

**SIGNIFOR® (PASYREOTYD) W LECZENIU  
DOROSŁYCH Z CHOROBAŁ CUSHINGA,  
U KTÓRYCH LECZENIE CHIRURGICZNE  
NIE JEST MOŻLIWE LUB U KTÓRYCH  
LECZENIE CHIRURGICZNE ZAKOŃCZYŁO  
SIĘ NIEPOWODZENIEM**

**ANALIZA KLINICZNA**

Wersja 1.1

**Wykonawca:**



**Autorzy:**



Warszawa, 1 lipca 2013 r.

W dniu 1 lipca 2013 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-460-18413-6/KWA/13 z dnia 26 czerwca 2013 r. Pierwotnie analiza została zakończona 22 stycznia 2013 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Koncepcja analizy;</li><li>• Koordynacja prac nad raportem;</li><li>• Kontrola jakości</li></ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li><li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li><li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li><li>• Opis ograniczeń i dyskusji;</li><li>• Opracowywanie wyników i wniosków</li></ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li><li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li><li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li><li>• Opis ograniczeń i dyskusji;</li><li>• Opracowywanie wyników i wniosków</li></ul>

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie Novartis Poland Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel analizy .....</b>	<b>12</b>
<b>2. Metodyka .....</b>	<b>12</b>
2.1. Źródła danych .....	12
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	13
2.3. Strategia wyszukiwania .....	16
2.4. Selekcja odnalezionych badań .....	18
2.5. Ocena jakości badań .....	18
2.6. Analiza statystyczna .....	19
<b>3. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego .....</b>	<b>21</b>
3.1. Metodyka włączonych badań.....	26
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych .....	33
3.3. Charakterystyka chorych włączonych do badań .....	35
3.4. Stosowane interwencje .....	39
3.5. Punkty końcowe.....	41
3.6. Ocena homogeniczności .....	47
<b>4. Ocena skuteczności.....</b>	<b>48</b>
4.1. Zgony.....	49

---

4.2. Jakość życia .....	49
4.3. Odpowiedź na leczenie.....	50
4.4. Poziom hormonów .....	52
4.5. Objawy choroby .....	54
4.6. Masa ciała.....	55
4.7. Parametry laboratoryjne .....	55
4.8. Objętość guza.....	56
<b>5. Podsumowanie oceny skuteczności.....</b>	<b>57</b>
<b>6. Ocena bezpieczeństwa.....</b>	<b>60</b>
<b>7. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa .....</b>	<b>68</b>
<b>8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>69</b>
<b>9. Ograniczenia .....</b>	<b>70</b>
<b>10. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>71</b>
<b>11. Dyskusja .....</b>	<b>72</b>
<b>12. Załączniki.....</b>	<b>75</b>
12.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	75
12.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	77
12.2.1. Pierwszy etap przeglądu.....	77
12.2.2. Drugi etap przeglądu .....	78
12.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	81

12.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy....	82
12.5. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	83
12.6. Skale oceny jakości badań .....	94
12.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	99
<b>13. Spis tabel .....</b>	<b>109</b>
<b>14. Spis rysunków.....</b>	<b>112</b>
<b>15. Bibliografia .....</b>	<b>113</b>

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACTH	ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> – kortykotropina, hormon peptydowy przysadki mózgowej
■	■
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AspAT	aminotransferaza asparaganinowa
b/d	brak danych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGT	gamma-glutamylotranspeptydaza
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
H	homogeniczność
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
■	■
LDL	ang. <i>low density lipoproteins</i> – lipoproteina niskiej gęstości
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych

Skrót	Rozwinięcie
OHSU	ang. <i>Oregon Health and Science University</i> – Uniwersytet Przyrodniczy w stanie Oregon
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PAS	pasyreotyd
<i>Peto OR</i>	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
■	■
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
UFC	ang. <i>urinary free cortisol</i> – wolny kortyzol w moczu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

## Streszczenie

### CEL

Celem raportu jest porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu (PAS) z [REDAKTOWANE] stosowanymi w leczeniu choroby Cushinga (CD, ang. *Cushing disease*) u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

### METODYKA

Przegląd systematyczny został wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 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* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0. Przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych w trzech głównych bazach medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane Library, a także dodatkowych bazach, zalecanych przez AOTM. Selekcję badań przeprowadzono na podstawie zdefiniowanych kryteriów. Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka).

### WYNIKI

Do analizy włączono jedno badanie przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo pasyreotydu w dwóch dawkach: 600 µg i 900 µg – *Colao 2012*. Włączono również dwa badania umożliwiające ocenę skuteczności [REDAKTOWANE]



██████████ a także trzy badania – ██████████  
w których interwencją badaną ██████████

Jedynie badanie *Colao 2012*, które oceniało działanie pasyreotydu, było badaniem randomizowanym i zaślepionym. Badanie ██████████

### Skuteczność kliniczna

Zgony nie wystąpiły wśród chorych przyjmujących pasyreotyd a także wśród chorych poddanych ██████████. Jedynie wśród chorych poddanych ██████████ zarejestrowano zgony, jednak ich częstość nie przekraczała ██████████. Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie były różnie definiowane w badaniach oceniających ██████████ i PAS. Remisję w wyniku ██████████ osiągnęło od ██████████ chorych w poszczególnych badaniach. W wyniku terapii pasyreotydem osiągnięto ██████████ ██████████ chorych.

Istotną statystycznie różnicę w poziomie kortyzolu zaobserwowano zarówno po terapii PAS jak i ██████████. Średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu kształtowało się na podobnym poziomie w badaniach oceniających PAS i ██████████

Pozostałe dane pozwalają stwierdzić, że pasyreotyd jest skuteczny w leczeniu choroby Cushinga, jednak nie ma możliwości zestawienia danych z wynikami dla komparatorów.

W wyniku terapii PAS istotnie statystycznie względem wartości początkowej zmieniło się również poranne stężenie kortyzolu oraz UFC (ang. *urinary free cortisol* – wolny kortyzol w moczu) (w grupie PAS 600 µg i 900 µg) jak również stężenie ACTH, masa ciała, poziom cholesterolu LDL (ang. *low density lipoproteins* – lipoproteina niskiej gęstości), rozkurczowe i skurczowe ciśnienie krwi. Istotną statystycznie różnicę w objętości guza względem wartości początkowej zaobserwowano w grupie PAS 900 µg.

## Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo pasyreotydu w dawkach 600 µg i 900 µg zostało ocenione na podstawie badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego *Colao 2012*, natomiast bezpieczeństwo ██████████ oceniono na podstawie badania ██████████

W badaniu *Colao 2012* szczegółowo przedstawiono zdarzenia niepożądane które zaobserwowano. Większość stanowiły zdarzenia w 1. i 2. stopniu nasilenia. Profil bezpieczeństwa pasyreotydu obserwowany w przedstawionym badaniu był podobny do profilu bezpieczeństwa pozostałych analogów somatostatyny pod względem występowania takich zdarzeń niepożądanych jak: objawy żołądkowo-jelitowe i złogi w pęcherzyku żółciowym, z wyjątkiem wyższej częstości epizodów hiperglikemii podczas leczenia pasyreotydem. Większość polekowych zdarzeń niepożądanych była 1 i 2 stopnia i ustępowała bez konieczności modyfikacji dawki leku.

Nie ma również możliwości zestawienia danych z danymi dla komparatorów. Jedyna uzyskana informacja z badania ██████████ określa, że w wyniku zastosowania ██████████ nie wystąpiły działania niepożądane.

## WNIOSKI

Dane dotyczące skuteczności pasyreotydu w dawkach 600 µg i 900 µg zestawiono z dostępnymi danymi dotyczącymi skuteczności ██████████. Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia dotyczących ██████████

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie różnicy w istotności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Na podstawie dostępnych danych nie ma możliwości porównania badanej interwencji i komparatorów. Zestawienie wyników umożliwia generalne stwierdzenie że PAS, ██████████ są terapiami skutecznymi.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż w celu porównania efektywności klinicznej PAS ze stosowanymi aktualnie technologiami medycznymi w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem,

należałoby przeprowadzić badanie kliniczne z grupą kontrolną, stanowiącą aktualną praktykę kliniczną.

## 1. Cel analizy

Celem raportu jest porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu (PAS) z ██████████ ██████████ stosowanymi w leczeniu choroby Cushinga (CD, ang. *Cushing disease*) u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne gruczolaka przysadki nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

## 2. Metodyka

Podstawą przeprowadzenia analizy klinicznej jest przegląd systematyczny. Przegląd został wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 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* [9] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0. [5]. Problem zdrowotny został opisany w oddzielnym dokumencie stanowiącym *Analizę problemu decyzyjnego* [3], w którym określono aktualną praktykę kliniczną leczenia choroby Cushinga, wybrano potencjalne komparator oraz scharakteryzowano populację docelową.

### 2.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),

- Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz rejestry badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) w tym *The Uppsala Monitoring Centre* oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

## 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Celem pierwszego etapu przeglądu systematycznego było odnalezienie wszystkich publikacji w których oceniono działanie samego pasyreotydu, a także badań porównujących go ze zdefiniowanymi komparatorami. W związku z brakiem badań oceniających bezpośrednio pasyreotyd z komparatorami zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu systematycznego, w którym włączano badania oceniające działanie komparatorów w zdefiniowanej populacji.

