do średniej 525 nmol/d,  $p = 0,008$  u chorych przed zabiegiem chirurgicznym).

Zdarzenia niepożądane w badaniu Daniel 2015 raportowano u 25% chorych (ocena u wszystkich chorych, również leczonych metyraponem w skojarzeniu,  $N = 195$ )

**Zgodnie z wnioskami autorów badań stosowanie metyraponu pozwala skutecznie kontrolować stężenie kortyzolu oraz wartości UFC w leczeniu chorych z zespołem Cushinga. Metyrapon jest skuteczny i bezpieczny w analizowanej populacji chorych.**

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 23. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy - zespół Cushinga - cz. 1.

Badanie	Subpopulacja	N	Okres obserwacji	Dawka leku	Kontrola choroby - definicja	Kontrola choroby, %	Częściowa kontrola choroby (spadek UFC o $\geq 50\%$ , ale nadal powyżej normy), %	Brak kontroli choroby, %
<b>Zespół Cushinga</b>								
Ketokonazol								
Moncet 2007	Łącznie	54	Średni czas trwania leczenia: 9,6 mies.	Średnia dawka podtrzymująca: 600 mg/d	24h UFC w normie lub spadek o $\geq 50\%$ , ale nadal powyżej normy	85%		15%
	Przed zabiegiem chirurgicznym	27	Mediana czasu trwania leczenia: 3,0 mies.	Mediana dawki podtrzymującej: 610 mg/d		-		-
	Leczenie pierwszego wyboru	11	Mediana czasu trwania leczenia: 43,7 mies.	Mediana dawki podtrzymującej: 458 mg/d		-		-
	Po chirurgii/radioterapii	16	Mediana czasu trwania leczenia: 30,0 mies.	Mediana dawki podtrzymującej: 525 mg/d		-		-
Sonino 1991	Przed zabiegiem chirurgicznym, po radioterapii lub w przypadku braku kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego	34	Czas leczenia: 4 chorych <1 mies.; 18 chorych 1-6 mies.; 12 chorych >6 mies.	Mediana dawki podtrzymującej na koniec obserwacji: 600 mg/d	24h UFC w normie	88%	-	12%
<b>Metyrapon</b>								
Daniel 2015	Łącznie	164	Średni czas leczenia: 8 mies.	Średnia dawka końcowa: 1425 mg/d	24h UFC w normie	43%	-	-

Badanie	Subpopulacja	N	Okres obserwacji	Dawka leku	Kontrola choroby - definicja	Kontrola choroby, %	Częściowa kontrola choroby (spadek UFC o $\geq 50\%$ , ale nadal powyżej normy), %	Brak kontroli choroby, %
			(u wszystkich chorych, również leczonych metyraponem w skojarzeniu), N=195					
	Przed zabiegiem chirurgicznym	124	Bd	Średnia dawka końcowa: 1440 mg/d		35%	-	-
	Po chirurgii lub radioterapii	21	Bd	Średnia dawka końcowa: 1400 mg/d		-	-	-
	Chorzy leczeni metyraponem w monoterapii >6 mies.	38	Średni czas leczenia: 18,6 mies.	Średnia dawka końcowa: 1560 mg/d		-	-	-
Valasi 2012	Przed zabiegiem chirurgicznym	23	Mediana czasu leczenia: 4 mies. (u wszystkich chorych, N=62)	Mediana: 1200 mg/d	UFC w normie	26%	30%	43%
Verhelst 1991	Łącznie	91	Bd	Bd	Stężenie kortyzolu <400 nmol/l	75%	-	25%
	Łącznie u chorych leczonych 1-16 tyg.	53	Czas leczenia: 1-16 tyg.	Mediana dawki końcowej: 2250 mg/d		-	-	-
	Po radioterapii	24	Mediana: 27 mies.	Bd		83%	-	17%

Tab. 24. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy - zespół Cushinga - cz. 2.

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	Poprawa objawów klinicznych, %	Poprawa ciśnienia krwi, %	Poprawa cukrzycy, %	Poprawa hipokalemii, %	Poprawa miopatii, %	Redukcja nadwagi/otyłości, %	Cholesterol całkowity
<b>Zespół Cushinga</b>											
Ketokonazol											
Moncet 2007	Łącznie	54	Średni czas trwania leczenia: 9,6 mies.	Średnia dawka podtrzymująca: 600 mg/d	-	80%	73%	-	74%	51%	-
	Przed zabiegiem chirurgicznym	27	Mediana czasu trwania leczenia: 3,0 mies.	Mediana dawki podtrzymującej: 610 mg/d	-	-	-	-	-	-	-
	Leczenie pierwszego wyboru	11	Mediana czasu trwania leczenia: 43,7 mies.	Mediana dawki podtrzymującej: 458 mg/d	-	-	-	-	-	-	-
	Po chirurgii/radioterapii	16	Mediana czasu trwania leczenia: 30,0 mies.	Mediana dawki podtrzymującej: 525 mg/d	-	-	-	-	-	-	-

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	Poprawa objawów klinicznych, %	Poprawa ciśnienia krwi, %	Poprawa cukrzycy, %	Poprawa hipokalemii, %	Poprawa miopatii, %	Redukcja nadwagi/otyłości, %	Cholesterol całkowity
Sonino 1991	Przed zabiegiem chirurgicznym, po radioterapii lub w przypadku braku kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego	34	Czas leczenia: 4 chorych < 1 mies.; 18 chorych 1-6 mies.; 12 chorych > 6 mies.	Mediana dawki podtrzymującej na koniec obserwacji: 600 mg/d	-	95%	100%	100%	-	-	Zmiana ze średniej 6,1 (SE: 0,3) mmol/l do średniej 5,0 (SE: 0,2) mmol/l, p<0,001
Metyrapon											
Daniel 2015	Łącznie	164	Średni czas leczenia: 8 mies. (u wszystkich chorych, również leczonych metyraponem w skojarzeniu), N=195	Średnia dawka końcowa: 1425 mg/d	-	-	-	-	-	-	-
	Przed zabiegiem chirurgicznym	124	Bd	Średnia dawka końcowa: 1440 mg/d	-	-	-	-	-	-	-
	Po chirurgii lub radioterapii	21	Bd	Średnia dawka	-	-	-	-	-	-	-



Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	Poprawa objawów klinicznych, %	Poprawa ciśnienia krwi, %	Poprawa cukrzycy, %	Poprawa hipokalemii, %	Poprawa miopatii, %	Redukcja nadwagi/otyłości, %	Cholesterol całkowity
				końcowa: 1400 mg/d							
	Chorzy leczeni metyraponem w monoterapii >6 mies.	38	Średni czas leczenia: 18,6 mies.	Średnia dawka końcowa: 1560 mg/d	-	-	-	-	-	-	-
Valasi 2012	Przed zabiegiem chirurgicznym	23	Mediana czasu leczenia: 4 mies. (u wszystkich chorych, N=62)	Mediana: 1200 mg/d	-	-	-	-	-	-	-
Verhelst 1991	Łącznie	91	Bd	Bd	-	-	-	-	-	-	-
	Łącznie u chorych leczonych 1-16 tyg.	53	Czas leczenia: 1-16 tyg.	Mediana dawki końcowej: 2250 mg/d	-	-	-	-	-	-	-
	Po radioterapii	24	Mediana: 27 mies.	Bd	-	-	-	-	79%	-	-

Tab. 25. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy - zespół Cushinga - cz. 3.

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	ACTH 0800h	ACTH 0000h	Kortyzol 0800h	Kortyzol 0000h	24h UFC
<b>Zespół Cushinga</b>									
Ketokonazol									
Moncet 2007	Łącznie	54	Średni czas trwania leczenia: 9,6 mies.	Średnia dawka podtrzymująca: 600 mg/d	-	-	-	-	-
	Przed zabiegiem chirurgicznym	27	Mediana czasu trwania leczenia: 3,0 mies.	Mediana dawki podtrzymującej: 610 mg/d	-	-	-	-	Zmiana z mediany 570 (zakres 170-1260) µg do mediany 80 (zakres 22-405) µg, p<0,001
	Leczenie pierwszego wyboru	11	Mediana czasu trwania leczenia: 43,7 mies.	Mediana dawki podtrzymującej: 458 mg/d	-	-	-	-	Zmiana z mediany 314 (zakres 136-942) µg do mediany 72 (zakres 10-409) µg, p<0,001
	Po chirurgii/radioterapii	16	Mediana czasu trwania leczenia: 30,0 mies.	Mediana dawki podtrzymującej: 525 mg/d	-	-	-	-	Zmiana z mediany 230 (zakres 143-1276) µg do

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	ACTH 0800h	ACTH 0000h	Kortyzol 0800h	Kortyzol 0000h	24h UFC
									mediany 66 (zakres 12-153) µg, p<0,001
Sonino 1991	Przed zabiegiem chirurgicznym, po radioterapii lub w przypadku braku kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego	34	Czas leczenia: 4 chorych <1 mies.; 18 chorych 1-6 mies.; 12 chorych >6 mies.	Mediana dawki podtrzymującej na koniec obserwacji: 600 mg/d	-	-	Zmiana ze średniej 672 (SE: 31) nmol/l do średniej 549 (SE: 35) nmol/l, p<0,001	-	Zmiana ze średniej 1296 (SE: 176) nmol/d do średniej 270 (SE: 69) nmol/d, p<0,001
Metyrapon									
Daniel 2015	Łącznie	164	Średni czas leczenia: 8 mies. (u wszystkich chorych, również leczonych metyraponem w skojarzeniu), N=195	Średnia dawka końcowa: 1425 mg/d	-	-	-	-	Zmiana ze średniej 1483 nmol/d (537 µg/d) do średniej 453 nmol/d (164 µg/d), p=0,003
	Przed zabiegiem chirurgicznym	124	Bd	Średnia dawka końcowa: 1440 mg/d	-	-	-	-	Zmiana ze średniej 1318 nmol/d (478 µg/d) do średniej 525

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	ACTH 0800h	ACTH 0000h	Kortyzol 0800h	Kortyzol 0000h	24h UFC
									nmol/d (190 µg/d), p=0,008
	Po chirurgii lub radioterapii	21	Bd	Średnia dawka końcowa: 1400 mg/d	-	-	Zmiana stężenia kortyzolu w surowicy ze średniej 659,6 nmol/l (23,9 µg/dl) do średniej 281,3 nmol/l (9,0 µg/dl), p=0,002	-	-
	Chorzy leczeni metyraponem w monoterapii >6 mies.	38	Średni czas leczenia: 18,6 mies.	Średnia dawka końcowa: 1560 mg/d	-	-	Zmiana stężenia kortyzolu w surowicy ze średniej 734,2 nmol/l (26,6 µg/dl) do średniej 384,5 nmol/l (13,9	-	-

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	ACTH 0800h	ACTH 0000h	Kortyzol 0800h	Kortyzol 0000h	24h UFC
							µg/dl), p<0,0001		
Valasi 2012	Przed zabiegiem chirurgicznym	23	Mediana czasu leczenia: 4 mies. (u wszystkich chorych, N=62)	Mediana: 1200 mg/d	-	-	-	-	-
Verhelst 1991	Łącznie	91	Bd	Bd	-	-	-	-	-
	Łącznie u chorych leczonych 1-16 tyg.	53	Czas leczenia: 1-16 tyg.	Mediana dawki końcowej: 2250 mg/d	Wzrost stężenia ACTH w osoczu wartość początkowa vs końcowa p<0,001		Zmiana stężenia kortyzolu od mediany 654 nmol/l do mediany 348 nmol/l, p<0,001		-
	Po radioterapii	24	Mediana: 27 mies.	Bd	-	-	Zmiana stężenia kortyzolu do mediany 300 nmol/l		-

Tab. 26. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy - zespół Cushinga - cz. 4.