**Kryteria włączenia badań – I. etap:**

- **populacja:** wyłącznie dorośli z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem;
- **interwencja:** pasyreotyd (PAS) w postaci roztworu do wstrzykiwań;
- **komparator:** ██████████;
- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, przeżycie chorych oraz profil bezpieczeństwa;
- **metodyka:**
  - badania wtórne: przeglądy systematyczne<sup>1</sup> z lub bez metaanalizy spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 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* [9]); publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.
  - badania pierwotne: badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z komparatorem (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne oceniające PAS, badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i metaanalizy; w przypadku braku badań „head-to-head” włączane będą badania umożliwiające wykonanie porównań pośrednich, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

---

<sup>1</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook’a [2]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

### Kryteria wykluczenia badań – I. etap:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy, u których nie przeprowadzone zostało wcześniej leczenie operacyjne, populacja mieszana w badaniu również chorzy na zespół Cushinga pochodzenia nadnerczowego lub ektopicznego; dzieci,
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, na przykład terapia skojarzona;
- **komparator:** nie dotyczy;
- **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;
- **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, lub badania z populacją mieszaną, przeprowadzone z udziałem chorych nie tylko z CD, wymagające selekcjonowania danych i uwzględniania wyników z pojedynczych ramion; opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### Kryteria włączenia badań – II. etap, selekcja badań oceniających komparatory:

- **populacja:** wyłącznie dorośli z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem;
- **interwencja:** [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]
- **komparator:** dowolny;
- **punkty końcowe:** wszystkie punkty końcowe oceniane we włączonym do analizy badaniu *Colao 2012* w czasie do 12 miesięcy, m.in. przeżycie chorych, odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa;
- **metodyka:** badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena

skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa) i badania jednoramienne, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

### **Kryteria wykluczenia badań – II. etap:**

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy, u których nie przeprowadzone zostało wcześniej leczenie operacyjne, populacja mieszana – w badaniu również chorzy na zespół Cushinga pochodzenia nadnerczowego lub ektopicznego; dzieci;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, na przykład terapia skojarzona;
- **komparator:** nie dotyczy;
- **punkty końcowe:** nieoceniane w badaniu *Colao 2012* lub oceniane w innym okresie obserwacji;
- **metodyka:** opracowania wtórne: przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, lub badania z populacją mieszaną, przeprowadzone z udziałem chorych nie tylko z CD, wymagające selekcjonowania danych i uwzględniania wyników z pojedynczych ramion; opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

## **2.3. Strategia wyszukiwania**

Pierwszy etap przeglądu miał na celu odnalezienie wszystkich badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo pasyreotydu i określenie tym samym jakich badań oceniających komparatory należy poszukiwać. Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (choroba Cushinga) oraz interwencji badanej (pasyreotyd). Warto podkreślić, że włączano jedynie badania oceniające pasyreotyd w populacji docelowej.

Drugi etap miał na celu odnalezienie badań umożliwiających porównanie wyników dla PAS i komparatorów. Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (choroba Cushinga) oraz komparatorów



( [REDACTED] ) Również na tym etapie wykluczano badania przeprowadzone z udziałem populacji mieszanej i publikacje będące opisem przypadków.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Zgodnie z wytycznymi AOTM ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowania działań niepożądanych, generujących duże koszty. W związku z powyższym przeszukiwanie dodatkowych baz przeprowadzono jedynie dla PAS, ponieważ [REDACTED] są technologiami długo stosowanymi o znanym profilu bezpieczeństwa.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej interwencji badanej (pasyreotyd) a także nazw substancji czynnych komparatorów w połączeniu z ogólną nazwą problemu zdrowotnego – *Cushing disease*.

Na stronach EMA, FDA, WHO w tym Uppsala Monitoring Centre oraz URPL zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej (pasyreotyd).

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla pasyreotydu w leczeniu choroby Cushinga, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z pozostałymi komparatorami, dla których nie odnaleziono badań do porównań bezpośrednich.

Strategia wyszukiwania w obu etapach została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć oprócz badań eksperymentalnych badania obserwacyjne, na podstawie

których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.3.

## **2.4. Selekcja odnalezionych badań**

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (EJ, AP). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AG) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 2.2.

## **2.5. Ocena jakości badań**

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [6]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [10], a badania jednoramienne zarówno w skali NOS jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [8]. W załączniku 12.6 przedstawiono wzory skali (Tabela 28, Tabela 29, Tabela 30).

Badania eksperymentalne zostaną również ocenione według szczegółowej skali stworzonej przez analityków wykonujących raport. Wzór skali został przedstawiony w załączniku 12.6 (Tabela 33).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [4] (Tabela 31).

## **2.6. Analiza statystyczna**

[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]

### 3. Badania włączone na podstawie przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) w pierwszym etapie przeglądu odnaleziono 694 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono 3 publikacje;
- stronę internetową FDA w której odnaleziono 9 publikacji;
- stronę internetową EMA, w której odnaleziono 168 publikacji;
- stronę internetową WHO, w której odnaleziono 5 publikacji;
- stronę internetową URPL, w której nie odnaleziono publikacji.

Na podstawie wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono jeden przegląd systematyczny spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 2.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*). Przegląd ten, *Feelders 2012* [14] został opisany w dyskusji (Rozdział 11) oraz w załączniku (Rozdział 12.4).

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację oceniającą pasyreotyd w dwóch dawkach, eksperymentalne badanie *Colao 2012* [11]. [REDACTED]

Ponadto, w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 3 publikacje opisujące trwające badania kliniczne oceniające PAS w populacji docelowej.

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

W wyniku przeszukiwania stron FDA, EMA, WHO i URPL odnaleziono jeden dodatkowy dokument dotyczący profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej [13]. Dodatkowo, dane dotyczące bezpieczeństwa pasyreotydu z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Signifor®* zostały przedstawione w *Analizie Problemu Decyzyjnego* [3].

W przypadku przeszukania bazy CRD nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) w drugim etapie przeglądu odnaleziono 3579 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

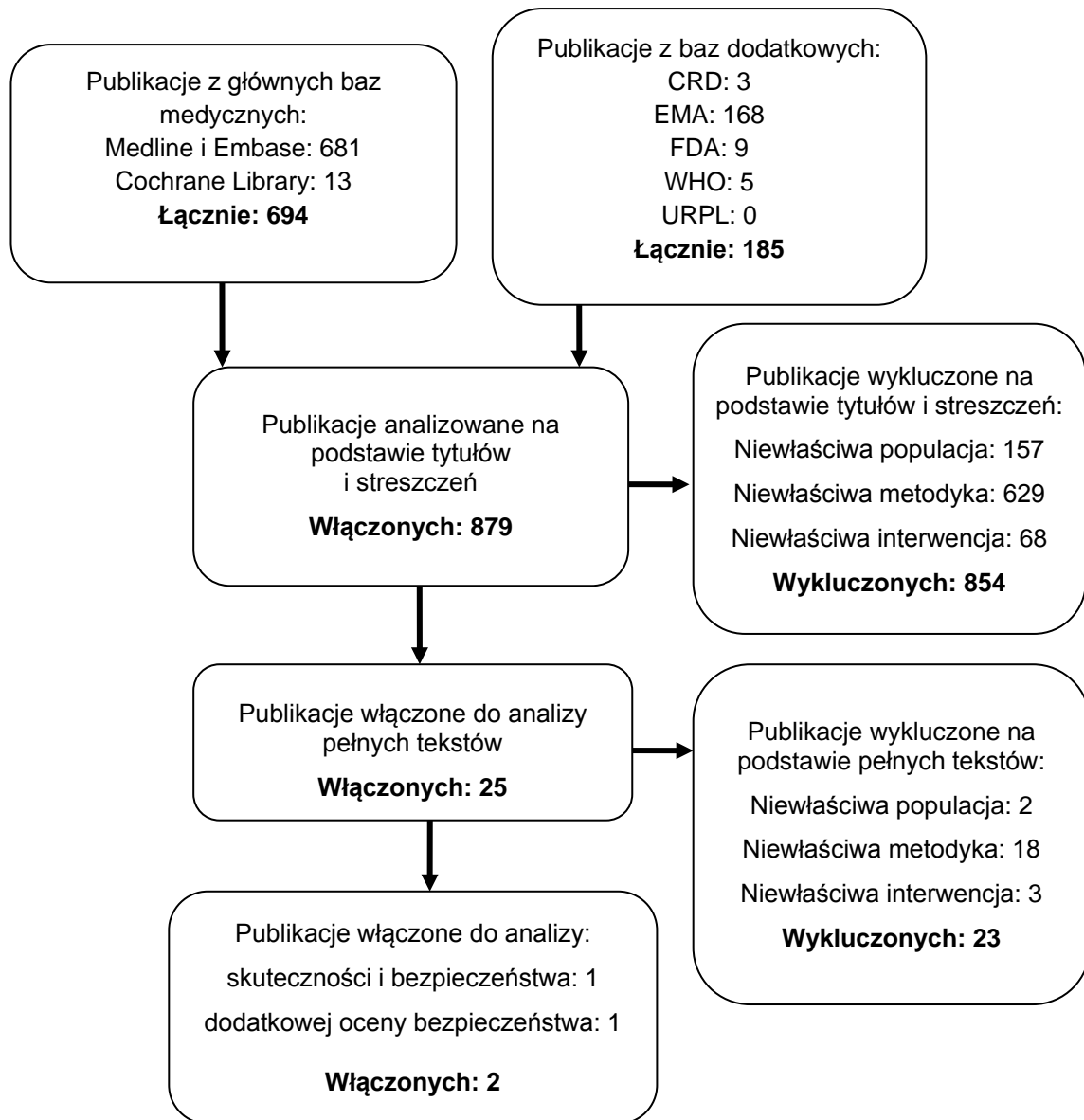
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji: [REDACTED]