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	ZN powodujące przerwanie leczenia	ZN łącznie	„Escape phenomenon”	Wnioski autorów
<b>Zespół Cushinga</b>								
Ketokonazol								
Moncet 2007	Łącznie	54	Średni czas trwania leczenia: 9,6 mies.	Średnia dawka podtrzymująca: 600 mg/d	7%	33%	11%	Ketokonazol jest skuteczny i ogólnie dobrze tolerowany w leczeniu chorych z zespołem Cushinga.
	Przed zabiegiem chirurgicznym	27	Mediana czasu trwania leczenia: 3,0 mies.	Mediana dawki podtrzymującej: 610 mg/d	-	-	-	
	Leczenie pierwszego wyboru	11	Mediana czasu trwania leczenia: 43,7 mies.	Mediana dawki podtrzymującej: 458 mg/d	-	-	-	
	Po chirurgii/radioterapii	16	Mediana czasu trwania leczenia: 30,0 mies.	Mediana dawki podtrzymującej: 525 mg/d	-	-	-	

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	ZN powodujące przerwanie leczenia	ZN łącznie	„Escape phenomenon”	Wnioski autorów
Sonino 1991	Przed zabiegiem chirurgicznym, po radioterapii lub w przypadku braku kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego	34	Czas leczenia: 4 chorych <1 mies.; 18 chorych 1-6 mies.; 12 chorych >6 mies.	Mediana dawki podtrzymującej na koniec obserwacji: 600 mg/d	-	-	-	Ketokonazol jest wartościowym lekiem w leczeniu hiperkortyzolemii, pod warunkiem ścisłej obserwacji chorych pod kątem toksyczności wątroby i niewydolności nadnerczy.
Metyrapon								
Daniel 2015	Łącznie	164	Średni czas leczenia: 8 mies. (u wszystkich chorych, również leczonych metyraponem w skojarzeniu), N=195	Średnia dawka końcowa: 1425 mg/d	-	25% (u wszystkich chorych, również leczonych metyraponem w skojarzeniu, N=195)	-	Metyrapon jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu hiperkortyzolemii u chorych z zespołem Cushinga.
	Przed zabiegiem chirurgicznym	124	Bd	Średnia dawka końcowa: 1440 mg/d	-	-	-	
	Po chirurgii lub radioterapii	21	Bd	Średnia dawka końcowa: 1400 mg/d	-	-	-	

Badanie	Subpopulacje	N	Okres obserwacji	Dawka leku	ZN powodujące przerwanie leczenia	ZN łącznie	„Escape phenomenon”	Wnioski autorów
	Chorzy leczeni metyraponem w monoterapii leczeni >6 mies.	38	Średni czas leczenia: 18,6 mies.	Średnia dawka końcowa: 1560 mg/d	-	-	-	
Valasi 2012	Przed zabiegiem chirurgicznym	23	Mediana czasu leczenia: 4 mies. (u wszystkich chorych, N=62)	Mediana: 1200 mg/d	-	-	-	Stosowanie ketokonazolu, metyraponu lub leczenia skojarzonego tymi lekami pozwala na unormowanie wartości UFC u chorych z zespołem Cushinga.
Verhelst 1991	Łącznie	91	Bd	Bd	-	-	-	Stosowanie metyraponu pozwala skutecznie kontrolować stężenie kortyzolu w leczeniu chorych z zespołem Cushinga.
	Łącznie u chorych leczonych 1-16 tyg.	53	Czas leczenia: 1-16 tyg.	Mediana dawki końcowej: 2250 mg/d	-	-	0%	
	Po radioterapii	24	Mediana: 27 mies.	Bd	-	-	-	



## 6 Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

### 6.1 Ketokonazol

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ketokonazolu w leczeniu zespołu Cushinga ze wszystkich przyczyn opisano w kilku opublikowanych badaniach retrospektywnych, analizach dokumentacji oraz analizach przypadków. Do oceny skuteczności leczenia wykorzystano kontrolę stężeń kortyzolu w surowicy/osoczu lub moczu wraz z oceną objawów klinicznych zespołu Cushinga. Ketokonazolem leczono ponad 800 pacjentów z zastosowaniem zmiennego okresu leczenia oraz różnych metod. Około 200 pacjentów leczono przez ponad 6 miesięcy, a kilku z nich przez kilka lat.

Stężenia wolnego kortyzolu w moczu uległy normalizacji u około 50% pacjentów leczonych ketokonazolem. Wskaźnik odpowiedzi mieścił się w zakresie 43%-80%, w zależności od badania oraz kryteriów zastosowanych w celu oceny odpowiedzi. U około 75% pacjentów w trakcie leczenia ketokonazolem nastąpiło zmniejszenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu o ponad 50%, w porównaniu do wartości przed leczeniem.

#### *Stosowanie w chorobie Cushinga*

W piśmiennictwie dostępne są dane dotyczące 535 pacjentów z chorobą Cushinga leczonych ketokonazolem, a także 13 odrębnych analiz przypadków. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w kilku ośrodkach na terenie Francji w latach 1995-2012 obserwowano 200 pacjentów z chorobą Cushinga. Podczas ostatniej wizyty u 78 pacjentów (49,3%) stwierdzono pełną kontrolę, w przypadku 37 (23,4%) odnotowano częściową kontrolę ze zmniejszeniem stężenia wolnego kortyzolu w moczu o co najmniej 50% (bez normalizacji), natomiast u 43 pacjentów (27,2%) stężenia wolnego kortyzolu w moczu nie uległy zmianie. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej objawy kliniczne uległy poprawie w przypadku 74/134 (55,2%) pacjentów, nadciśnienie u 36/90 pacjentów (40%), hipokaliemia u 10/26 (38,4%), a cukrzyca u 23/39 (59%) pacjentów.

#### *Stosowanie w zespole ektopowego wydzielania ACTH*

Przeanalizowano dane pochodzące od 91 pacjentów z zespołem ektopowego wydzielania ACTH i leczonych ketokonazolem, a także 18 odrębnych analiz przypadków. W badaniu kanadyjskim w grupie 12 pacjentów możliwych do oceny (spośród 15) u 10 stwierdzono zmniejszenie stężenia wolnego kortyzolu w moczu, jednak tylko u pięciu doszło do całkowitego ustąpienia choroby w przypadku stosowania ketokonazolu w dawkach 400-1200 mg na dobę. Poprawa kliniczna dotycząca hipokaliemii, zasadowicy metabolicznej, cukrzycy i nadciśnienia wystąpiła nawet przy braku pełnej odpowiedzi hormonalnej.

#### *Stosowanie w zespole Cushinga niezależnym od ACTH*

W piśmiennictwie dostępne są dane pochodzące od 17 pacjentów z guzami nadnerczy oraz od 2 pacjentów z pierwotnym guzkowym rozrostem kory nadnerczy (ang. Nodular adrenocortical hyperplasia, NAH) leczonych ketokonazolem, a także 17 odrębnych analiz przypadków pacjentów z łagodnymi lub złośliwymi guzami bądź NAH, oraz 2 przypadków zespołu McCune’a-Albrighta u dzieci. Poprawę objawów klinicznych po rozpoczęciu leczenia odnotowano u prawie wszystkich pacjentów. Jednak u pacjentów z rakiem kory nadnerczy poprawa hiperkortyzolizmu podczas leczenia ketokonazolem była ograniczona w niektórych przypadkach.

#### **Pośmowanie profilu bezpieczeństwa**

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, ale może również przyjmować postać cholestatycznego uszkodzenia wątroby lub toksyczności mieszanej. W trakcie leczenia należy często monitorować aktywność AspAT, AlAT, gamma-glutamylotranspeptydazy i fosfatazy zasadowej oraz stężenie bilirubiny (ChPL Ketoconazole HRA).

## **6.2 Metyrapon**

#### **Pacjenci z ektopowym zespołem Cushinga**

U pacjentów z ektopowym zespołem Cushinga, w trakcie leczenia metyraponem, istnieje ryzyko zakażeń oportunistycznych takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. U pacjentów z tej grupy należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego.

#### **Nadciśnienie tętnicze**

Długotrwałe leczenie produktem leczniczym Metopirone może powodować nadciśnienie tętnicze w wyniku nadmiernego wydzielania dezoksykortykosteronu (ChPL Metopiron).

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla metyraponu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności klinicznej leku.

## **6.3 Pasyreotyd**

#### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Przeprowadzono wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania różnych dawek produktu leczniczego Signifor podczas 12 miesięcy leczenia pacjentów z przetrwałą lub nawrotową chorobą Cushinga lub pacjentów z chorobą zdiagnozowaną de novo, u których operacja nie była wskazana lub którzy nie zgodzili się na operację.

W badaniu uczestniczyło 162 pacjentów z początkowym UFC  $>1,5 \times$  GGN, których zrandomizowano w proporcji 1:1 do grup przyjmującej podskórną dawkę produktu Signifor 0,6 mg lub 0,9 mg dwa razy na dobę. Po trzech miesiącach leczenia pacjenci ze średnim dobowym UFC  $\leq 2 \times$  GGN i mniejszym lub o wartości sprzed rozpoczęcia badania kontynuowali udział w badaniu z zaślepieniem do 6 miesięcy, przyjmując dawkę przydzieloną w czasie randomizacji. Pacjenci, którzy nie spełniali wymienionych kryteriów, byli powiadomieni o dawce, która została zwiększona o 0,3 mg dwa razy na dobę. Po pierwszych sześciu miesiącach badania pacjenci przeszli do dodatkowej 6-miesięcznej fazy leczenia w ramach badania otwartego. Jeżeli w 6. miesiącu nie występowała odpowiedź na leczenie lub jeśli odpowiedź nie utrzymywała się w czasie leczenia w fazie otwartej badania, dawkę można było zwiększyć o 0,3 mg dwa razy na dobę. Dozwolone było stopniowe zmniejszanie dawki o 0,3 mg dwa razy na dobę w dowolnym momencie trwania badania ze względu na nietolerancję leku.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów w każdej grupie badanej, u których osiągnięto normalizację średniego dobowego stężenia UFC (UFC  $\leq$  GGN) po 6 miesiącach leczenia i u których nie zwiększono w tym czasie stosowanej dawki (w porównaniu z dawką grupy, do której pacjent został losowo przydzielony). Drugorzędownymi punktami końcowymi były m.in. zmiany od stężenia wyjściowego: dobowego stężenia UFC, ACTH w osoczu, stężenia kortyzolu w surowicy oraz objawy i oznaki kliniczne choroby Cushinga. Wszystkie analizy przeprowadzono w oparciu o dane z randomizowanych grup.

Wyjściowe dane demograficzne były zrównoważone w obu grupach randomizowanych oraz zgodne z epidemiologią choroby. Średni wiek pacjentów wyniósł około 40 lat. Większość pacjentów to kobiety (77,8%). U większości pacjentów (83,3%) rozpoznano przetrwałą lub nawrotową chorobę Cushinga, a u kilku pacjentów z każdej grupy badawczej ( $\leq 5\%$ ) stosowano radioterapię przysadki mózgowej.

Wartości początkowe były równoważne dla dwóch grup, do których randomizowano pacjentów, poza znacznymi różnicami w średniej wartości początkowego dobowego UFC (1156 nmol/24 h dla grupy przyjmującej dawkę 0,6 mg dwa razy na dobę i 782 nmol/24 h dla grupy przyjmującej dawkę 0,9 mg dwa razy na dobę; norma 30-145 nmol/24 h).

### Wyniki

W 6. miesiącu normalizację średniej wartości UFC obserwowano u 14,6% (95% przedział ufności 7,0-22,3) i 26,3% (95% przedział ufności 16,6-35,9) pacjentów losowo przydzielonych do, odpowiednio, grupy przyjmującej dawkę 0,6 mg i 0,9 mg pasyreotydu dwa razy na dobę. W badaniu spełniono pierwszorzędowny cel skuteczności dla grupy przyjmującej dawkę 0,9 mg dwa razy na dobę, ponieważ dolna granica 95% przedziału ufności jest wyższa niż wstępnie ustalona granica 15%.

Odpowiedź na leczenie w grupie przyjmującej 0,9 mg wydawała się być wyższa u pacjentów z niższym średnim UFC na początku badania. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie w 12. miesiącu był porównywalny z liczbą odpowiedzi w 6. miesiącu i wyniósł 13,4% w grupie przyjmującej 0,6 mg dwa razy na dobę oraz 25% w grupie przyjmującej 0,9 mg dwa razy na dobę.

Przeprowadzono dodatkową analizę skuteczności u pacjentów, których sklasyfikowano według trzech kategorii odpowiedzi na leczenie bez względu na zwiększenie dawkowania w 3. miesiącu: w pełni kontrolowana (UFC  $\leq 1,0 \times$  GGN), częściowo kontrolowana (UFC  $>1,0$

x GGN, ale UFC zmniejszone o  $\geq 50\%$  w porównaniu z wartością początkową) lub niekontrolowana (UFC zmniejszone o  $< 50\%$ ).

Całkowity odsetek pacjentów wykazujących w pełni lub częściowo kontrolowane UFC w 6. miesiącu wyniósł 34% i 41% wśród pacjentów zrandomizowanych odpowiednio do grupy otrzymującej dawkę 0,6 mg i 0,9 mg. Pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie w 1. i 2. miesiącu, prawdopodobnie nie odpowiedzą również na to leczenie w 6. i 12. miesiącu (90%).

W obu grupach stosowanie produktu Signifor prowadziło do zmniejszenia się średniej wartości UFC po 1. miesiącu leczenia, które utrzymywało się z upływem czasu.

Spadki stężenia przedstawiono również jako ogólne wartości procentowe zmiany średniej i mediany stężenia UFC w 6. i 12. miesiącu w porównaniu z wartościami początkowymi. W każdym momencie pomiaru w każdej grupie obserwowano zmniejszenie stężenia ACTH w osoczu.

W obu grupach badanych w 6. miesiącu obserwowano zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji siedzącej, indeksu masy ciała (BMI) oraz stężenia całkowitego cholesterolu. Ogólne zmniejszenie wartości tych parametrów obserwowano u pacjentów z całkowicie i częściowo kontrolowanym średnim stężeniem UFC, jednak większe tendencje do zmniejszania się tych wartości obserwowano u pacjentów ze znormalizowanym UFC. Podobne tendencje obserwowano w 12. miesiącu.

#### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Łącznie 201 pacjentów z chorobą Cushinga przyjmowało Signifor w badaniach II i III fazy. Profil bezpieczeństwa produktu Signifor był zgodny z profilem klasy analogów somatostatyny, poza wystąpieniem hipokortyzolemii i stopniem hiperglikemii.