[REDACTED] We wszystkich trzech badaniach oceniających [REDACTED], jednak biorąc pod uwagę okres, w którym leczono chorych w poszczególnych badaniach można przypuszczać, że w pierwszym z nich część chorych poddano [REDACTED] natomiast w dwóch starszych publikacjach prawdopodobnie zastosowano [REDACTED]. Ze względu na brak badań oceniających działanie stosowanych [REDACTED] zdecydowano się na przedstawienie wszelkich możliwych danych bez względu na rodzaj [REDACTED]

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramach PRISMA (Rysunek 1, Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia

poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.7.

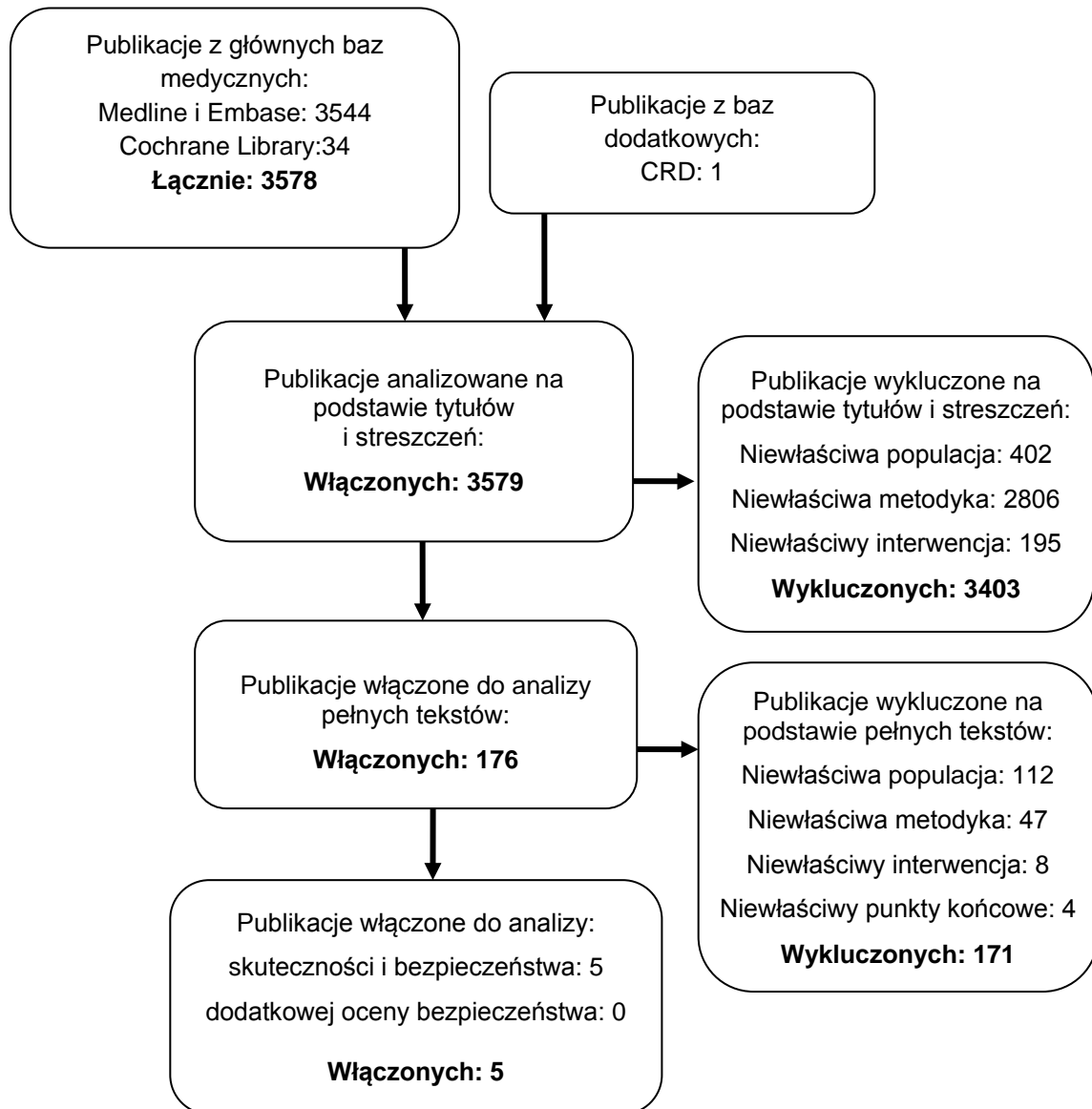
**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I. etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [7]



**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II. etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [7]

### 3.1. Metodyka włączonych badań

Do analizy włączono jedno badanie przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo pasyreotydydu w dwóch dawkach: 600 µg i 900 µg – *Colao 2012*. Włączono również dwa badania umożliwiające ocenę skuteczności [REDACTED]

Jedynie badanie *Colao 2012*, które oceniało działanie pasyreotydydu, było badaniem randomizowanym i zaślepionym. [REDACTED]

[REDACTED] Najkrócej trwającym było badanie eksperymentalne *Colao 2012* – mediana czasu obserwacji trwała 10,8 miesięcy (zakres: 0,03-37,8 miesięcy). W tym samym badaniu wzięło udział najwięcej chorych – 162. [REDACTED]

Badaniem najwyższej jakości jest badanie *Colao 2012*, gdyż jest ono badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym. [REDACTED]

Nie ma możliwości zakwalifikowania badania *Colao 2012* według klasyfikacji AOTM gdyż jest to badanie eksperymentalne z dwoma ramionami, w których stosowano PAS 600 µg lub PAS 900 µg, jednak wyników między grupami nie porównywano, zatem uznano, że badanie to jest bez grupy kontrolnej. W badaniu przedstawiono skumulowane wyniki dla obu tych dawek, a zaprezentowanie wyników oddzielnie dla

poszczególnych dawek stanowiło jedynie dodatkową informację. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Metodyka włączonych badań została szczegółowo przedstawiona w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Metodyka badań włączonych do analizy**

Badania	Rodzaj badania	Randomizacja, zaślepienie	Okres obserwacji	Liczba chorych	Interwencja badana	Interwencja kontrolna	Punktacja Jadad	Punktacja NOS i NICE	Klasyfikacja AOTM	Sponsor	Podejście do testowanej hipotezy
<b>Colao 2012</b>	prospektywne, dwa ramiona, brak grupy kontrolnej	tak	mediana 10,8 m-cy (zakres: 0,03-37,8)	162	PAS 600 PAS 900	brak	3/5	n/d	klasyfikacja niemożliwa	Novartis Pharma	nie dotyczy (brak grupy kontrolnej, nie porównywano dawek pasyreotydy, celem badania było wykazaniu skuteczności i bezpieczeństwa leku bez względu na dawkę)
■	■	■	■	■	+	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Badania	Rodzaj badania	Randomizacja, zaślepienie	Okres obserwacji	Liczba chorych	Interwencja badana	Interwencja kontrolna	Punktacja Jadad	Punktacja NOS i NICE	Klasyfikacja AOTM	Sponsor	Podejście do testowanej hipotezy
T		■		■	■	■	■		■		■
T		■		■	■	■	■		■		■
T		■		■	■	■	■		■		■

\* Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [9] we wszystkich włączonych badaniach należy określić przyjęte podejście do testowanej hipotezy, natomiast na podstawie Wytycznych AOTM podejście takie ocenia się jedynie w odniesieniu do badań eksperymentalnych. [REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Colao 2012*, [REDACTED]

Badanie *Colao 2012* oceniono również w skali stworzonej do oceny badań eksperymentalnych na 10/16 punktów. Szczegółowe informacje o punktacji badania zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 3.**  
**Szczegółowa ocena jakości badań eksperymentalnych włączonych do analizy**

■	■	■	
		■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

■	■	■	
		■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

\*1 pkt. – tak, 0,5 pkt. – nie można jednoznacznie stwierdzić, gdyż np. opis jest niepełny, 0 pkt. – nie

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania Colao 2012



### 3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych

W badaniach włączonych do analizy sprecyzowano kryteria włączenia. Najobszerniej zostały opisane w badaniu *Colao 2012*, do którego włączano chorych z chorobą Cushinga, z określonymi wynikami badań laboratoryjnych. W pozostałych badaniach natomiast kryteria włączenia ograniczały się jedynie do obecności choroby Cushinga.