Dane przedstawione poniżej pokazują ekspozycję na Signifor 162 pacjentów z chorobą Cushinga uczestniczących w badaniu III fazy. Na początku badania pacjentów przydzielono losowo do grup przyjmujących 0,6 mg lub 0,9 mg produktu leczniczego Signifor dwa razy na dobę. Średni wiek pacjentów wyniósł około 40 lat, a większość pacjentów to kobiety (77,8%). U większości pacjentów (83,3%) choroba Cushinga miała charakter przetrwały lub nawrotowy. Niewielu pacjentów z każdej grupy ( $\leq 5\%$ ) otrzymywało radioterapię przysadki. Mediana czasu ekspozycji na leczenie do określonej daty wykonania głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wyniosła 10,37 miesięcy (0,03-37,8); u 66,0% pacjentów ekspozycja trwała przynajmniej 6 miesięcy.

Działania niepożądane 1. i 2. stopnia zgłoszono u 57,4% pacjentów. Działania niepożądane 3. stopnia obserwowano u 35,8% pacjentów; działania niepożądane 4. stopnia obserwowano u 2,5% pacjentów.

Działania niepożądane 3. i 4. stopnia były najczęściej związane z hiperglikemią. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (częstość  $\geq 10\%$ ) należały biegunka, nudności, bóle w jamie brzusznej, kamica żółciowa, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, hiperglikemia, cukrzyca, zmęczenie i zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej (ChPL Signifor).

## 7 Wyniki rejestru ERCUSYN

Rejestr ERCUSYN jest trwającym rejestrem dedykowanym dla chorych z zespołem Cushinga. Został stworzony w celu prospektywnego gromadzenia danych klinicznych dla tych chorych na poziomie Europy (ERCUSYN).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## 8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacji dotyczących bezpieczeństwa ketokonazolu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) oraz Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) – dostęp 21.11.2017 r.

### 8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono Komunikat Prezesa Urzędu z dnia 29 listopada 2013 roku w sprawie stosowania ketokonazolu w zespole Cushinga wydany w związku z notyfikacją decyzji wykonawczej Komisji Europejskiej nr C(2013) 6865 z dnia 11 października 2013 r. ustanawiającą obowiązek zawieszenia przez państwa członkowskie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających ketokonazol do stosowania doustnego. Prezes Urzędu wystąpił do Głównego Inspektora Farmaceutycznego z wnioskiem o wstrzymanie w obrocie oraz o zakaz wprowadzania do obrotu następujących produktów leczniczych:

- Ketokonazol (Ketoconazolium) tabletki, 200 mg - podmiot odpowiedzialny: Polfarmex S.A., Polska, oraz
- Ketoconazole Hasco (Ketoconazolium) tabletki, 200 mg - podmiot odpowiedzialny: Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A., Polska.

W dniu 18 października 2013 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał stosowne decyzje nr 19/WS/2013 oraz 20/WS/2013, skutkujące zakazem wprowadzania do obrotu oraz wstrzymania obrotu przedmiotowymi produktami leczniczymi, zgodnie z ww. wnioskiem Prezesa Urzędu.

Europejska Agencja Leków podała do publicznej wiadomości informację, iż jest wiadomym, że ketokonazol jest stosowany poza wskazaniami w leczeniu pacjentów z zespołem Cushinga i aby nie pozbawiać tych pacjentów leczenia właściwe organy państw członkowskich mogą udostępniać te leki w kontrolowanych warunkach.

W związku z powyższym w dniu 28 listopada 2013 r. Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał decyzje nr 6/D/2013 oraz 7/D/2013 uchylające decyzje wstrzymujące w obrocie w/w produkty lecznicze.

Na stronie URPL dostępny jest również komunikat Europejskiej Agencji Leków (EMA/458028/2013), w którym EMA zaleca zawieszenie pozwoleń na dopuszczanie do obrotu

dla doustnych leków zawierających ketokonazol. Komunikat ten opisano w kolejnym rozdziale.

## 8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) odnaleziono komunikaty EMA dotyczące zawieszenia pozwoleń na dopuszczanie do obrotu dla doustnych leków zawierających ketokonazol: z lipca 2013 r. zalecający zawieszenie wspomnianych pozwoleń (EMA/458028/2013) oraz z października 2013 r. traktujący o decyzji Komisji Europejskiej w tej sprawie (EMA/584237/2013, C(2013) 6865).

Zgodnie ze wspomnianymi komunikatami EMA korzyści ze stosowania doustnych leków zawierających ketokonazol nie przeważają nad ryzykiem uszkodzenia wątroby w leczeniu infekcji grzybiczych (które jest większe niż w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych – opinia *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) po przeanalizowaniu dostępnych danych<sup>2</sup>). Nie dotyczy to ketokonazolu do stosowania miejscowego (tj. kremy, maści i szampony), gdyż ilość wchłanianego ketokonazolu jest bardzo niewielka w przypadku tych postaci leku. W komunikatach tych EMA odnosi się również do choroby Cushinga: „Europejska Agencja Leków ma świadomość, że ketokonazol jest stosowany poza wskazaniami w leczeniu pacjentów z zespołem Cushinga. Ażeby nie pozbawiać tych pacjentów leczenia, właściwe organy narodowe mogą udostępniać te leki na innych zasadach.”.

W Tab. 31 przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ketokonazol. W Tab. 32 zebrano zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Ketoconazole HRA<sup>®</sup>.

**Tab. 31. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ketokonazol.**

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Nieokreślone	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	58	2	0	60

<sup>2</sup> Przegląd danych dla doustnych leków zawierających ketokonazol został rozpoczęty w lipcu 2011r., na wniosek Francji na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. W czerwcu 2011r., francuska agencja leków doszła do wniosku, że stosunek korzyści do ryzyka dla doustnych leków zawierających ketokonazol jest negatywny i zawiesiła istniejące pozwolenia na dopuszczanie do obrotu we Francji. W wyniku tej decyzji, francuska agencja zwróciła się do EMA o przeprowadzenia pełnej analizy stosunku korzyści do ryzyka dla doustnych leków zawierających ketokonazol oraz wydanie opinii czy pozwolenia na dopuszczanie do obrotu dla tych leków powinny zostać podtrzymane, zmienione, zawieszane czy wycofane w całej UE. Przegląd danych dla doustnych leków zawierających ketokonazol został przeprowadzony przez Komitet ds. Produktów leczniczych Stosowanych u Ludzi przy Europejskiej Agencji Leków (EMA), która jest odpowiedzialna za kwestie dotyczące leków stosowanych u ludzi.



Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonyjące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonyjące zawody medyczne	Nieokreślone	Łącznie
Zaburzenia serca	40	12	0	52
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	6	0	0	6
Zaburzenia ucha i błędnika	6	7	0	13
Zaburzenia endokrynologiczne	40	6	0	46
Zaburzenia oka	24	12	0	36
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	108	26	1	135
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	285	49	2	336
Zaburzenia wątroby	277	28	2	307
Zaburzenia układu immunologicznego	48	12	0	60
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	57	19	0	76
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	188	35	0	223
Nieprawidłowe wyniki badań	133	27	0	160
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	57	5	0	62
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	83	6	0	89
Choroby nowotworowe	42	3	0	45
Zaburzenia układu nerwowego	108	36	0	144
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	23	1	0	24
Problemy związane z produktem	2	9	0	11
Zaburzenia psychiczne	38	13	0	51
Zaburzenia nerek i układu moczowego	49	7	1	57
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	12	6	0	18
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	45	5	0	50
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	163	57	0	220
Sytuacje społeczne	5	2	0	7
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	4	7	0	11
Zaburzenia naczyniowe	38	9	0	47

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Nieokreślone	Łącznie
Łącznie	1939	401	6	2346

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 21.11.2017 r.

Tab. 32. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Ketoconazole HRA.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Nieokreślone	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2	0	0	2
Zaburzenia endokrynologiczne	2	0	0	2
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1	0	0	1
Zaburzenia wątroby	2	0	0	2
Nieprawidłowe wyniki badań	1	0	0	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1	0	0	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1	0	0	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3	0	0	3
Zaburzenia naczyniowe	1	0	0	1
Łącznie	14	0	0	14

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 21.11.2017 r.

### 8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) odnaleziono komunikat z maja 2016 r. dotyczący przepisywania ketokonazolu w postaci tabletek doustnych w niezatwierdzonych wskazaniach, w tym w leczeniu infekcji grzybiczych skóry i paznokci (wskazanie to zostało usunięte z ulotek i charakterystyk w 2013 r.; FDA 2016). FDA ostrzega, że może to prowadzić do zgonu pacjenta. Stosowanie ketokonazolu niesie ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby, problemów z nadnerczami i szkodliwych interakcji z innymi lekami (nie dotyczy to postaci do stosowania miejscowego). Po zmianie etykiet w 2013 r. zgłoszono do FDA 1 przypadek zgonu z powodu niewydolności wątroby związanej ze stosowaniem doustnym ketokonazolu w leczeniu

zakażenia grzybiczego paznokci. Ketokonazol wskazany jest w leczeniu poważnych zakażeń grzybiczych i powinien być stosowany, jeżeli nie ma dostępnych alternatywnych terapii lub nie są one tolerowane. Komunikat ten jest aktualizacją komunikatu z lipca 2013 r. (FDA 2013), w którym FDA ostrzega, że ketokonazol w postaci tabletek nie powinien być stosowany jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku jakichkolwiek zakażeń grzybiczych, ponieważ może powodować ciężkie uszkodzenie wątroby i problemy z nadnerczami oraz może prowadzić do szkodliwych interakcji z innymi lekami. Wg FDA ryzyko ze stosowania ketokonazolu w postaci tabletek przewyższa korzyści związane z leczeniem infekcji grzybiczych skóry i paznokci, w związku z czym FDA zatwierdziło usunięcie tego wskazania z etykiety leku i ograniczenie wskazań do leczenia jedynie poważnych zakażeń grzybiczych.

## 9 Ograniczenia

Przy pomocy zastosowanych strategii poszukiwano badań dotyczących stosowania ketokonazolu w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami (metyrapon, pasyreotydy, standardowa opieka wspomagająca). W konstrukcji strategii wyszukiwania nie uwzględniono zapytań dotyczących standardowego leczenia wspomagającego, przyjmując założenie, że będzie stanowiło punkt odniesienia w badaniach porównawczych z aktywną terapią i tym samym zostanie zidentyfikowane w ramach zapytań dla aktywnych terapii (ketokonazolu, metyraponu i pasyreotydy).

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań randomizowanych oceniających stosowanie ketokonazolu w populacji chorych z endogennym zespołem Cushinga, co skutkuje koniecznością przeprowadzenia analizy na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.

Dla badań bez randomizacji i badań obserwacyjnych przyjęto graniczną liczebność populacji na poziomie ponad 20 chorych leczonych daną interwencją. Ograniczenie wyklucza opisy niewielkich serii przypadków o ograniczonej wiarygodności i możliwości wnioskowania.

Podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z endogennym zespołem Cushinga zidentyfikowano jedynie jednoramienne, w większości retrospektywne, badania kliniczne (dla ketokonazolu i metyraponu) oraz jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (Colao 2012) porównujące różne dawki pasyreotydy. W przypadku badania randomizowanego Colao 2012 uwzględniono ramię pasyreotydy w dawce początkowej 600 µg/2xd, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Signiflor).

Do przeglądu włączono 10 badań, w których stosowano analizowane terapie, w tym: 4 badania dla ketokonazolu (Castinetti 2008, Castinetti 2014, Mancet 2007, Sonino 1991), 4 badania dla metyraponu (Bosch 2014, Daniel 2015, Valasi 2012, Verhelst 1991) oraz 2 badania dla pasyreotydy (Colao 2012, Boscaro 2009). Nie odnaleziono badań dotyczących porównania stosowania standardowego leczenia wspomagającego z żadnym z aktywnych komparatorów w analizowanej populacji chorych.

We włączonych do analizy badaniach populację stanowili pacjenci z chorobą lub zespołem Cushinga. W badaniach dla ketokonazolu, metyraponu i pasyreotydy średnia (lub mediana w przypadku braku podania średniej) wieku pacjentów wyniosła ok. 40 lat (brak danych w badaniu Verhelst 2011; w badaniach Bosch 2014 i Daniel 2015 ok. 50 lat). Należy zauważyć, że w niektórych badaniach włączono chorych również poniżej 12 r.ż. (Castinetti 2014 dla ketokonazolu oraz Valassi 2012 i Verhelst 1991 dla metyraponu; brak danych w badaniu Daniel 2015 dla metyraponu). Odsetek kobiet w badaniach był różny. Również długość leczenia pomiędzy badaniami oraz w ramach poszczególnych badań była mocno zróżnicowana – od kilku dni do kilku lat. Dodatkowo mając na uwadze pozostałe kategorie danych należy podkreślić, iż populacje w analizowanych badaniach były heterogeniczne, stąd wyniki porównania tych terapii niezależnie do stosowanej metody należy interpretować z ostrożnością. Ograniczenie badań włączonych do analizy stanowi także brak przedstawienia części wyników osobno u chorych leczonych ketokonazolem i metyraponem (w przypadku badań Bosch 2012 i Valasi 2012).

W ramach niniejszego przeglądu analizowano dane dla 326 chorych leczonych ketokonazolem we włączonych do analizy badaniach, 339 chorych leczonych metyraponem oraz 201 chorych leczonych pasyreotydem. Pomimo ograniczonej liczby chorych włączonych do poszczególnych badań należy zaznaczyć, że endogenne zespoły Cushinga jest chorobą rzadką, i z tego powodu ketokonazol uzyskał status leku sierocznego w Unii Europejskiej (Przyznany przez Komisję Europejską 23 kwietnia 2012 r. w leczeniu zespołu Cushinga, EU/3/12/965).