Kryteria wykluczenia zostały określone jedynie w dwóch badaniach – *Colao 2012* i [REDACTED]. Z pierwszego badania wykluczano chorych, u których w ciągu ostatnich 10 lat przeprowadzona została radioterapia, a także u których zaobserwowano zaburzenie pola widzenia i objawową kamicy żółciową, a także poziom glikowanej hemoglobiny przekraczający 8%. [REDACTED]

Zestawienie wszystkich kryteriów włączenia i wykluczenia w poszczególnych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Colao 2012</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy (wiek co najmniej 18 lat);</li> <li>potwierdzona przetrwała, nawrotowa lub noworozpoznana nie kwalifikująca się do operacji choroba Cushinga (zdiagnozowana na podstawie: średniego poziomu wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu przekraczającego co najmniej 1,5 razy górną granicę normy, średnia liczona z 4 24-godzinnych próbek pobranych w czasie 2 tygodni; porannego poziomu kortykotropiny w osoczu 5 ng/l [1,1 nmol/l] lub więcej)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>radioterapia przysadki w czasie 10 lat przed włączeniem do badania;</li> <li>ucisk skrzyżowania nerwów wzrokowych powodujący zaburzenia pola widzenia;</li> <li>objawowa kamica żółciowa;</li> <li>poziom hemoglobiny glikowanej powyżej 8%</li> </ul>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ACTH - ang. *adrenocorticotropic hormone* – kortykotropina, hormon peptydowy przysadki mózgowej

Źródło: opracowanie własne na podstawie Colao 2012, [REDACTED]

### 3.3. Charakterystyka chorych włączonych do badań

Najwięcej chorych wzięło udział w badaniu *Colao 2012* – 162, natomiast najmniej w badaniu [REDACTED]. Chorzy byli w podobnym wieku w każdym badaniu – średnia wieku wynosiła ok. 40 lat. Odsetek mężczyzn w każdym badaniu był niższy niż odsetek kobiet. [REDACTED]

[REDACTED] Część chorych z badań oceniających działanie pasyreotydu lub [REDACTED] miała wcześniej przeprowadzoną radioterapię, w badaniu *Colao 2012* był to odsetek nie przekraczający 5%, [REDACTED]

Szczegółowe informacje dotyczące chorych uczestniczących w badaniach włączonych do analizy zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka chorych w badaniach włączonych do analizy**

Badanie		Colao 2012		████████	████████	████████	████████	████████
Grupa chorych		PAS 600 µg	PAS 900 µg	■	■	■	■	■
Liczba chorych		82	80	■	■	■	■	■
Wiek, średnia (zakres) [lata]		41 (18-67)	40 (19-71)	████████	████████	████████	████████	████████
Liczba mężczyzn (%)		20 (24,4)	16 (20,0)	████████	████████	████████	████████	████████
Rasa, n (%)	Biała	65 (79,3)	62 (77,5)	■	■	■	■	■
	Czarna	2 (2,4)	1 (1,3)	■	■	■	■	■
	Azjaci	10 (12,2)	10 (12,5)	■	■	■	■	■
	Rdzenni Amerykanie	2 (2,4)	2 (2,5)	■	■	■	■	■
	Inna	3 (3,7)	4 (5,0)	■	■	■	■	■
	Brak danych	0 (0)	1 (1,3)	■	■	■	■	■
Czas od diagnozy, średnia (zakres) [miesiące]		53,4 (0,1-341,8)	54,7 (0,1-372,1)					
Wcześniejsza terapia, n (%)	Operacja	64 (78,0)	64 (80,0)	■	■	■	■	■
	Farmakoterapia	36 (43,9)	42 (52,5)	■	■	■	■	■

Badanie		Colao 2012		████████	████████	████████	████████	████████
Grupa chorych		PAS 600 µg	PAS 900 µg	█	█	█	█	█
	Radioterapia przysadki	3 (3,7)	4 (5,0)	████████	████████	█	█	█
Poziom wolnego kortyzolu w moczu, średnia (mediana) [nmol/24h], N <sub>1</sub> =77, N <sub>2</sub> =76		1156 (730)	782 (487)	█	█	█	█	█
Stopień ciężkości hiperkortyzolemii, n (%)	Łagodny	12 (14,6)	14 (17,5)	█	█	█	█	█
	Umiarkowany	26 (31,7)	40 (50,0)	█	█	█	█	█
	Ciężki	28 (34,1)	13 (16,3)	█	█	█	█	█
	Bardzo ciężki	11 (13,4)	9 (11,3)	█	█	█	█	█
	Brak danych	5 (6,1)	4 (5,0)	█	█	█	█	█
Ukończone miesiące badania, n (%)	3	68 (82,9)	65 (81,3)	█	████████	█	█	█
	6	54 (65,9)	53 (66,3)	█	████████	█	█	█
	12	39 (47,6)	39 (48,8)	█	████████	█	█	█
Czas pomiędzy operacją a terapią, średnia (zakres) [miesiące]		b/d	b/d	█	████████	█	████████	████████
Przebyte operacje, średnia (zakres)		b/d	b/d	████████	█	█	█	█
Przebyta radiochirurgia <i>Gamma Knife</i> , n (%)		b/d	b/d	████████	█	█	█	█

Badanie	Colao 2012						
Grupa chorych	PAS 600 µg	PAS 900 µg	■	■	■	■	■
Poziom kortyzolu w osoczu, średnia (SD) [ng/ml]	b/d	b/d	■	■	■	■	■
UFC, średnia (zakres) [mikrogramy/dobę]	418 (80-8 306)	283 (71-2 217)	■	■	■	■	■
Wydalenie kortyzolu w moczu, średnia (zakres) [mikrogram/dobę]	b/d	b/d	■	■	■	■	■
Poziom wolnego kortyzolu w moczu, średnia (zakres) [nmol/24h]	1156 (220-22 944)	782 (195-6 123)	■	■	■		■

Źródło: opracowanie własne na podstawie Colao 2012, [redacted]

### 3.4. Stosowane interwencje

W badaniu *Colao 2012* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pasyreotydu w dawce 600 µg i 900 µg. Substancja ta była podawana podskórnie, dwa razy na dobę. Dodatkowo, przed rozpoczęciem badania, chorzy zobowiązani byli do przerywania stosowania innych leków (szczegółowe informacje w tabeli).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniach [REDACTED] chorzy poddani byli [REDACTED] jednak biorąc pod uwagę okres, w którym leczono chorych w poszczególnych badaniach można przypuszczać, że w pierwszym z nich część chorych poddano [REDACTED], natomiast w dwóch starszych publikacjach prawdopodobnie zastosowano [REDACTED]).

Szczegółowe informacje dotyczące interwencji stosowanych w poszczególnych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**  
**Opis interwencji w badaniach włączonych do analizy**

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Premedykacja i leczenie wspomagające
Colao 2012	Pasyreotyd	600 µg	Podawany podskórnie dwa razy na dobę	<p>Chorzy przyjmujący terapię na chorobę Cushinga, byli zobowiązani do przerywania terapii w następującym okresie przed włączeniem do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ketokonazol, metyrapon – 1 tydzień;</li> <li>• bromokryptyna, cabergolina – 4 tygodnie;</li> <li>• rosiglitazon – 1 tydzień;</li> <li>• okreotyd o przedłużonym działaniu i lanreotyd <i>Autogel</i> – 8 tygodni;</li> <li>• okreotyd o natychmiastowym uwalnianiu – 1 tydzień.</li> </ul>
	Pasyreotyd	900 µg	Podawany podskórnie dwa razy na dobę	
[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]

Źródło: opracowanie własne na podstawie Colao 2012, [REDACTED]



### 3.5. Punkty końcowe

Skuteczność pasyreotydu, oceniana była w badaniu *Colao 2012* w czasie 12 miesięcy, na podstawie następujących punktów końcowych:

- zgony podane zarówno dla dawki 600 µg jak i 900 µg;
- jakość życia dla obu dawek łącznie;
- odpowiedź na leczenie podana w podziale na dawki w czasie 6 i 12 miesięcy oraz dla obu dawek w czasie 12 miesięcy;
- poziom hormonów podane w podziale na dawki - 600 µg i 900 µg oraz dla obu dawek w przypadku poziomu kortyzolu, natomiast dla poziomu ACTH łącznie dla obu dawek;
- objawy choroby podane dla dawek 600 µg i 900 µg oddzielnie;
- masa ciała podana dla obu dawek łącznie;
- parametry laboratoryjne podane dla obu dawek łącznie;
- objętość guza podana dla dawek 600 µg jak i 900 µg oddzielnie.

Bezpieczeństwo oceniane było w czasie 12 miesięcy. Niektóre informacje były podane w podziale na dawki i łącznie, inne ogólnie dla PAS.

Ze względu na brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednio pasyreotydu z komparatorami, zdecydowano się na zestawienie wyników z badania eksperymentalnego *Colao 2012* i badań dla komparatorów dla zbliżonych punktów końcowych analizowanych w takim samym okresie obserwacji.

W przypadku ██████████ działanie oceniane było w badaniach ██████████ skuteczność badano na podstawie punktu końcowego:

- zgony w czasie 12 miesięcy.