Ze względu na dostępność jedynie badań jednoramiennych dla ketokonazolu, w analizie zestawiono wyniki poszczególnych badań dla ketokonazolu i komparatorów w postaci tabelarycznej. W odnalezionych badaniach dla ketokonazolu nie analizowano przeżycia całkowitego ani jakości życia chorych. W niniejszej analizie oceniono punkty końcowe, które zostały przedstawione w badaniach dla ketokonazolu.

Brak możliwości numerycznego porównania ketokonazolu z wybranymi komparatorami stanowi ograniczenie analizy i powoduje, że konieczna jest akceptacja naturalnych ograniczeń dotyczących heterogeniczności zarówno charakterystyk populacji chorych włączonych do poszczególnych badań, jak i metod badań (m. in. przedstawienie wyników w różnych subpopulacjach chorych, różne punkty końcowe, różne okresy obserwacji chorych). Włączenie do niniejszego przeglądu w większości badań jednoramiennych skutkuje niską wiarygodnością i oceną przedstawionych wyników.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa oceniono punkty końcowe, które zostały przedstawione w badaniach dla ketokonazolu.

## 10 Dyskusja

Nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie ketokonazolu w populacji chorych z endogennym zespołem Cushinga, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.

W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z endogennym zespołem Cushinga zidentyfikowano jedynie jednoramienne, w większości retrospektywne, badania kliniczne (dla ketokonazolu i metyraponu) oraz jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (Colao 2012) porównujące różne dawki pasyreotydu.

Do przeglądu włączono 10 badań, w których stosowano analizowane terapie, w tym: 4 badania dla ketokonazolu (Castinetti 2008, Castinetti 2014, Mancet 2007, Sonino 1991), 4 badania dla metyraponu (Bosch 2014, Daniel 2015, Valasi 2012, Verhelst 1991) oraz 2 badania dla pasyreotydu (Colao 2012, Boscaro 2009). Nie odnaleziono badań dotyczących porównania stosowania standardowego leczenia wspomagającego z żadnym z aktywnych komparatorów w analizowanej populacji chorych.

We włączonych do analizy badaniach populację stanowili pacjenci z chorobą lub zespołem Cushinga. W ramach niniejszego przeglądu analizowano dane dla 326 chorych leczonych ketokonazolem we włączonych do analizy badaniach, 339 chorych leczonych metyraponem oraz 201 chorych leczonych pasyreotydem. Pomimo ograniczonej liczby chorych włączonych do poszczególnych badań należy zaznaczyć, że endogenne zespoły Cushinga jest chorobą rzadką, i z tego powodu ketokonazol uzyskał status leku sierocznego w Unii Europejskiej (Przyznany przez Komisję Europejską 23 kwietnia 2012 r. w leczeniu zespołu Cushinga, EU/3/12/965). Dawki ketokonazolu stosowane we włączonych do analizy badaniach były spójne z dawkowaniem przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Ketoconazole HRA).

Badania jednoramienne zakwalifikowane do niniejszej analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa charakteryzowały się umiarkowaną i niską jakością (ocena między 6 a 4 punkty na 8 możliwych w skali NICE). Obniżenie oceny wynika z braku prowadzenia badania w sposób prospektywny (oprócz badania Boscaro 2009 - badanie prospektywne drugiej fazy) oraz braku włączania kolejnych chorych do analizy. Analiza badania randomizowanego Colao 2012 włączonego do przeglądu systematycznego w 4 domenach wskazywała na wysokie ryzyko błędu systematycznego.

Ketokonazol był skutecznie stosowany w celu obniżania poziomu kortyzolu w populacji chorych z chorobą lub zespołem Cushinga. Dawka leku była dostosowywana do pacjenta na podstawie odpowiedzi na leczenie, jak i występujących działań niepożądanych. Lek ten stosowano zarówno przed zabiegiem chirurgicznym, jak i po chirurgii/radioterapii oraz jako leczenie podstawowe w przypadku braku kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego.

Zgodnie z wnioskami autorów badań ketokonazol jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu chorych z chorobą Cushinga, w szczególności u chorych, u których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane lub odłożone w czasie. Ketokonazol jest także skuteczny i ogólnie dobrze tolerowany w leczeniu chorych z zespołem Cushinga. Jest wartościowym lekiem w leczeniu

hiperkortyzolemii, pod warunkiem ścisłej obserwacji chorych pod kątem toksyczności wątroby i niewydolności nadnerczy.

Zgodnie z wnioskami autorów badań włączonych do analizy stosowanie metyraponu pozwala skutecznie kontrolować stężenie kortyzolu oraz wartości UFC w leczeniu chorych z zespołem Cushinga. Metyrapon jest skuteczny i bezpieczny w analizowanej populacji chorych. Dodatkowo odpowiednia supresja kortyzolu podczas stosowania metyraponu przed zabiegiem chirurgicznym u chorych z chorobą Cushinga wydaje się być związana z pooperacyjnym zmniejszeniem stężenia kortyzolu i zwiększonym długoterminowym odsetkiem remisji choroby.

Zgodnie z wnioskami autorów badań włączonych do analizy obserwowano znaczący spadek poziomu kortyzolu u chorych z chorobą Cushinga leczonych pasyreotydem i wykazano, że pasyreotyd jest skuteczny w analizowanej populacji chorych.

Do oceny skuteczności leczenia we włączonych do analizy badaniach wykorzystano kontrolę stężeń kortyzolu w surowicy/osoczu lub moczu wraz z oceną objawów klinicznych zespołu Cushinga (w tym nadciśnienia i cukrzycy). Przegląd Graversen 2012 potwierdza, że podwyższony poziom kortyzolu prowadzi do zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, łącznie z nadciśnieniem tętniczym, upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą typu 2, częstszym występowaniem blaszek miażdżycowych i nieprawidłowościami w parametrach hemostatycznych. Z powodu tych powikłań nieadekwatnie leczony zespół Cushinga może stanowić stan zagrażający życiu (Graversen 2012, Dekkers, 2013). W przeglądzie literatury Feelders 2012, w którym oceniano obciążenie chorobą Cushinga, wskazano, że w momencie diagnozy 58-85% pacjentów ma nadciśnienie, 32-41% otyłość, 20-47% cukrzycę, 50-81% ciężką depresję, 31-50% osteoporozę, a 38-71% dyslipidemię (Feelders 2012). Zgodnie z wynikami dwóch przeglądów oceniających wpływ przewlekłej ekspozycji na kortyzol na jakość życia pacjentów (Feelders 2012, Aulinas 2014) zespół Cushinga ma wpływ na cechy fizyczne oraz psychiczne pacjentów i wiąże się z pogorszeniem funkcjonowania społecznego w porównaniu z populacją ogólną.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania 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, ale może również przyjmować postać cholestatycznego uszkodzenia wątroby lub toksyczności mieszanej. W trakcie leczenia należy często monitorować aktywność AspAT, AlAT, gamma-glutamylotranspeptydazy i fosfatazy zasadowej oraz stężenie bilirubiny (ChPL Ketoconazole HRA).

Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest przez EMA do przedkładania co roku danych z wielonarodowego rejestru obserwacyjnego, mającego na celu gromadzenie informacji klinicznych dotyczących pacjentów z zespołem Cushinga narażonych na działanie ketokonazolu [z wykorzystaniem, o ile to możliwe, istniejącego europejskiego rejestru informacji na temat zespołu Cushinga (*European Registry on Cushing's syndrome, ERCUSYN*)], w celu oceny schematów stosowania leku oraz udokumentowania bezpieczeństwa stosowania (np. przypadków hepatotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) i skuteczności ketokonazolu (ChPL Ketoconazole HRA), co skutkuje mocnym monitorowaniem

bezpieczeństwa ketokonazolu po wprowadzeniu leku do obrotu. Prowadzony będzie również międzynarodowy, wieloośrodkowy rejestr obserwacyjny *Post-Authorization Safety Study* (PASS), w ramach którego oceniane będzie bezpieczeństwo i skuteczność leku w populacji chorych z zespołem Cushinga (m.in. ryzyko hepatotoksyczności i wydłużenia odstępu QT) (ENCEPP).

Zgodnie z Analizą Weryfikacyjną dla produktu Metopirone (metyrapon) ketokonazol jest substancją, której zastosowanie w leczeniu zespołu Cushinga uznaje się za dobrze ugruntowaną praktykę kliniczną. Pierwsze doniesienia o zastosowaniu leku w przedmiotowym wskazaniu pochodzą z 1985 roku. Za zasadnością dalszego finansowania ketokonazolu we wskazaniu choroba Cushinga i zespół Cushinga, przemawiają dowody naukowe zawarte w przeglądach systematycznych, wytyczne i rekomendacje międzynarodowych i polskich organizacji medycznych i towarzystw naukowych oraz wieloletnia praktyka kliniczna (*Metyrapon AWA*).

Autorzy odnalezionych opracowań wtórnych Lau 2015, Gadelha 2014 i Díez 2007 nie wnioskuje na temat wyższości którejkolwiek z analizowanych w opracowaniach 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.

Powyższe wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii dają podstawy do ostrożnego wnioskowania o braku możliwości wykazania przewag którejkolwiek z terapii nad inną w przypadku porównania ketokonazolu z metyraponem i pasyreotydem w leczeniu chorych z chorobą Cushinga oraz w przypadku porównania ketokonazolu z metyraponem w leczeniu chorych z zespołem Cushinga.



## 11 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Nie odnaleziono badań randomizowanych oceniających stosowanie ketokonazolu w populacji chorych z endogennym zespołem Cushinga, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności.

W odniesieniu do omawianego problemu decyzyjnego podczas przeglądu systematycznego literatury pod kątem leczenia chorych z endogennym zespołem Cushinga zidentyfikowano jedynie jednoramienne, w większości retrospektywne, badania kliniczne (dla ketokonazolu i metyraponu) oraz jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (Colao 2012) porównujące różne dawki pasyreotydu.

Do przeglądu włączono 10 badań, w których stosowano analizowane terapie, w tym:

- 4 badania dla ketokonazolu: Castinetti 2008, Castinetti 2014, Mancet 2007, Sonino 1991;
- 4 badania dla metyraponu: Bosch 2014, Daniel 2015, Valasi 2012, Verhelst 1991;
- 2 badania dla pasyreotydu: Colao 2012, Boscaro 2009.

Nie odnaleziono badań dotyczących porównania stosowania standardowego leczenia wspomagającego z żadnym z aktywnych komparatorów w analizowanej populacji chorych.

Populację w badaniach stanowili chorzy z chorobą lub zespołem Cushinga.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu, metyraponu i pasyreotydu **w populacji chorych z chorobą Cushinga** przedstawiono na podstawie następujących badań:

- dla ketokonazolu:
  - Castinetti 2008;
  - Castinetti 2014;
- dla metyraponu:
  - Bosch 2014;
- dla pasyreotydu:
  - Colao 2012;
  - Boscaro 2009.

W przypadku badania Colao 2012 uwzględniono ramię pasyreotydu w dawce początkowej 600 µg/2xd, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Signifor).

### **Ketokonazol**

W badaniach dla ketokonazolu kontrolę choroby (24h UFC w normie) obserwowano u 49-52% chorych. Częściowa kontrola choroby (spadek UFC o  $\geq 50\%$ , ale nadal powyżej normy) wystąpiła w badaniu Castinetti 2014 u 23% i 36% chorych odpowiednio w subpopulacjach po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego (N=160) oraz przed zabiegiem chirurgicznym (N=40).

W badaniu Castinetti 2014 poprawę objawów klinicznych obserwowano u 42% chorych przed zabiegiem chirurgicznym oraz u 55% chorych po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego. Poprawa ciśnienia krwi wystąpiła u 50% i 40% chorych odpowiednio w obu subpopulacjach, poprawa cukrzycy - odpowiednio u 50% i 59%, natomiast poprawa hipokalemii - odpowiednio u 38% i 38%.

W subpopulacji chorych po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego (N=160) obserwowano istotną statystycznie poprawę 24h UFC względem wartości początkowej (wartość końcowa średnio 1,8 x górna granica normy [SD: 1,6],  $p < 0,0001$  vs wartość początkowa).

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia wystąpiły u 13% chorych w badaniu Castinetti 2008, u 21% wszystkich chorych w badaniu Castinetti 2014 oraz u 35% spośród chorych po nieskuteczności zabiegu chirurgicznego, po radioterapii lub w przypadku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego w badaniu Castinetti 2014.

**Zgodnie z wnioskami autorów badań ketokonazol jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu chorych z chorobą Cushinga, w szczególności u chorych, u których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane lub odłożone w czasie.**

#### **Metypaon**

W badaniu Bosch 2014 dla metypaonu odpowiednią kontrolę supresji kortyzolu obserwowano u 45% chorych. Zdarzenia niepożądane łącznie wystąpiły u 59% chorych.

**Zgodnie z wnioskami autorów badania odpowiednia supresja kortyzolu podczas stosowania metypaonu przed zabiegiem chirurgicznym u chorych z chorobą Cushinga wydaje się być związana z pooperacyjnym zmniejszeniem stężenia kortyzolu i zwiększonym długoterminowym odsetkiem remisji choroby.**

#### **Pasyreotyd**

W badaniu Colao 2012 dla pasyreotydu kontrolę choroby (UFC w normie) obserwowano u 16% chorych po 3 miesiącach obserwacji, 15% chorych po 6 miesiącach oraz 13% po 12 miesiącach. Po 24 miesiącach obserwacji kontrolę choroby obserwowano u 31% chorych włączonych do przedłużonej fazy badania Colao 2012 (N=26). Częściowa kontrola choroby (spadek UFC o  $\geq 50\%$ , ale nadal powyżej normy) wystąpiła u 18% chorych po 6 miesiącach obserwacji oraz u 16% chorych po 12 miesiącach.