Ze względu na zbyt długi okres obserwacji w obu badaniach (odpowiednio średnia: 60 miesięcy (zakres: 2,4 – 122,4); średnia: 43,2 miesiąca (zakres: 3 – 120)) względem okresu obserwacji w badaniu *Colao 2012*, w analizie nie przedstawiono

wyników dotyczących jakości życia, objawów choroby, zmiany masy ciała i bezpieczeństwa stosowania tej terapii.

Skuteczność [REDACTED] była przedmiotem analizy badań [REDACTED]  
[REDACTED] W badaniach tych analizowano następujące punkty końcowe:

- zgony w czasie 12 miesięcy ([REDACTED])
- odpowiedź na leczenie w czasie 12 miesięcy ([REDACTED])
- poziom UFC (ang. *urinary free cortisol* – wolny kortyzol w moczu) w czasie 12 miesięcy ([REDACTED])
- bezpieczeństwo w czasie 12 miesięcy ([REDACTED])

Pozostałe punkty końcowe - poziom kortyzolu w osoczu ze względu na zbyt długi okres obserwacji ([REDACTED])  
[REDACTED]) względem okresu obserwacji w badaniu *Colao 2012* nie zostały uwzględnione w analizie.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 7) oraz ich definicje (Tabela 8).

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu, w Tabela 7 oznaczano go jako „nie oceniano”.

**Tabela 7.**  
**Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej pasyreotydu względem ██████████**

Punkt końcowy	Colao 2012	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Zgony</b>	Oceniano w czasie 12 miesięcy	Oceniano w czasie 12 miesięcy ( <u>uwzględnione w analizie</u> ) i czasie całego okresu obserwacji (średnia: 60 m-cy, zakres: 2,4 – 122,4 lat) – nie uwzględniono w analizie	Oceniano w czasie 12 miesięcy ( <u>uwzględnione w analizie</u> ) i w czasie całego okresu obserwacji (średnia: 43,2 m-cy, zakres: 3 – 120)	Oceniano w czasie 12 miesięcy ( <u>uwzględnione w analizie</u> ) i w czasie całego okresu obserwacji (mediana: 108 m-cy, zakres: 24 – 180)	Nie oceniano	Nie oceniano
<b>Jakość życia</b>	Oceniano zmianę jakości życia związanej ze zdrowiem [pkt.] w czasie 12 miesięcy	Oceniano w czasie całego okresu obserwacji (średnia: 60 m-cy, zakres: 2,4 – 122,4 lat) – nie uwzględniono w analizie	Oceniano w czasie całego okresu obserwacji (średnia: 43,2 m-cy, zakres: 3 – 120) – nie uwzględniono w analizie	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	Oceniano w czasie 12 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 miesięcy ( <u>uwzględnione w analizie</u> )	Oceniano w czasie 12 miesięcy ( <u>uwzględnione w analizie</u> )	Oceniano w czasie 12 miesięcy ( <u>uwzględnione w analizie</u> )

Punkt końcowy	Colao 2012					
<b>Poziom hormonów</b>	Oceniano wartość UFC, zmiana poziomu kortyzolu, zmiana stężenia ACTH po 12 miesiącach ( <u>uwzględnione w analizie</u> )	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano wartość UFC po 12 miesiącach ( <u>uwzględnione w analizie</u> ), poziom kortyzolu w osoczu, ze względu na okres obserwacji (mediana: 108 m-cy, zakres: 24 – 180) – nie uwzględniono w analizie	Oceniano dla całego okresu obserwacji (średnia: 55 m-cy, zakres: 18-114) – nie uwzględniono w analizie	Oceniano w czasie okresu obserwacji (średnia: 32,8 m-cy, zakres: 18-42) – nie uwzględniono w analizie
<b>Objawy choroby</b>	Oceniano w czasie 12 miesięcy ( <u>uwzględnione w analizie</u> )	Nie oceniano	Oceniano w czasie całego okresu obserwacji (średnia: 43,2 m-cy, zakres: 3 – 120) – nie uwzględniono w analizie	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
<b>Masa ciała</b>	Oceniano w czasie 12 miesięcy ( <u>uwzględnione w analizie</u> )	Nie oceniano	Oceniano w czasie całego okresu obserwacji (średnia: 43,2 m-cy, zakres: 3 – 120) – nie uwzględniono w analizie	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
<b>Parametry laboratoryjne</b>	Oceniane w czasie 12 miesięcy ( <u>uwzględnione w analizie</u> )	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
<b>Objętość guza</b>	Oceniane w czasie 12 miesięcy ( <u>uwzględnione w analizie</u> )	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano

Punkt końcowy	Colao 2012					
<b>Bezpieczeństwo</b>	Oceniano w czasie 12 miesięcy ( <u>uwzględnione w analizie</u> )	Oceniano w czasie całego okresu obserwacji (średnia: 60 m-cy, zakres: 2,4 – 122,4 lat) – nie uwzględniono w analizie	Oceniano w czasie całego okresu obserwacji (średnia: 43,2 m-cy, zakres: 3 – 120) – nie uwzględniono w analizie	Oceniano w czasie całego okresu obserwacji (mediana: 108 m-cy, zakres: 24 – 180), założono że wartości te były takie same również dla 12 miesięcy – ( <u>uwzględnione w analizie</u> )	Oceniano dla całego okresu obserwacji (średnia: 55 m-cy, zakres: 18-114) – nie uwzględniono w analizie	Oceniano dla całego okresu obserwacji (średnia: 32,8 m-cy, zakres: 18-42) – nie uwzględniono w analizie

Źródło: opracowanie własne na podstawie Colao 2012, [redacted]

**Tabela 8.  
Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej pasyreotydu i komparatorów**

Badanie	Interwencja	Definicja
<b>JAKOŚĆ ŻYCIA</b>		
<i>Colao 2012</i>	PAS	CushingQoL; zakres 0-100 punktów, wyższy wynik w skali wskazuje na wyższą jakość życia
<b>ODPOWIEDŹ NA LECZENIE</b>		
<b>Remisja choroby</b>		
[redacted]	■	[redacted]
[redacted]	■	[redacted]
[redacted]	■	[redacted]
<b>Częściowa kontrola hiperkortyzolemii</b>		
<i>Colao 2012</i>	PAS	UFC powyżej górnej granicy normy (145 nmol na 24h), ale zredukowany o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowych
<b>Normalizacja poziomu wolnego kortyzolu w moczu</b>		
<i>Colao 2012</i>	PAS	Prawidłowy poziom wolnego kortyzolu w moczu wynosi 145 nmol na 24h

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Colao 2012*, [redacted]

### 3.6. Ocena homogeniczności

Na podstawie powyższego porównania metodyki, populacji, a także punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu dokonano ich oceny homogeniczności.

Wśród badań włączonych do analizy dwa były badaniami dwuramiennymi: w badaniu *Colao 2012* niezależnie oceniano działanie dwóch dawek pasyreotydu, natomiast w badaniu [REDACTED] oceniano działanie [REDACTED] (charakterystykę chorych przedstawiono wspólnie dla obu [REDACTED]). Dodatkowo, pierwsze z nich było badaniem eksperymentalnym, natomiast drugie badaniem obserwacyjnym, retrospektywnym. Pozostałe badania były badaniami obserwacyjnymi jednoramiennymi, retrospektywnymi.

We wszystkich badaniach wzięli udział chorzy z chorobą Cushinga, u których została wcześniej przeprowadzona operacja przysadki z dostępu przezklinowego zakończona niepowodzeniem bądź chorzy, u których niemożliwe było przeprowadzenie takiego zabiegu. Jedynie w badaniu [REDACTED], jednak założono, że była ona przeprowadzona na tyle wcześnie, że nie miała wpływu na wyniki badanej terapii. W badaniu *Colao 2012* odsetek chorych przyjmujących wcześniej radioterapię był bardzo niski (ok. 5%).

Pomimo rozbieżności w metodyce badań, a także różnic w populacji pod względem m.in. wcześniej przeprowadzonych terapii, zdecydowano się zestawić wyniki dla zbieżnych punktów końcowych ocenianych w jednakowym okresie obserwacji, traktując je jako najlepsze dostępne dowody naukowe. Na ich podstawie nie można stwierdzić, która terapia jest skuteczniejsza, jednak można niezależnie stwierdzić jak działa każda z analizowanych terapii.

## 4. Ocena skuteczności

Skuteczność pasyreotydu w dwóch dawkach – 600 µg (dalej nazywane PAS 600) i 900 µg (dalej nazywane PAS 900), oceniana była w badaniu *Colao 2012* w czasie 12 miesięcy, na podstawie następujących punktów końcowych:

- zgony podana zarówno dla dawki 600 µg jak i 900 µg;
- jakość życia dla obu dawek łącznie;
- odpowiedź na leczenie podana w podziale na dawki w czasie 6 i 12 miesięcy i dla obu dawek w czasie 12 miesięcy;
- poziom hormonów podane w podziale na dawki - 600 µg i 900 µg i dla obu dawek w przypadku poziomu kortyzolu, natomiast dla poziomu ACTH łącznie dla obu dawek;
- objawy choroby podane dla dawek 600 µg i 900 µg oddzielnie;
- masa ciała podana dla obu dawek łącznie;
- parametry laboratoryjne podane dla obu dawek łącznie;
- objętość guza podana dla dawek 600 µg jak i 900 µg oddzielnie.

Skuteczność pasyreotydu zestawiona była ze skutecznością komparatorów dla następujących punktów końcowych:

- zgony w czasie 12 miesięcy w porównaniu zarówno z [REDACTED];
- odpowiedź na leczenie w czasie 12 miesięcy w porównaniu z [REDACTED];
- poziom UFC w czasie 12 miesięcy w porównaniu z [REDACTED]

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.



## 4.1. Zgony

Dane dotyczące zgonów w czasie 12 miesięcy przedstawiono w 5 publikacjach. Zgonów nie obserwowano w badaniu oceniającym PAS, *Colao 2012* oraz w badaniu [REDACTED]. W badaniach [REDACTED] [REDACTED] odnotowano po jednym przypadku zgonu.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Występowanie zgonów w czasie 12 miesięcy na podstawie badań *Colao 2012*,**  
[REDACTED]

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	n	%	N	IS
<i>Colao 2012</i>	PAS 600	Zgony	0	0,0	82	b/d
<i>Colao 2012</i>	PAS 900		0	0,0	80	b/d
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\*W publikacji nie podano informacji, w której grupie wystąpił zgon, [REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Colao 2012*, [REDACTED]

## 4.2. Jakość życia

Jakość życia oceniano w badaniu *Colao 2012* za pomocą kwestionariusza do oceny jakości życia u chorych na chorobę Cushinga (ang. *CushingQoL questionnaire*). Po 12 miesiącach wykazano średni wzrost o 11,1 punktów w 100-punktowej skali oceny jakości życia. Zmiana ta była statystycznie istotna względem wartości początkowej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 10.**

**Zmiana jakości życia w czasie 12 miesięcy na podstawie badania Colao 2012**

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	Wartość początkowa (SD)	Zmiana	95% CI	N	IS
Colao 2012	PAS	Zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem [pkt.]	39,4 (5,69)	11,1	(6,8; 15,5)	76	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania Colao 2012

### 4.3. Odpowiedź na leczenie

W badaniu Colao 2012 w czasie 6 miesięcy wykazano normalizację poziomu wolnego kortyzolu w moczu u 14,6% i 26,3% chorych odpowiednio w grupie PAS 600 i PAS 900. Redukcja poziomu wolnego kortyzolu w moczu o co najmniej 50% wystąpiła u 59,2% wszystkich chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**

**Występowanie odpowiedzi na leczenie w czasie 6 miesięcy na podstawie badania Colao 2012**

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	n	%	N	IS
Colao 2012	PAS 600	Normalizacja poziomu wolnego kortyzolu w moczu bez podwyższenia dawki leku	12	14,6	82	b/d
Colao 2012	PAS 900		21	26,3	80	b/d
Colao 2012	PAS	Redukcja poziomu wolnego kortyzolu w moczu o co najmniej 50%	61	59,2	103	b/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania Colao 2012

Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie były różnie definiowane w badaniach oceniających [czarna kropka] i PAS, dlatego nie należy ich bezpośrednio porównywać.

Punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie oceniano w badaniach Colao 2012, [czarna kropka] w czasie 12 miesięcy.

Normalizację poziomu wolnego kortyzolu w moczu w badaniu *Colao 2012* osiągnięto u 13% chorych w grupie PAS 600 i 25% chorych w grupie PAS 900. Remisję po [REDACTED] wykazano u 43,3% chorych w badaniu [REDACTED]

W badaniu *Colao 2012* brak kontroli hiperkortyzolemii po 12 miesiącach wśród 72 chorych z hiperkortyzolemią w 1. i 2. miesiącu wykazano u 64 chorych (89% chorych), prawidłowy poziom wolnego kortyzolu w moczu pomiędzy 6.-12. miesiącem utrzymano u 55,6% chorych. Częściową kontrolę hiperkortyzolemii osiągnięto u 16% chorych w grupie PAS 600 i 3% chorych w grupie PAS 900.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 12.**  
**Występowanie odpowiedzi na leczenie w czasie 12 miesięcy na podstawie badań *Colao 2012*, [REDACTED]**

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	n	%	N	IS
<b>Normalizacja poziomu kortyzolu</b>						
<i>Colao 2012</i>	PAS 600	Normalizacja poziomu wolnego kortyzolu w moczu niezależnie od dostosowania dawki	5	13,0	39	b/d
<i>Colao 2012</i>	PAS 900	Normalizacja poziomu wolnego kortyzolu w moczu niezależnie od dostosowania dawki	10	25,0	39	b/d
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Częściowa kontrola hiperkortyzolemii</b>						
<i>Colao 2012</i>	PAS 600	Częściowa kontrola hiperkortyzolemii	6	16,0	39	b/d
<i>Colao 2012</i>	PAS 900	Częściowa kontrola hiperkortyzolemii	1	3,0	39	b/d
<b>Brak kontroli hiperkortyzolemii</b>						
<i>Colao 2012</i>	PAS	Brak kontroli hiperkortyzolemii po 12 miesiącach wśród chorych z hiperkortyzolemią w 1 i 2 miesiącu	64	89,0	72	b/d

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	n	%	N	IS
Colao 2012	PAS	Utrzymanie prawidłowego poziomu wolnego kortyzolu w moczu pomiędzy 6.-12. miesiącem	20	55,6	36*	b/d

\* dane dla chorych u których osiągnięto normalizację

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Colao 2012, [REDACTED]

#### 4.4. Poziom hormonów

Poziom wolnego kortyzolu w moczu po 12 miesiącach oceniano w badaniach Colao 2012 [REDACTED]

W badaniu Colao 2012 wyjściowy UFC (ang. *urinary free cortisol* – wolny kortyzol w moczu) był wyższy w grupie PAS 600 w porównaniu z grupą PAS 900 – odpowiednio 418 µg/dobę (±701,75) i 283 µg/dobę (±194,09). W obu grupach zaobserwowano istotną statystycznie zmianę średniej wartości UFC w czasie 12 miesięcy. W grupie PAS 600 UFC po 12 miesiącach wynosiło 127,1 µg/dobę (±134,39), natomiast w grupie PAS 900 98,4 µg/dobę (±194,09). U wszystkich chorych zaobserwowano zmianę UFC z 358,4 µg/dobę (±452,09) do 154,6 µg/dobę (±157,34).

U chorych poddanych [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 13.**

**Wartości UFC po 12 miesiącach na podstawie badań Colao 2012, [REDACTED]**

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	Wartość początkowa (SD)	Wartość końcowa	SD	N	p	IS
Colao 2012	PAS 600	Poziom wolnego kortyzolu w moczu (UFC) [µg/dobę]	418 (701,75)	127,1	134,39	39	<0,001	TAK

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	Wartość początkowa (SD)	Wartość końcowa	SD	N	p	IS
Colao 2012	PAS 900	Poziom wolnego kortyzolu w moczu (UFC) [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	283 (194,09)	98,4	194,09	39	<0,001	TAK
Colao 2012	PAS	Poziom wolnego kortyzolu w moczu (UFC) [ $\mu\text{g}/\text{dobę}$ ]	358,4 (452,09)	154,6	157,34	77	b/d	b/d
■	■	■	■	■	■	■	■	■

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Colao 2012, ■

W badaniu Colao 2012 zamieszczono również informację o zmianie stężenia kortyzolu w osoczu, ślinie oraz zmianie UFC w czasie 12 miesięcy. Zmiana porannego stężenia kortyzolu w osoczu wyniosła około -13%, zmiana późnowieczornego stężenia kortyzolu w ślinie około -12%, natomiast zmiana UFC w grupach PAS 600 i 900 odpowiednio -41,3% i -54,5%. Zmiana poziomu kortyzolu w osoczu i w moczu była statystycznie istotna względem wartości początkowej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 14.**

**Zmiana poziomu kortyzolu w czasie 12 miesięcy na podstawie badania Colao 2012**

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	Wartość początkowa (SD)	Zmiana	95% CI	N	IS
Colao 2012	PAS	Zmiana porannego stężenia kortyzolu w osoczu [%]	b/d	-13,4	-19,7; -7,0	78	TAK
Colao 2012	PAS	Zmiana późnowieczornego stężenia kortyzolu w ślinie [%]	b/d	-12,4	-32,5; 7,6	78	NIE
Colao 2012	PAS 600	Zmiana poziomu wolnego kortyzolu w moczu (UFC) [%]	1163,2 (1938,3)	-41,3	-66,0; -16,6	39	TAK
Colao 2012	PAS 900	Zmiana poziomu wolnego kortyzolu w moczu (UFC) [%]	773,6 (536,13)	-54,5	-65,2; -43,7	39	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania Colao 2012

W badaniu Colao 2012 zamieszczono również informację o zmianie stężenia kortykotropiny (ACTH) w surowicy. W czasie 12 miesięcy zaobserwowano

zmniejszenie stężenia ACTH o około 17%. Zmiana stężenia kortykotropiny w surowicy była statystycznie istotna względem wartości początkowej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 15.**  
**Zmiana stężenia ACTH w czasie 12 miesięcy na podstawie badania Colao 2012**