W badaniu Colao 2012 średnia zmiana procentowa UFC oceniona u wszystkich chorych (grupa 600  $\mu\text{g}$  i 900  $\mu\text{g}$ , N=162) po 6 miesiącach wynosiła -27,5% (95%CI: -55,9; 0,9), natomiast po 12 miesiącach -41,3% (95%CI: -66,0; -16,6). Mediana zmiany procentowej UFC po 12 miesiącach wynosiła -47,9% (95%CI: -74,1; -40,7).

W badaniu Boscaro 2009 obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie UFC o 44,5% ( $p=0,021$ ). Średnia UFC zmniejszyła się z 1 231 nmol/d (SD: 1 141) do 683 nmol/d (SD: 615) ( $p=0,013$ ).

W ramach przedłużonej obserwacji chorych z badania Boscaro 2009 po 6 miesiącach wykazano średnią zmianę ACTH o -3,4 pmol/l (SD: 9,4), średnią zmianę stężenia kortyzolu o -151 nmol/l (SD: 309) oraz średnią zmianę UFC o -802 nmol/d (SD: 819) względem wartości początkowych (po 24 miesiącach obserwacji odpowiednio: średnia zmiana ACTH o -4,5

pmol/l (SD: 8,3), średnia zmiana stężenia kortyzolu o -228 nmol/l (SD: 283), średnia zmiana UFC o -1241 nmol/d (SD: 926) względem wartości początkowych).

W badaniach dla pasyreotydu nie raportowano zgonów. W badaniu Colao 2012 zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia wystąpiły u 8% chorych po 3 mies. obserwacji, 12% chorych po 6 mies. obserwacji i 16% chorych po 12 mies. obserwacji (ocena u wszystkich chorych, grupa 600 µg i 900 µg, N=162), natomiast w badaniu Boscaro 2009 - u 0% chorych w fazie głównej badania (15 dni obserwacji) oraz u 5,3% chorych w fazie przedłużonej (6 mies. obserwacji). Zdarzenia niepożądane łącznie wystąpiły w badaniu Colao 2012 u 98,1% chorych (ocena u wszystkich chorych, grupa 600 µg i 900 µg, N=162).

**Zgodnie z wnioskami autorów badań obserwowano znaczący spadek poziomu kortyzolu u chorych z chorobą Cushinga leczonych pasyreotydem i wykazano, że pasyreotyd jest skuteczny w analizowanej populacji chorych.**

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu i metyraponu **w populacji chorych z zespołem Cushinga** przedstawiono na podstawie następujących badań:

- dla ketokonazolu:
  - Mancet 2007;
  - Sonino 1991;
- dla metyraponu:
  - Daniel 2015;
  - Valasi 2012;
  - Verhelst 1991.

### **Ketokonazol**

W badaniu Mancet 2007 kontrolę choroby lub częściową kontrolę choroby (24h UFC w normie lub spadek o  $\geq 50\%$ , ale nadal powyżej normy) obserwowano u 85% chorych. W badaniu Sonino 1991 kontrola choroby (24h UFC w normie) wystąpiła u 88% chorych.

Poprawę ciśnienia krwi w badaniach raportowano u 80% i 95% chorych (odpowiednio w badaniach Mancet 2007 i Sonino 1991), natomiast poprawę cukrzycy - u 73% i 100% chorych (odpowiednio w badaniach Mancet 2007 i Sonino 1991). W badaniu Sonino 1991 u wszystkich chorych z hipokalemią obserwowano poprawę. W badaniu Mancet 2007 u 74% chorych wystąpiła poprawa miopatii, natomiast u 51% - redukcja nadwagi/otyłości. Obserwowano istotną statystycznie zmianę stężenia cholesterolu całkowitego ze średniej 6,1 (SE: 0,3) mmol/l do średniej 5,0 (SE: 0,2) mmol/l ( $p < 0,001$ , badanie Sonino 1991).

W badaniu Mancet 2007 obserwowano istotną statystycznie zmianę 24h UFC względem wartości początkowej we wszystkich analizowanych subpopulacjach chorych:

- chorzy przed zabiegiem chirurgicznym: zmiana z mediany 570 (zakres 170-1260) µg do mediany 80 (zakres 22-405) µg,  $p < 0,001$ ;
- leczenie pierwszego wyboru: zmiana z mediany 314 (zakres 136-942) µg do mediany 72 (zakres 10-409) µg,  $p < 0,001$ ;

- po chirurgii/radioterapii: zmiana z mediany 230 (zakres 143-1276) µg do mediany 66 (zakres 12-153) µg,  $p < 0,001$ .

Istotną statystycznie zmianę 24h UFC względem wartości początkowej obserwowano także w badaniu Sonino 1991 (zmiana ze średniej 1296 (SE: 176) nmol/d do średniej 270 (SE: 69) nmol/d,  $p < 0,001$ ). W badaniu tym obserwowano dodatkowo istotną statystycznie zmianę stężenia kortyzolu: zmiana ze średniej 672 (SE: 31) nmol/l do średniej 549 (SE: 35) nmol/l,  $p < 0,001$ .

W badaniu Mancet 2007 zdarzenia niepożądane wystąpiły u 33% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia - u 7%.

**Zgodnie z wnioskami autorów badań ketokonazol jest skuteczny i ogólnie dobrze tolerowany w leczeniu chorych z zespołem Cushinga. Jest wartościowym lekiem w leczeniu hiperkortyzolemii, pod warunkiem ścisłej obserwacji chorych pod kątem toksyczności wątroby i niewydolności nadnerczy.**

### **Metyrapon**

W badaniach dla metyraponu kontrolę choroby zdefiniowaną jako 24h UFC w normie obserwowano u 26% chorych w badaniu Valasi 2012 oraz 43% chorych w badaniu Daniel 2015. W subpopulacji chorych przed zabiegiem chirurgicznym w badaniu Daniel 2015 kontrola choroby wystąpiła u 35% chorych.

W badaniu Verhelst 1991 kontrolę choroby zdefiniowaną jako stężenie kortyzolu  $< 400$  nmol/l obserwowano u 75% chorych.

U 79% chorych w badaniu Verhelst 1991 obserwowano poprawę miopatii.

W badaniach dla metyraponu obserwowano istotne statystycznie zmiany stężenia ACTH w osoczu (wzrost stężenia ACTH w osoczu wartość początkowa vs końcowa  $p < 0,001$  w badaniu Verhelst 1991) oraz istotne statystycznie zmiany stężenia kortyzolu (zmiana stężenia kortyzolu w surowicy ze średniej 659,6 nmol/l do średniej 281,3 nmol/l,  $p = 0,002$  u chorych po chirurgii lub radioterapii w badaniu Daniel 2015; zmiana stężenia kortyzolu w surowicy ze średniej 734,2 nmol/l do średniej 384,5 nmol/l,  $p < 0,0001$  u chorych leczonych metyraponem w monoterapii  $> 6$  mies. w badaniu Daniel 2015; zmiana stężenia kortyzolu od mediany 654 nmol/l do mediany 348 nmol/l,  $p < 0,001$  w badaniu Verhelst 1991).

Stosowanie metyraponu w badaniu Daniel 2015 związane było z istotną statystycznie zmianą 24h UFC (zmiana ze średniej 1483 nmol/d do średniej 453 nmol/d,  $p = 0,003$  u wszystkich chorych; zmiana ze średniej 1318 nmol/d do średniej 525 nmol/d,  $p = 0,008$  u chorych przed zabiegiem chirurgicznym).

Zdarzenia niepożądane w badaniu Daniel 2015 raportowano u 25% chorych (ocena u wszystkich chorych, również leczonych metyraponem w skojarzeniu,  $N = 195$ )

**Zgodnie z wnioskami autorów badań stosowanie metyraponu pozwala skutecznie kontrolować stężenie kortyzolu oraz wartości UFC w leczeniu chorych z zespołem Cushinga. Metyrapon jest skuteczny i bezpieczny w analizowanej populacji chorych.**

Do analizy włączono 3 opracowania wtórne (Díez 2007, Gadelha 2014, Lau 2015). Autorzy publikacji Lau 2015, Gadelha 2014 i Díez 2007 **nie wnioskuje na temat wyższości**

---

**którejkolwiek z analizowanych w opracowaniach 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.

## 12 Wnioski

Brak możliwości numerycznego porównania ketokonazolu z wybranymi komparatorami stanowi ograniczenie analizy i powoduje, że konieczna jest akceptacja naturalnych ograniczeń dotyczących heterogeniczności zarówno charakterystyk populacji chorych włączonych do poszczególnych badań, jak i metod badań. Włączenie do niniejszego przeglądu w większości badań jednoramiennych skutkuje niską wiarygodnością i oceną przedstawionych wyników. Endogenne zespoły Cushinga jest jednak chorobą rzadką, co uzasadnia dostępność dowodów z niższego poziomu wiarygodności.

Wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii dają podstawy do ostrożnego wnioskowania o braku przewag którejkolwiek z terapii nad inną w przypadku porównania ketokonazolu z metyraponem i pasyreotydem w leczeniu chorych z chorobą Cushinga oraz w przypadku porównania ketokonazolu z metyraponem w leczeniu chorych z zespołem Cushinga. Można wnioskować, że analizowane farmakoterapie (ketokonazol, metyrapon, pasyreotydy) stosowane w chorobie lub zespole Cushinga są skuteczne.

Ketokonazol jest substancją, której zastosowanie w leczeniu zespołu Cushinga uznaje się za dobrze ugruntowaną praktykę kliniczną. Pierwsze doniesienia o zastosowaniu leku w analizowanym wskazaniu pochodzą z 1985 roku. Za zasadnością dalszego finansowania ketokonazolu we wskazaniu choroba Cushinga i zespół Cushinga, przemawiają dowody naukowe zawarte w przeglądach systematycznych, wytyczne i rekomendacje międzynarodowych i polskich organizacji medycznych i towarzystw naukowych oraz wieloletnia praktyka kliniczna.

Ketokonazol jest zarejestrowany do stosowania jedynie w leczeniu endogennego zespołu Cushinga (z uwagi na wycofanie leku we wskazaniu leczenie infekcji grzybiczych w lipcu 2013 r.), a więc wprowadzenie jego finansowania w tym wskazaniu nie spowoduje przepisywania leku również dla innych wskazań. Ograniczenie stosowania leku wyłącznie do choroby rzadkiej powoduje, że ketokonazol należy rozpatrywać przez pryzmat dostępności dowodów naukowych dla podobnych chorób rzadkich.

## 13 Aneks

### 13.1 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
    - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
    - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Ukrycie kodu randomizacji
    - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
    - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Zaślepienie badaczy i pacjentów
    - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
    - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Zaślepienie oceny efektów
    - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
    - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Niekompletne dane zaadresowane
    - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
    - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
    - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  - Selektywne raportowanie
    - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
-

- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
  - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu.



## 13.2 Spis badań włączonych

Tab. 33. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - ketokonazol		
1	Castinetti 2008	Castinetti F, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Brue T. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2008 Jan;158(1):91-9.
2	Castinetti 2014	Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Druid D, Caron P, Luca F, Donadille B, Vantghem MC, Bihan H, Delemer B, Raverot G, Motte E, Philippon M, Morange I, Conte-Devolx B, Quinquis L, Martinie M, Vezzosi D, Le Bras M, Baudry C, Christin-Maitre S, Goichot B, Chanson P, Young J, Chabre O, Tabarin A, Bertherat J, Brue T. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2014 May;99(5):1623-30.
3	Moncet 2007	Moncet D, Morando DJ, Pitoia F, Katz SB, Rossi MA, Bruno OD. Ketoconazole therapy: an efficacious alternative to achieve eucortisolism in patients with Cushing's syndrome. <i>Medicina (B Aires)</i> . 2007;67(1):26-31.
4	Sonino 1991	Sonino N, Boscaro M, Paoletta A, Mantero F, Ziliotto D. Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 1991 Oct;35(4):347-52.
Badania pierwotne - metyrapon		
1	Bosch 2014	van den Bosch OF, Stades AM, Zelissen PM. Increased long-term remission after adequate medical cortisol suppression therapy as presurgical treatment in Cushing's disease. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2014 Feb;80(2):184-90.
2	Daniel 2015	Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K, Chortis V, Cuthbertson DJ, Daousi C, Rajeev SP, Davis J, Cheer K, Drake W, Gunganah K, Grossman A, Gurnell M, Powlson AS, Karavitaki N, Huguet I, Kearney T, Mohit K, Meeran K, Hill N, Rees A, Lansdown AJ, Trainer PJ, Minder AE, Newell-Price J. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2015 Nov;100(11):4146-54.
3	Valasi 2012	Valassi E, Crespo I, Gich I, Rodriguez J, Webb SM. A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2012 Nov;77(5):735-42.
4	Verhelst 1991	Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, Perry L, Rees LH, Grossman AB, Wass JA, Besser GM. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 1991 Aug;35(2):169-78.
Badania pierwotne - pasyreotyd		
1	Colao 2012	Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM; Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. <i>N Engl J Med</i> . 2012 Mar 8;366(10):914-24. Findling JW, Fleseriu M, Newell-Price J, Petersenn S, Pivonello R, Kandra A, Pedroncelli AM, Biller BM. Late-night salivary cortisol may be valuable for assessing treatment response in patients with Cushing's disease: 12-month, Phase III pasireotide study. <i>Endocrine</i> . 2016 Nov;54(2):516-523.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Nelson LM, Forsythe A, McLeod L, Pulgar S, Maldonado M, Coles T, Zhang Y, Webb SM, Badia X. Psychometric evaluation of the Cushing's Quality-of-Life questionnaire. <i>Patient</i>. 2013;6(2):113-24.</p> <p>Petersenn S, Salgado LR, Schopohl J, Portocarrero-Ortiz L, Arnaldi G, Lacroix A, Scaroni C, Ravichandran S, Kandra A, Biller BMK. Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide: 5-year results from an open-label extension study of a Phase III trial. <i>Endocrine</i>. 2017 Jul;57(1):156-165.</p> <p>Pivonello R, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Trovato A, Hughes G, Salgado LR, Lacroix A, Schopohl J, Biller BM; Pasireotide B2305 Study Group. Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: results from a Phase III study. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i>. 2014 Sep;81(3):408-17.</p> <p>Schopohl J, Gu F, Rubens R, Van Gaal L, Bertherat J, Ligueros-Saylan M, Trovato A, Hughes G, Salgado LR, Boscaro M, Pivonello R; Pasireotide B2305 Study Group. Pasireotide can induce sustained decreases in urinary cortisol and provide clinical benefit in patients with Cushing's disease: results from an open-ended, open-label extension trial. <i>Pituitary</i>. 2015 Oct;18(5):604-12.</p> <p>Webb SM, Ware JE, Forsythe A, Yang M, Badia X, Nelson LM, Signorovitch JE, McLeod L, Maldonado M, Zgliczynski W, de Block C, Portocarrero-Ortiz L, Gadelha M. Treatment effectiveness of pasireotide on health-related quality of life in patients with Cushing's disease. <i>Eur J Endocrinol</i>. 2014 Jul;171(1):89-98.</p> <p>Bertherat, J., W. H. Ludlam, et al. (2012). Pasireotide as a Long-Term Treatment for Patients with Cushing Disease: 24-Month Safety Results from a Randomized Phase Iii Study. <i>Endocrine Reviews</i> 33(3)</p> <p>Bertherat, J., J. Schopohl, et al. (2012) Long-Term Pasireotide Use Leads to Significant and Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Cushing Disease: 24-Month Results from a Randomized Phase Iii Study. <i>Endocrine reviews</i> 33</p> <p>Biller, B. M. K., S. Petersenn, et al. (2013). Evaluation of Late-Night Salivary Cortisol During 12 Months of Pasireotide Treatment in Patients with Cushing's Disease. <i>Endocrine Reviews</i> 34(3).</p> <p>Gadelha, M., X. Badia, et al. (2012). Pasireotide Treatment Is Associated with Clinically Meaningful Improvements in Health-Related Quality of Life in Cushing Disease: Results from a Large, Randomized, Double-Blind, Phase Iii Trial. <i>Endocrine Reviews</i> 33(3).</p> <p>Geer, E. B., G. K. Stalla, et al. (2016). Interim Analysis of an Ongoing, International Expanded-Access Study to Assess the Safety and Efficacy of Pasireotide Sc in Patients with Cushing's Disease. <i>Endocrine Reviews</i> 37(2).</p> <p>Lacroix, A., W. Ludlam, et al. (2012). Initial Response to Pasireotide Treatment Is Predictive of 12-Month Response: Results of a Large, Randomized, Double-Blind, Phase Iii Study in Patients with Cushing Disease. <i>Endocrine Reviews</i> 33(3).</p> <p>Lacroix, A., S. Petersenn, et al. (2016). Monthly Pasireotide Lar Improves Urinary Free Cortisol (Ufc) in Patients with Cushing's Disease: Results from a Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase Iii Study. <i>Endocrine Reviews</i> 37(2).</p> <p>Petersenn, S., L. R. Salgado, et al. (2016). Pasireotide Maintained Reduction in Urinary Free Cortisol and Improvements in Clinical Signs in Patients with Cushing's Disease Remaining on Treatment for 60 Months. <i>Endocrine Reviews</i> 37(2).</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Pivonello, R., S. Petersenn, et al. (2012). Pasireotide Treatment in Cushing Disease Is Associated with Significant Improvements in Hypertension: 12-Month Results from a Large Phase Iii Study. <i>Endocrine Reviews</i> 33(3).</p> <p>Pivonello, R., S. Petersenn, et al. (2013). Improvements in the Clinical Signs and Symptoms of Cushing's Disease Following 12 Months' Treatment with Pasireotide Are Not Restricted to Patients Who Achieve Ufc Control. <i>Endocrine Reviews</i> 34(3).</p>
2	Boscaro 2009	<p>Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, Glusman JE, Petersenn S, Reincke M, Snyder P, Tabarin A, Biller BM, Findling J, Melmed S, Darby CH, Hu K, Wang Y, Freda PU, Grossman AB, Frohman LA, Bertherat J. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i>. 2009 Jan;94(1):115-22.</p> <p>Boscaro M, Bertherat J, Findling J, Fleseriu M, Atkinson AB, Petersenn S, Schopohl J, Snyder P, Hughes G, Trovato A, Hu K, Maldonado M, Biller BM. Extended treatment of Cushing's disease with pasireotide: results from a 2-year, Phase II study. <i>Pituitary</i>. 2014 Aug;17(4):320-6.</p>
Opracowania wtórne		
1	Diez 2007	<p>Díez JJ, Iglesias P. Pharmacological therapy of Cushing's syndrome: drugs and indications. <i>Mini Rev Med Chem</i>. 2007 May;7(5):467-80.</p>
2	Gadelha 2014	<p>Gadelha MR, Vieira Neto L. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i>. 2014 Jan;80(1):1-12.</p>
3	Lau 2015	<p>Lau D, Rutledge C, Aghi MK. Cushing's disease: current medical therapies and molecular insights guiding future therapies. <i>Neurosurg Focus</i>. 2015 Feb;38(2):E11.</p>

### 13.3 Spis badań wykluczonych

Tab. 34. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne		
1	Cannavò S1, Almoto B, Dall'Asta C, Corsello S, Lovicu RM, De Menis E, Trimarchi F, Ambrosi B. Long-term results of treatment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenomas. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2003 Sep;149(3):195-200.	Brak wyników dla analizowanych interwencji
2	Espinosa-de-Los-Monteros AL, Sosa-Eroza E, Espinosa E, Mendoza V, Arreola R, Mercado M. Long-term outcome of the different treatment alternatives for recurrent and persistent cushing disease. <i>Endocr Pract.</i> 2017 Jul;23(7):759-767.	≤20 chorych leczonych analizowaną interwencją
3	Evran, M., M. Sert, et al. Thirty-Four Patients with Cushing's Syndrome: Our Clinical Experience in the Past 20 Years. <i>Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism.</i> 2009; 13(4): 75-79.	≤20 chorych leczonych analizowaną interwencją
4	Geer, E. B., I. Shafiq, et al. Biochemical Control During Long-Term Follow-up of 230 Adult Patients with Cushing Disease: A Multicenter Retrospective Study. <i>Endocr Pract.</i> 2017; 23(8): 962-970.	Brak osobnych wyników dla analizowanych interwencji
5	Holst JM, Horváth-Puhó E, Jensen RB, Rix M, Kristensen K, Hertel NT, Dekkers OM, Sørensen HT, Juul A, Jørgensen JO. Cushing's syndrome in children and adolescents: a Danish nationwide population-based cohort study. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2017 May;176(5):567-574.	Brak wyników dla analizowanych interwencji
6	Invitti C, Pecori Giraldi F, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1999 Feb;84(2):440-8.	Brak wyników dla analizowanych interwencji
7	Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R, Yu Y, Witek P, Boscaro M, Salvatori R, Yamada M, Tauchmanova L, Roughton M, Ravichandran S, Petersenn S, Biller BMK, Newell-Price J; Pasireotide G2304 Study Group. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2017 Oct 12. pii: S2213-8587(17)30326-1. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30326-1. [Epub ahead of print]	Niewłaściwa interwencja
8	Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Sen K, Salgado LR, Colao A, Biller BM; Pasireotide B2305 Study Group. High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing's disease. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 2014 Feb;80(2):261-9.	Brak wyników dla analizowanych interwencji
9	Prete A, Paragliola RM, Bottiglieri F, Rota CA, Pontecorvi A, Salvatori R, Corsello SM. Factors predicting the duration of adrenal insufficiency in patients successfully treated for Cushing disease and nonmalignant primary adrenal Cushing syndrome. <i>Endocrine.</i> 2017 Mar;55(3):969-980.	≤20 chorych leczonych analizowaną interwencją
10	Raux MC, Binoux M, Luton JP, Gourmelen M, Girard F. Studies of ACTH secretion control in 116 cases of Cushing's syndrome. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1975 Feb;40(2):186-97.	Brak danych o stosowanym leczeniu

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
11	Trementino L, Michetti G, Angeletti A, Marcelli G, Conettoni C, Cardinaletti C, Polenta B, Boscaro M, Arnaldi G. A Single-Center 10-Year Experience with Pasireotide in Cushing's Disease: Patients' Characteristics and Outcome. <i>Horm Metab Res.</i> 2016 May;48(5):290-8.	≤20 chorych leczonych analizowaną interwencją
12	Valassi E, Aulinas A, Glad CA, Johannsson G, Ragnarsson O, Webb SM. A polymorphism in the CYP17A1 gene influences the therapeutic response to steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 2017 Nov;87(5):433-439.	≤20 chorych leczonych analizowaną interwencją
Opracowania wtórne		
1	Fleseriu M, Castinetti F. Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies. <i>Pituitary.</i> 2016 Dec;19(6):643-653.	Brak cech przeglądu systematycznego

## 13.4 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 35. Krytyczna ocena badania Castinetti 2008.

Castinetti 2008					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kliniczne	1 ośrodek we Francji	38*	Ketokonazol w początkowej dawce 200-400 mg/d, zwiększanej do $\leq 1$ 200 mg/d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek chorych z kontrolą choroby (tj. znormalizowane wydalanie wolnego kortyzolu z moczem na dobę)</li> <li>• ocena regresji objawów hiperkortyzolizmu (zmiana ciśnienia krwi i masy ciała) oraz ocena kontroli metabolicznej u chorych z cukrzycą,</li> <li>• normalizacja stężenia hormonów,</li> <li>• zdarzenia niepożądane</li> </ul>	4/8 wg NICE
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z chorobą Cushinga leczeni ketokonazolem w latach 1995-2005 w danym ośrodku (diagnoza CD na podstawie obrazu klinicznego choroby, podwyższonego poziomu wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu (UFC, średnia z 3 próbek), podwyższonego poziomu kortyzolu w surowicy i ACTH oraz brak odpowiedzi na standardowy test hamowania niską dawką deksametazonu (2 mg/d przez 2 dni) i odpowiedniej odpowiedzi na test przy zastosowaniu wysokich dawek DEX (8 mg/d przez 2 dni); w przypadku braku jednoznacznego obrazu gruczolaka przysadki podczas obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) wykonano IPSS);</li> <li>• świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>				bd	
Komentarz:					
* 38 chorych włączonych do analizy, ale u 5 chorych leczenie ketokonazolem zostało przerwane w ciągu pierwszego tygodnia z powodu nietolerancji, a zatem długo terminową ocenę leczenia przeprowadzono w grupie 33 chorych.					

Tab. 36. Krytyczna ocena badania Castinetti 2014.

Castinetti 2014					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne	14 ośrodków we Francji	200	Ketokonazol w dawce 200-1 200 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>kontrola choroby (w tym kontrola częściowa i brak kontroli), zmiana UFC i wartość końcowa, odsetek chorych z UFC w normie lub powyżej normy,</li> <li>końcowa dawka KET,</li> <li>poprawa objawów klinicznych (nadciśnienie, hipokalemia, cukrzyca),</li> <li>przerwanie leczenia,</li> <li>zdarzenia niepożądane (dot. gł. wątroby).</li> </ul>	6/8 wg NICE
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy leczeni ketokonazolem w monoterapii w chorobie Cushinga i obserwowani w trzeciorzędowych ośrodkach referencyjnych w latach 1995-2012,</li> <li>diagnoza CD potwierdzona w cewnikowaniu zatok skalistych stymulowane CRH lub testem z desmopresyną przy negatywnym wyniku MRI przysadki,</li> <li>przed leczeniem ketokonazolem pełna ocena kliniczna i hormonalna a średni UFC znormalizowany do maksymalnej wartości normalnej w danym ośrodku,</li> <li>świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>				bd	
Komentarz:					

Tab. 37. Krytyczna ocena badania Moncet 2007.