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	Wartość początkowa (SD)	Zmiana	95% CI	N	IS
Colao 2012	PAS	Zmiana stężenia kortykotropiny w surowicy [%]	b/d	-16,9	-27; -6,8	78	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania Colao 2012

## 4.5. Objawy choroby

W badaniu Colao 2012 wyszczególniono u ilu chorych wykazano poprawę w konkretnych objawach choroby Cushinga w czasie 12 miesięcy. W przypadku większości objawów poprawę osiągnięto u ponad 50% chorych. Ustąpienie bawolego karku obserwowano u 51,4% chorych w grupie PAS 600 i 57,6% chorych w grupie PAS 900. Otluszczenie tułowia zmniejszyło się u 52,9% chorych w grupie PAS 600 i 57,6% w grupie PAS 900. Ustąpienie zaczerwienienia twarzy zaobserwowano u 40% chorych w grupie PAS 600 i 61,8% w grupie PAS 900.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**  
**Występowanie poprawy w objawach w czasie 12 miesięcy na podstawie badania Colao 2012**

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	n	Odsetek	N	IS
Colao 2012	PAS 600	Poprawa w objawach choroby - bawoli kark	18	51,4	35	b/d
Colao 2012	PAS 900	Poprawa w objawach choroby - bawoli kark	19	57,6	33	b/d
Colao 2012	PAS 600	Poprawa w objawach choroby - otluszczenie tułowia	18	52,9	34	b/d

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	n	Odsetek	N	IS
Colao 2012	PAS 900	Poprawa w objawach choroby - otluszczenie tułowia	19	57,6	33	b/d
Colao 2012	PAS 600	Poprawa w objawach choroby - zaczerwienienie twarzy	14	40,0	35	b/d
Colao 2012	PAS 900	Poprawa w objawach choroby - zaczerwienienie twarzy	21	61,8	34	b/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Colao 2012

## 4.6. Masa ciała

W badaniu Colao 2012 zamieszczono również informację o średniej zmianie masy ciała chorych. W czasie 12 miesięcy zaobserwowano zmniejszenie masy ciała o średnio 6,7%. Zmiana ta była statystycznie istotna względem wartości początkowej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 17.**

**Zmiana masy ciała w czasie 12 miesięcy na podstawie badania Colao 2012**

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	Wartość początkowa	Zmiana	95% CI	N	p	IS
Colao 2012	PAS	Zmiana masy ciała [kg]	81,3 (18,08)	-6,7	-8,0; -5,4	79	<0,001	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania Colao 2012

## 4.7. Parametry laboratoryjne

W badaniu Colao 2012 oceniano zmianę poziomu cholesterolu LDL (ang. *low density lipoproteins* – lipoproteina niskiej gęstości), trójglicerydów i ciśnienia. Zaobserwowano zmniejszenie wszystkich parametrów w czasie 12 miesięcy. Zmiany w poziomie cholesterolu LDL, ciśnienia rozkurczowego i skurczowego były istotne statystycznie i wynosiły odpowiednio -0,4 mmol/L, -3,7 mm Hg, -6,1 mm Hg. Dla wszystkich parametrów (LDL, ciśnienie rozkurczowe i skurczowe), oprócz jednego -

zmiany poziomu trójglicerydów - zmiany były statystycznie istotne względem wartości początkowych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 18.**

**Zmiana parametrów laboratoryjnych w czasie 12 miesięcy na podstawie badania Colao 2012**

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	Wartość początkowa (SD)	Zmiana	95% CI	N	p	IS
Colao 2012	PAS	Zmiana poziomu cholesterolu LDL [mmol/L]	3,49 (0,90)	-0,4	-0,6 -0,2	79	0,0005	TAK
Colao 2012	PAS	Zmiana poziomu trójglicerydów [mmol/L]	1,75 (0,88)	-0,2	-0,3; 0,0	79	b/d	NIE
Colao 2012	PAS	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi [mm Hg]	86,04 (9,84)	-3,7	-6,2; -1,2	78	0,03	TAK
Colao 2012	PAS	Zmiana skurczowego ciśnienia krwi [mm Hg]	132,9 (12,51)	-6,1	-9,8; -2,4	78	0,03	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania Colao 2012

## 4.8. Objętość guza

W badaniu Colao 2012 zaobserwowano zmniejszenie objętości guza w obu grupach. U chorych otrzymujących PAS 600 zmiana wyniosła średnio -9,1%, natomiast w grupie PAS 900 -43,8% w czasie 12 miesięcy. Jedynie w przypadku PAS 900 zmiana ta była statystycznie istotna względem wartości początkowej.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**

**Zmiana w objętości guza w czasie 12 miesięcy na podstawie badania Colao 2012**

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	Wartość początkowa	Zmiana	95% CI	N	IS
Colao 2012	PAS 600	Zmiana w	0,24 cm <sup>3</sup>	-9,1	-46,3; 28,0	36	NIE



Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	Wartość początkowa	Zmiana	95% CI	N	IS
	PAS 900	objętości guza [%]	0,20 cm <sup>3</sup>	-43,8	-68,4; -19,2	39	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Colao 2012*

## 5. Podsumowanie oceny skuteczności

Dane dotyczące skuteczności pasyreotydu w dawkach 600 µg i 900 µg i PAS ogółem zestawiono z dostępnymi danymi dotyczącymi skuteczności [REDACTED]

[REDACTED] Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy dla [REDACTED]

Ocena skuteczności została wykonana w oparciu o analizę następujących punktów końcowych:

- zgony w czasie 12 miesięcy w badaniach *Colao 2012*, [REDACTED]
- zmiana jakości życia w czasie 12 miesięcy w badaniu *Colao 2012*;
- odpowiedź na leczenie w czasie 6 miesięcy w badaniu *Colao 2012*:
  - normalizacja poziomu wolnego kortyzolu w moczu bez podwyższenia dawki leku;
  - redukcja poziomu wolnego kortyzolu w moczu o co najmniej 50%
- odpowiedź na leczenie w czasie 12 miesięcy w badaniach *Colao 2012*, [REDACTED]
  - normalizacja poziomu wolnego kortyzolu w moczu niezależnie od dostosowania dawki badaniu *Colao 2012*;
  - [REDACTED] remisja w badaniach [REDACTED]
    - częściowa kontrola hiperkortyzolemii w badaniu *Colao 2012*;
    - brak kontroli hiperkortyzolemii po 12 miesiącach wśród chorych z hiperkortyzolemią w 1. i 2. miesiącu w badaniu *Colao 2012*;
    - utrzymanie prawidłowego poziomu wolnego kortyzolu w moczu pomiędzy 6.-12. miesiącem w badaniu *Colao 2012*;

- poziom hormonów w czasie 12 miesięcy w badaniach *Colao 2012*, [REDACTED]
  - poziom wolnego kortyzolu w moczu (UFC) w badaniu *Colao 2012* i [REDACTED]
  - zmiana porannego stężenia kortyzolu w osoczu, zmiana późnowieczornego stężenia kortyzolu w ślinie, zmiana poziomu wolnego kortyzolu w moczu w czasie 12 miesięcy w badaniu *Colao 2012*;
  - zmiana stężenia kortykotropiny w surowicy w badaniu *Colao 2012*;
- ocena poprawy w nasileniu objawów (bawoli kark, otluszczenie tułowia, zaczerwienienie twarzy) w czasie 12 miesięcy w badaniu *Colao 2012*;
- zmiana masy ciała w czasie 12 miesięcy w badaniu *Colao 2012*;
- zmiana parametrów laboratoryjnych (poziom cholesterolu LDL, trójglicerydów, ciśnienia skurczowego i rozkurczowego) w czasie 12 miesięcy w badaniu *Colao 2012*;
- zmiana w objętości guza w czasie 12 miesięcy w badaniu *Colao 2012*.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania pasyreotydu, [REDACTED] oceniono według zaleceń GRADE [4].

Jedyne badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie – *Colao 2012* – oceniono na 3 punkty (na 5 możliwych) w skali Jadad. Badanie to ocenia działanie pasyreotydu podawanego w dwóch dawkach, brak jest w nim grupy kontrolnej. Nie istnieje obecnie zarejestrowane leczenie farmakologiczne dla chorych na chorobę Cushinga, co niemożliwia zastosowanie jako leczenia porównawczego terapii aktywnej. Autorzy badania uznali, że przeprowadzenie badania kontrolnego z placebo wśród chorych na chorobę Cushinga jest nieetyczne. Większości wyników nie przedstawiono w populacji ITT. Jakość danych z badania *Colao 2012* oceniono jako średnią. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Waga występowania zgonów, zmiany jakości życia została określona jako krytyczna; waga pozostałych punktów końcowych oceniono jako wysoką.

Zgony nie wystąpiły wśród chorych przyjmujących pasyreotyd a także wśród chorych poddanych [REDACTED]. Jedynie wśród chorych poddanych [REDACTED] zarejestrowano zgony, jednak ich częstość nie przekraczała 2,6%. Zmiana jakości życia względem wartości początkowej w wyniku leczenia [REDACTED] w badaniu *Colao 2012* została określona jako statystycznie istotna i wynosiła 11,1 punktu. Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie były różnie definiowane w badaniach oceniających [REDACTED] i PAS. Remisję w wyniku [REDACTED] osiągnęło od 27,5% do 61,5% chorych w poszczególnych badaniach. W wyniku terapii pasyreotydem osiągnięto normalizację poziomu wolnego kortyzolu w moczu u 13% (PAS 600) i 25% (PAS 900) chorych.