Moncet 2007					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Badanie obserwacyjne	Bd	54	Ketokonazol w dawce 200-1 200 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź biochemiczna (czas do odpowiedzi, zmiana stężenia wolnego kortyzolu, odsetek normalizacji UFC) i efekty kliniczne,</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	5/8 wg NICE
Kryteria włączenia <sup>^</sup>			Kryteria wykluczenia <sup>^</sup>		
chorzy leczeni ketokonazolem z potwierdzonym <sup>†</sup> zespołem Cushinga			bd		
Komentarz:					
<sup>^</sup> brak ściśle zdefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia; <sup>†</sup> Rozpoznanie hiperkortyzolemii potwierdzono wykonując nocny test supresji małej dawki deksametazonu (test Nugenta) i pomiary wolnego kortyzolu (UFC) w 24-godzinnej zbiorce moczu i w próbkach pobieranych jednorazowo (22-23 h). Diagnozę etiologiczną wykonano wykonując: 1) przez nocny test supresji deksametazonu w dawce 8 mg, 2) pomiar podstawowych poziomów ACTH w osoczu, 3) techniki obrazowania, w tym MRI regionu typu sellar i / lub tomografii komputerowej płuc i nadnerczy. U dwóch pacjentów z wątpliwymi wynikami wykonano test z CRH/desmopresyną.					



Tab. 38. Krytyczna ocena badania Sonino 1991.

Sonino 1991					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kliniczne	1 ośrodek we Włoszech	34	Ketokonazol w dawce 400-1 200 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wydalanie kortyzolu z moczem, nmol/d</li> <li>• stężenie kortyzolu w osoczu, nmol/l,</li> <li>• ACTH,</li> <li>• rutynowe badania chemiczne,</li> <li>• efekty kliniczne,</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	5/8 wg NICE
Kryteria włączenia <sup>^</sup>			Kryteria wykluczenia <sup>^</sup>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy leczeni ketokonazolem w zespole Cushinga (pierwotna diagnoza była dokonywana zgodnie ze zdefiniowanymi kryteriami*) w danym ośrodku;</li> <li>• świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>			chorzy z zespołem Cushinga nieleczeni ketokonazolem w ramach opieki paliatywnej		
Komentarz:					
<sup>^</sup> brak ściśle zdefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia; <sup>*</sup> Początkowa diagnoza była oparta na parametrach klinicznych, wysokim poziomie wydalania kortyzolu z moczem i wysokim stężeniu kortyzolu w osoczu, zaburzeniu dobowego rytmu w odniesieniu do poziomu kortyzolu w osoczu i niepowodzeniu supresji za pomocą małej dawki deksametazonu. W diagnostyce różnicowej testy obejmowały: duże dawki deksametazonu, pomiar ACTH, badanie metyraponu i hormonu uwalniającego kortykotropinę.					

Tab. 39. Krytyczna ocena badania Bosch 2014.

Bosch 2014					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kliniczne	1 ośrodek w Holandii	33**	Metyrapon w dawce 1 000-6 000 mg/d, n=22; Ketokonazol 400-1 000 mg/d, n=10; Ketokonazol 600 mg/d + metyrapon 1 000 mg/d, n=1**	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena stężenia wolnego kortyzolu w moczu,</li> <li>profil kortyzolu,</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	4/8 wg NICE
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z chorobą Cushinga leczeni przed operacją przezklinową ketokonazolem lub metyraponem w latach 1990-2010 w danym ośrodku</li> </ul>			bd		
Komentarz:					
** w tym 22 chorych leczonych metyraponem, 10 leczonych ketokonazolem (chorzy wykluczeni z analizy) i 1 leczony ketokonazolem w skojarzeniu z metyraponem (wykluczony z analizy).					

Tab. 40. Krytyczna ocena badania Daniel 2015.

Daniel 2015					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne	13 ośrodków w Anglii i Walii	195***	Metyrapon w średniej początkowej dawce 1 040 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena stężenia wolnego kortyzolu w moczu,</li> <li>ocena stężenia wolnego kortyzolu w surowicy,</li> <li>profil kortyzolu,</li> <li>ocena stężenia ACTH</li> <li>raportowane w dokumentacji wszystkie inne testy,</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	6/8 wg NICE
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z zespołem Cushinga leczeni metyraponem w latach 1993-2013</li> </ul>			bd		
Komentarz:					
*** w tym 164 chorych leczonych metyraponem w mono terapii.					

Tab. 41. Krytyczna ocena badania Valasi 2012.

Valasi 2012					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie kliniczne	1 ośrodek w Hiszpanii	62	Metyrapon 750-4 500 mg/d, n=23; Ketokonazol 200-1 000 mg/d, n=17; Metyrapon + ketokonazol, n=22#	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena stężenia wolnego kortyzolu w moczu (UFC); metodą radioimmunologiczną)</li> <li>ocena stężenia kortyzolu w surowicy (chemiluminescencyjną metodą immunologiczną)</li> <li>redukcja objawów klinicznych choroby (ciśnienie, masa ciała),</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	5/8 wg NICE
Kryteria włączenia					Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z nieleczonym wcześniej zespołem Cushinga w latach 1983-2010</li> <li>diagnoza CD na podstawie obrazu klinicznego, biochemicznego i radiologicznego choroby; spełnione przynajmniej dwa z poniższych warunków: podwyższonego poziomu wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu, podwyższony poziom kortyzolu w surowicy lub w ślinie, brak odpowiedzi na standardowy test hamowania niską dawką deksametazonu (2 mg/d przez 2 dni) lub odpowiedniej odpowiedzi na test nocnego hamowania przy zastosowaniu dawek DEX (1 mg/d);</li> <li>diagnoza różnicowa odpowiedzią na test przy zastosowaniu wysokich dawek DEX (8 mg/d przez 2 dni); test stymulacyjny z CRH, w przypadku braku jednoznacznego obrazu gruczolaka przysadki podczas obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (CT/MRI).</li> </ul>					bd
Komentarz:					
# do analizy włączono jedynie chorych leczonych metyraponem w monoterapii.					

Tab. 42. Krytyczna ocena badania Verhelst 1991.

Verhelst 1991					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Retrospektywne badanie kliniczne	Bd	91 (w tym 57 chorych z chorobą Cushinga)	Metyrapon 500-3 000 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena stężenia kortyzol w surowicy/ osoczu (fluorymetria lub specyficzny test radioimmunologiczny, średnio 5-6 próbek w ciągu dnia),</li> <li>ocena stężenia ACTH i 11DOCs,</li> <li>redukcja objawów klinicznych choroby,</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	4/8 wg NICE
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z zespołem Cushinga w okresie 20 lat;</li> <li>diagnoza CD na podstawie obrazu badań biochemicznych i oceny stężenia ACTH lub badania radiologicznego.</li> </ul>			bd		
Komentarz:					

Tab. 43. Krytyczna ocena badania Colao 2012.

Colao 2012					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne z równoległymi grupami, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Bd	162	Pasyreotyd 600 µg/2xd, n=82; Pasyreotyd 900 µg/2xd, n=80.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwszorzędowy punkt końcowy: normalizacja poziomu UFC zdefiniowana jako poziom UFC ≤GGN w m-cu 6 bez zwiększonej dawki</li> <li>• poziom UFC ≤GGN w m-cu 3, 6 i 12 niezależnie od tego, czy zmieniano dawkę leku,</li> <li>• częściowa kontrola hiperkortyzolizmu (poziom UFC &gt;GGN, ale zmniejszony o ≥50% w odniesieniu do wartości początkowej),</li> <li>• poziomy kortykotropiny w osoczu, kortyzolu wolnego w moczu oraz kortyzolu w surowicy i ślinie w trakcie trwania badania,</li> <li>• zmiany w objawach klinicznych,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane),</li> </ul> Faza przedłużona: <ul style="list-style-type: none"> <li>• normalizacja poziomu UFC w 24 m-cu (na koniec badania) i w innych punktach czasowych,</li> <li>• procentowa zmiana UFC w 24 m-cu (na koniec badania) i w innych punktach czasowych,</li> <li>• procentowa zmiana poziomów porannego kortyzolu w surowicy i ACTH w osoczu w 24 m-cu (na koniec badania),</li> <li>• poziomy kortyzolu wolnego w moczu, ACTH w osoczu, kortyzolu w surowicy w trakcie trwania badania,</li> <li>• zmiany w objawach klinicznych,</li> <li>• bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	Ocena jakości wg Cochrane w 4 domenach wskazuje na wysokie ryzyko błędów systematycznych
Kryteria włączenia - faza podstawowa:			Kryteria wykluczenia - faza podstawowa:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy ≥18 r.ż. z potwierdzoną utrzymującą się lub nawracającą chorobą Cushinga lub z noworozpoznaną chorobą, jeżeli nie kwalifikowali się do leczenia operacyjnego; definicja CD: chorzy z poziomem 24-h UFC ≥1,5xGGN, porannym poziomem kortykotropiny w osoczu ≥5 ng/l (1,1 nmol/l), potwierdzone przysadkowe źródło zespołu Cushinga,</li> <li>• w przypadku leczonej CD w badaniu zdefiniowano określone okresy wymycia w zależności od stosowanego leczenia,</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• napromienianie przysadki w ciągu ostatnich 10 lat, ucisk na skrzyżowanie wzrokowe powodujący uszkodzenia pola widzenia, objawowa kamica żółciowa i poziom glikowanej hemoglobiny &gt;8%,</li> <li>• mitotan w ciągu ostatnich 6 m-cy, zespół Cushinga o podłożu innym niż przysadkowe lub zespół dziedziczny, GRA; niekontrolowana niedoczynność tarczycy; nieprawidłowa koagulacja; istotnie upośledzona</li> </ul>		

Colao 2012	
	czynność układu sercowo-naczyniowego; QTc > 480ms; choroba wątroby; ocena w skali sprawności Karnofsky'ego <60; stan obniżonej odporności
Kryteria włączenia - faza przedłużona:	Kryteria wykluczenia - faza przedłużona:
<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy, którzy na koniec badania Colao 2012 (kryteria włączenia do badania Colao 2012 patrz wyżej), tj. w 12 m-cu mieli średni UFC UFC <math>\leq</math> GGN lub odnosili znaczące korzyści kliniczne (w ocenie badacza) z terapii pasywnym</li> </ul>	Jak wyżej
Komentarz:	

Tab. 44. Krytyczna ocena badania Boscaro 2009.

Boscaro 2009					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne	10 ośrodków w 5 krajach	39	Pasyreotyd 600 µg/2xd	<ul style="list-style-type: none"> <li>pierwszorzędowy punkt końcowy: normalizacja poziomu UFC po 15 dniach leczenia,</li> <li>zmiana poziomów kortyzolu w surowicy i ACTH w osoczu,</li> <li>zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie),</li> </ul> Faza przedłużona: <ul style="list-style-type: none"> <li>pierwszorzędowy punkt końcowy: normalizacja poziomu UFC po 6 m-cach leczenia,</li> <li>ocena bezpieczeństwa i tolerancji wielokrotnych podań pasyreotydu i minimalne stężenie pasyreotydu w osoczu po długotrwałym podawaniu.</li> </ul>	4/8 wg NICE
Kryteria włączenia - faza podstawowa:			Kryteria wykluczenia - faza podstawowa:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy <math>\geq 18</math> r.ż. z noworozpoznaną (kwalifikujący się do operacji przysadki), utrzymującą się lub nawracającą chorobą Cushinga (po operacji bez uprzedniego napromieniowania przysadki), zależną od ACTH i potwierdzoną w okresie 2 m-cy przed włączeniem do badania (diagnoza CD: śr. z 2 kolejnych pomiarów 24-h UFC <math>\geq 2 \times</math> GGN, poziom ACTH w osoczu w godz. porannych w lub powyżej zakresów normy i: potwierdzenie w MRI makrogruczolaka przysadki <math>\geq 1</math> cm) lub gradient dla dolnych zatok skalistych <math>&gt; 3</math> po stymulacji CRH;</li> <li>ocena w skali sprawności Kamofsky'ego <math>\geq 60</math>,</li> <li>chorzy będący w stanie dostarczyć pisemne potwierdzenie świadomej zgody na udział w badaniu i ukończyć 15-dniowe leczenie pasyreotydem,</li> <li>chorzy, którzy otrzymywali metyrapon lub ketokonazol (N=6) przed rozpoczęciem badania byli zobowiązani do zaprzestania leczenia tymi lekami odpowiednio przez 1 i 2 tygodnie przed otrzymaniem pasyreotydu</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z zespołem Cushinga spowodowanym ektopowym wydzielaniem ACTH,</li> <li>hiperkortyzolizm w następstwie guzów nadnerczy lub guzkowego (pierwotnego) obustronnego przerostu kory nadnerczy,</li> <li>rozpoznany zespół dziedziczny jako przyczyna nadmiernego wydzielania ACTH i zespół McCune-Albrighta,</li> </ul> chorzy bez zaburzeń pozatarczycowych, którzy otrzymali oktreotyd LAR lub jakiegokolwiek inny długo działający analog somatostatyny w ciągu 8 tygodni od włączenia do badania, mieli słabo kontrolowaną cukrzycę (obecność kwasicy ketonowej lub poziom hemoglobiny glikozylowanej $> 10\%$ ), chorobę wątroby lub aktywną chorobę pęcherzyka żółciowego		
Kryteria włączenia - faza przedłużona:			Kryteria wykluczenia - faza przedłużona:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy <math>\geq 18</math> r.ż. z chorobą Cushinga (diagnoza CD patrz Boscaro 2009), którzy ukończyli 15-d badanie Boscaro 2009 i mieli poziom 24-h UFC w normie na koniec badania Boscaro 2009, i/lub w opinii badacza uzyskali znaczącą korzyść kliniczną z leczenia pasyreotydem,</li> <li>chorzy, u których w 15-d badaniu Boscaro 2009 nie wystąpiły nieakceptowalne ZN lub problemy z tolerancją leku,</li> </ul>			chorzy, u których w 15-d badaniu Boscaro 2009 wystąpiły: słabo kontrolowana cukrzyca (kwasica ketonowa lub HbA <sub>1c</sub> $> 10\%$ ); poziomy aminotransferaza alaninowa / aminotransferaza asparaginianowa lub fosfataza alkaliczna utrzymujące się $> 2,5 \times$ GGN; stężenie kreatyniny w surowicy $> 2,0 \times$ GGN i / lub stężenie bilirubiny w surowicy $> 2 \times$ GGN; nieprawidłowa koagulacja (czas protrombinowy i czas częściowej		



<b>Boscaro 2009</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>pacjentki w wieku rozrodczym, które nie przeszły klinicznej udokumentowanej całkowitej histerektomii i / lub ovariectomii lub podwiązania jajowodów, musiały zgodzić się na stosowanie antykoncepcji barierowej w trakcie całego przedłużenia badania i przez 1 miesiąc po zakończeniu badania.</li></ul>	tromboplastyny podwyższony o 30% powyżej normy) lub krwinki białe <3,0 x 10 <sup>9</sup> /l, hemoglobina <12,0 g/dl dla kobiet i <13,0 g/dl dla mężczyzn, lub liczba płytek krwi <100 x 10 <sup>9</sup> /L; lub jakiegokolwiek inne niedopuszczalne ZN lub problemy z tolerancją
Komentarz:	

Tab. 45. Krytyczna ocena badania Diez 2007.

Diez 2007				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny bez metaanalizy	badania prospektywne i retrospektywne, opisy serii przypadków i poszczególnych przypadków i prace przeglądowe	chorzy z każdą postacią zespołu Cushinga	leki stosowane w chorobie Cushinga, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• neuromodulatory uwalniania ACTH: cyprofetadyna, metergolina, ritanseryna, ketanseryna, bromokryptyna, kabergolina, kwas walproinowy, rezerpina, oktreatyd, lanreotyd, pioglitazon, rozyglitazon;</li> <li>• inhibitory steroidogenezy: metyrapon, trilostan, mitotane, aminoglutetymid, ketokonazol, flukonazol, etomidat;</li> <li>• leki blokujące receptor glukokortykoidów: mifepriston</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie zdefiniowano (oceniano m.in. poziom normalizacji)</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE (1964-2006), EMBASE (1980-2006), Cochrane Database of systematic Reviews i the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; bd)		brak zestawienia w zależności od typu i metodyki odnalezionych badań brak informacji ile badań włączono do przeglądu dla poszczególnych leków		

Tab. 46. Krytyczna ocena badania Gadelha 2014.

Gadelha 2014				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny bez metaanalizy	RCT i obserwacyjne	Chorzy z chorobą Cushinga lub innymi formami zespołu Cushinga	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ketokonazol,</li> <li>• me tyrapone,</li> <li>• mitotane,</li> <li>• kabergolina,</li> <li>• mifepriston,</li> <li>• etomidate,</li> <li>• oktreotyd,</li> <li>• pasyreotyd,</li> <li>• lanreotyd,</li> <li>• lapatinib,</li> <li>• bromokryptyna,</li> <li>• aminoglutetymid,</li> <li>• trilostan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek odpowiedzi</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed (wszystkie prace opublikowane do lutego 2013 roku)		15, w tym dla ketokonazolu 3 jednośrodkowe badania retrospektywne w zespole Cushinga (Valassi 2012, Moncet 2007 i Sonino 1991) i 1 jednośrodkowe badanie retrospektywne w chorobie Cushinga (Castinetti 2008)		

Tab. 47. Krytyczna ocena badania Lau 2015.

Lau 2015				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Nie sprecyzowano (włączono badania RCT, jednoramienne, obserwacyjne)	Chorzy z chorobą Cushinga	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kabergolina,</li> <li>• oasireotyd,</li> <li>• ketokonazol,</li> <li>• metyrapon,</li> <li>• mitotan,</li> <li>• mifepriston</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano (we włączonych badaniach oceniano m.in. redukcja UFC, poprawa kliniczna, odpowiedź na leczenie, remisja, ZN)</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed (wszystkie prace opublikowane do 2014 roku)		11, w tym dla ketokonazolu 2 jednośrodkowe badania retrospektywne (Moncet 2007, Castinetti 2008)		

## 13.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 48. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 13.2	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	3.1	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	1, 2, 4.2	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.2	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
<ul style="list-style-type: none"> <li>- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,</li> <li>- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,</li> <li>- wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,</li> </ul>		
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5	
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	
8 Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Nie dotyczy
Ogólne adnotacje		
9 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

## Spis rysunków

Ryc 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań randomizowanych dla ketokonazolu i komparatorów (diagram QUOROM/PRISMA). .....	33
--	----

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	12
Tab. 2. Całkowita liczba pacjentów w latach 2013-2015 z rozpoznaniem wg ICD-10: E24, E24.0, E24.3, E24.8, E24.9 na podstawie danych NFZ (Metyrapon AWA). ....	13
Tab. 3. Częstość występowania poszczególnych postaci endogennego zespołu Cushinga (Orphanet 2013). ....	14
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu i komparatorów w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 09.11.2017 r. ....	18
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu i komparatorów w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 09.11.2017 r. ....	18
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu i komparatorów w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 09.11.2017 r. ....	19
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ketokonazolu i komparatorów w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 09.11.2017 r. ....	20
Tab. 8. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania. ....	24
Tab. 9. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych. ....	26
Tab. 10. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR. ....	27
Tab. 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania, cz.1. ....	36
Tab. 12. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania, cz.2. ....	39
Tab. 13. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE. ....	42
Tab. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	43
Tab. 15. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych. ....	46
Tab. 16. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy. ....	51
Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy. ....	56
Tab. 18. Przyczyny i liczby chorych, którzy przerwali leczenie. ....	59
Tab. 19. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy - choroba Cushinga - cz. 1. ....	67
Tab. 20. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy - choroba Cushinga - cz. 2. ....	70
Tab. 21. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy - choroba Cushinga - cz. 3. ....	74
Tab. 22. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy - choroba Cushinga - cz. 4. ....	78
Tab. 23. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy - zespół Cushinga - cz. 1. ....	84



Tab. 24. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy - zespół Cushinga - cz. 2. ....	86
Tab. 25. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy - zespół Cushinga - cz. 3. ....	89
Tab. 26. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy - zespół Cushinga - cz. 4. ....	93
.....	100
.....	100
.....	101
.....	101
Tab. 31. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ketokonazol.....	103
Tab. 32. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących Ketoconazole HRA. ....	105
Tab. 33. Spis badań włączonych do przeglądu.....	120
Tab. 34. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	123
Tab. 35. Krytyczna ocena badania Castinetti 2008. ....	125
Tab. 36. Krytyczna ocena badania Castinetti 2014. ....	126
Tab. 37. Krytyczna ocena badania Moncet 2007.....	127
Tab. 38. Krytyczna ocena badania Sonino 1991. ....	128
Tab. 39. Krytyczna ocena badania Bosch 2014.....	129
Tab. 40. Krytyczna ocena badania Daniel 2015. ....	130
Tab. 41. Krytyczna ocena badania Valasi 2012. ....	131
Tab. 42. Krytyczna ocena badania Verhelst 1991. ....	132
Tab. 43. Krytyczna ocena badania Colao 2012.....	133
Tab. 44. Krytyczna ocena badania Boscaro 2009. ....	135
Tab. 45. Krytyczna ocena badania Diez 2007. ....	137
Tab. 46. Krytyczna ocena badania Gadelha 2014.....	138
Tab. 47. Krytyczna ocena badania Lau 2015. ....	139
Tab. 48. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ). ....	140

## Bibliografia

- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Ketokonazol (Ketoconazole HRA<sup>®</sup>) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- Aulinas 2014** Aulinas A, Valassi E, Webb SM. "Prognosis of patients treated for Cushing syndrome." *Endocrinol. Nut.* (2014): 52-61.
- AWA Signifor 2013** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: lipiec 2013.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/148/AWA/148\\_AWA\\_RK-4351-8\\_Signifor\\_chCushinga\\_2013.07.25\\_REPR.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/148/AWA/148_AWA_RK-4351-8_Signifor_chCushinga_2013.07.25_REPR.pdf) [dostęp 24.11.2017 r.]
- Björstad 2016** Björstad Å1, Schmid R2, Roser B. The cost-effectiveness of ketoconazole versus metyrapone for the treatment of Cushing's syndrome in a swedish setting. [https://www.ispor.org/research\\_pdfs/54/pdf/files/PDB45.pdf](https://www.ispor.org/research_pdfs/54/pdf/files/PDB45.pdf) [dostęp: 21.11.2017 r.]
- C(2013) 6865** European Commission. Commission Implementing Decision of 11.10.2013 concerning, in the framework of Article 31 of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, the marketing authorisations for medicinal products for human use for oral use which contain the active substance "ketoconazole". Brussels, 11.10.2013, C(2013) 6865 final.  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131011126789/dec\\_126789\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131011126789/dec_126789_en.pdf) [dostęp 21.11.2016 r.]
- ChPL Ketoconazole HRA** EMA. Ketoconazole HRA. Charakterystyka Produktu Leczniczego.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003906/WC500181492.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003906/WC500181492.pdf) [dostęp 04.12.2017 r.]
- ChPL Metopiron** Metopiron. Charakterystyka Produktu Leczniczego.  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32378> [dostęp 05.12.2017 r.]
- ChPL Signifor** EMA. Signifor. Charakterystyka Produktu Leczniczego.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002052/WC500128056.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002052/WC500128056.pdf) [dostęp 04.12.2017 r.]
- Dekkers 2013** Dekkers. "Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study." *J Clin Endocrinol Metab* 2013.
- EMA/458028/2013** European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole. EMA/458028/2013. 26 July 2013.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146613.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146613.pdf) [dostęp 21.11.2016 r.]
- EMA/584237/2013** European Medicines Agency. Suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole. EMA/584237/2013. 11 October 2013.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Ketoconazole-containing\\_medicines/WC500168458.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ketoconazole-containing_medicines/WC500168458.pdf) [dostęp 21.11.2016 r.]
- ENCEPP** PASS ketoconazole.  
<http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=21732> [dostęp 19.12.2017 r.]
- ERCUSYN** <http://www.lb.de/ercusyn/index.php?navanchor=1110013/> [dostęp 05.12.2017 r.]
-

<b>ES 2015</b>	Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2015 Aug;100(8):2807-31.
<b>FDA 2013</b>	FDA Drug Safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems. July 26, 2013. <a href="https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362415.htm">https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362415.htm</a> [dostęp 21.11.2016 r.]
<b>FDA 2016</b>	FDA Drug Safety Communication: FDA warns that prescribing of Nizoral (ketoconazole) oral tablets for unapproved uses including skin and nail infections continues; linked to patient death. May 19, 2016. <a href="https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362415.htm">https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362415.htm</a> [dostęp 21.11.2016 r.]
<b>Feelders 2012</b>	Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. "The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects." <i>Eur J Endocrinol</i> September 2012; 167(3):311-26.
<b>Graversen 2012</b>	Graversen. "Mortality in Cushing's Syndrome: A systematic review and meta-analysis." <i>European Journal of Internal Medicine</i> 2012.
<b>GUS 2017</b>	Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2017. <a href="http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2017,3,11.html">http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2017,3,11.html</a> [dostęp: 21.11.2017 r.]
<b>Higgins 2011</b>	Higgins JPT, Green S (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <a href="http://handbook.cochrane.org">http://handbook.cochrane.org</a> .
<b>Lindholm 2001</b>	Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. "Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study." <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> (2001); 86(1): 117-123.
<b>Metyrapon APD</b>	Centrum Farmakoekonomiki. Metopirone® (Metyrapon) w leczeniu zespołu Cushinga. Analiza problemu decyzyjnego. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/126/AW/126_AW_OT_4351_41_Metopirone_%20APD_2016.08.12.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/126/AW/126_AW_OT_4351_41_Metopirone_%20APD_2016.08.12.pdf</a> [dostęp: 06.11.2017 r.]
<b>Metyrapon AWA</b>	Wniosek o objęcie i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku Metopirone (metyraponum) we wskazaniu: endogeny zespół Cushinga. Analiza weryfikacyjna. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/126/AWA/15_OT_4351_41_METOPIRONE_metyraponum_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/126/AWA/15_OT_4351_41_METOPIRONE_metyraponum_BIP.pdf</a> [dostęp: 06.11.2017 r.]
<b>Minimalne wymagania MZ</b>	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<b>Moher 1999</b>	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. <i>Lancet</i> 1999; 354:1896-900.
<b>Moher 2009</b>	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097.
<b>Orphanet 2013</b>	Orphanet Report Series. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series 2013 <a href="http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf">http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf</a> [dostęp: 16.11.2017 r.]

- RPT 434-53/2015** 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. 20 stycznia 2016 r.
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- Valassi 2011** Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb SM; ERCUSYN Study Group. The European Registry on Cushing's Syndrome: 2-year Experience. Baseline Demographic and Clinical Characteristics. Eur J Endocrinol. 2011 Sep; 165(3): 383-92.