Istotną statystycznie różnicę w poziomie kortyzolu zaobserwowano zarówno po terapii PAS (dla poszczególnych dawek, brak danych ogólnie dla PAS) jak i [REDACTED]. Średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu kształtowało się na podobnym poziomie w badaniach oceniających PAS i [REDACTED].

Pozostałe dane pozwalają stwierdzić, że pasyreotyd [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W wyniku terapii PAS istotnie statystycznie względem wartości początkowej zmieniło się również poranne stężenie kortyzolu oraz UFC (w grupie PAS 600 i 900) jak również stężenie ACTH, masa ciała, poziom cholesterolu LDL, rozkurczowe i skurczowe ciśnienie krwi. Istotną statystycznie różnicę w objętości guza względem wartości początkowej zaobserwowano w grupie PAS 900.

## 6. Ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo szeroko przedstawiono w badaniu *Colao 2012* oraz zamieszczono informację w badaniu [REDACTED]

[REDACTED] W badaniu *Colao 2012* chorych obserwowano w czasie 12 miesięcy, natomiast w badaniu [REDACTED] okres obserwacji był dłuższy, jednak przyjęto, że informacja o braku działań niepożądanych w całym okresie trwania badania odnosiła się również do krótszego okresu obserwacji – 12 miesięcy.

**Tabela 20.**

**Zestawienie częstości występowania działań niepożądanych w czasie 12 miesięcy na podstawie badania [REDACTED]**

Punkt końcowy	Interwencja	n	%	N
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W badaniu *Colao 2012* ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 40 chorych (24,7%).

Grypa wystąpiła u 14 (8,6%) chorych. Nie obserwowano przypadków 3. lub 4. stopnia nasilenia.

W czasie 12 miesięcy zaobserwowano również 13 (8%) zdarzeń niepożądanych związanych z hiperkortyzolemią oraz 2 (1,2%) ciężkie zdarzenia niepożądane związane z hiperkortyzolemią.

Wśród zaburzeń metabolizmu i odżywiania najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane związane z epizodami hiperglikemii (72,8%), u 45,7% pacjentów rozpoczęto terapię nowym lekiem przeciwcukrzycowym. Wśród pozostałych zaburzeń metabolizmu i odżywiania wystąpiły również: cukrzyca typu 2. (9,3%), hipercholesterolemia (9,9%), hipoglikemia (9,3%), podniesienie poziomu glikolizowanej hemoglobiny (11,1%), poziom glikolizowanej hemoglobiny przekraczający 6,5% u chorych bez cukrzycy w momencie włączenia do badania (47,7% chorych bez cukrzycy w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu),

zmniejszenie łaknienia (9,9%). U 9 chorych (5,6%) zaobserwowano również ciężkie zdarzenia niepożądane związane z metabolizmem glukozy (cukrzyca, hiperglikemia). Większość zaburzeń metabolizmu i odżywiania była w 1. lub 2. stopniu nasilenia.

Wśród zaburzeń psychicznych obserwowano niepokój (8,6%) i bezsenność (8,6%); nie wystąpiły zaburzenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Wśród zaburzeń układu nerwowego ból głowy wystąpił u 28,4% chorych. Ból głowy w 3 lub 4 stopniu nasilenia obserwowano u 3 chorych. Dwóch chorych utraciło przytomność, natomiast nie odnotowano u nich zmian w elektrokardiogramie.

Nowo zdiagnozowane wydłużenie odcinka QT o więcej niż 480 ms wykazano u 3 chorych, natomiast u jednego ciężkie zdarzenia niepożądane związane z wydłużeniem odcinka QT. Nie wystąpiły zaburzenia rytmu w co najmniej 2. stopniu nasilenia.

Zapalenie nosogardzieli zaobserwowano u 21 chorych (13%). Żaden z przypadków nie był w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Wśród zaburzeń żołądkowo-jelitowych obserwowano biegunkę (58%), nudności (51,9%), ból brzucha (24,1%) i ból nadbrzusza (9,9%). Przypadki w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły u pojedynczych chorych.

Kamicę żółciową zdiagnozowano u 30,2%, natomiast kamicę żółciową wymagającą leczenia lub hospitalizacji u 4 chorych (2,5%). Obecność błotka żółciowego zaobserwowano u 9 chorych (6,6% chorych, którzy mieli prawidłowy obraz pęcherzyka żółciowego w momencie włączenia do badania), natomiast obecność kamieni żółciowych w pęcherzyku żółciowym u 27 chorych (19,7% chorych, którzy mieli prawidłowy obraz pęcherzyka w momencie włączenia do badania). Cholecystektomię wykonano u 6 chorych (4,4% chorych, którzy mieli prawidłowy obraz pęcherzyka żółciowego w momencie włączenia do badania).

Łysienie wystąpiło u 20 chorych (12,3%); nie zaobserwowano zdarzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Wśród zaburzeń mięśniowo-szkieletowych, tkanki łącznej i kości odnotowano wystąpienie mialgii u 14 chorych (8,6%). Jeden przypadek wystąpił w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Wśród zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania zaobserwowano występowanie osłabienia u 11,1% chorych, zmęczenia u 19,1% chorych, obrzęku obwodowego u 10,5% chorych. Trzy przypadki zmęczenia i cztery przypadki osłabienia wystąpiły w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Łagodne, krótkotrwałe podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych (stopnia 1. lub poniżej trzykrotności górnej granicy normy) wystąpiło u 29% chorych. Podniesienie poziomu AIAT (aminotransferaza alaninowa) i GGT (gamma-glutamylotranspeptydaza) wystąpiło u 10,5% chorych. Nie zaobserwowano podwyższenia poziomu AIAT lub AspAT (aminotransferaza asparaganinowa) trzykrotnie ponad górną granicę normy przy jednoczesnym podwyższeniu poziomu bilirubiny oraz kwasicy ketonowej lub hiperosmolarnej hiperglikemii.

Szczegółowe zestawienie zdarzeń niepożądanych zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**  
**Zestawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 12 miesięcy na podstawie badania *Colao 2012\****

Zdarzenia niepożądane	PAS 600 N=82				PAS 900 N=80				PAS N=162			
	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%
Ciężkie zdarzenia niepożądane	b/d								40	24,7		
<b>Infekcje i infestacje</b>												
Grypa	0	0,0	9	11,0	0	0,0	5	6,3	0	0,0	14	8,6
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>												
Zdarzenia niepożądane związane z hiperkortyzolemią	b/d								13	8,0		
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z hiperkortyzolemią	b/d								2	1,2		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>												
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z metabolizmem glukozy (cukrzyca, hiperglikemia)	b/d								9	5,6		
Cukrzyca	6	7,3	13	15,9	6	7,5	16	20,0	12	7,4	29	17,9
Cukrzyca typu 2.	4	4,9	10	12,2	3	3,8	5	6,3	7	4,3	15	9,3
Hipercholesterolemia	0	0,0	7	8,5	0	0,0	9	11,3	0	0,0	16	9,9
Hiperglikemia	8	9,8	31	37,8	13	16,3	34	42,5	21	13,0	65	40,1

Zdarzenia niepożądane	PAS 600 N=82				PAS 900 N=80				PAS N=162			
	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%
Hipoglikemia	3	3,7	12	14,6	0	0,0	3	3,8	3	1,9	15	9,3
Podniesienie poziomu glikolizowanej hemoglobiny	1	1,2	10	12,2	0	0,0	8	10,0	1	0,6	18	11,1
Poziom glikolizowanej hemoglobiny przekraczający 6,5% u chorych bez cukrzycy w momencie włączenia do badania	b/d										51	47,7**
Rozpoczęcie nowej terapii przeciwcukrzycowej	b/d										74	45,7
Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią	b/d										118	72,8
Zmniejszenie łaknienia	0	0,0	7	8,5	0	0,0	9	11,3	0	0,0	16	9,9
<b>Zaburzenia psychiczne</b>												
Niepokój	0	0,0	5	6,1	0	0,0	9	11,3	0	0,0	14	8,6
Bezsenność	0	0,0	3	3,7	0	0,0	11	13,8	0	0,0	14	8,6
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>												
Ból głowy	1	1,2	23	28,0	2	2,5	23	28,8	3	1,9	46	28,4
Utrata przytomności bez odnotowanych zmian w elektrokardiogramie	b/d										2	1,2



Zdarzenia niepożądane	PAS 600 N=82				PAS 900 N=80				PAS N=162			
	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%
<b>Zaburzenia serca</b>												
Nowo zdiagnozowane wydłużenie odcinka QT o więcej niż 480 ms	b/d									3	1,9	
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z wydłużeniem odcinka QT	b/d									1	0,6	
Zaburzenia rytmu serca o co najmniej 2. stopnie nasilenia	b/d	0	0,0	b/d	0	0,0	b/d	0	0,0	0	0,0	
<b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b>												
Zapalenie nosogardzieli	0	0,0	10	12,2	0	0,0	11	13,8	0	0,0	21	13,0
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>												
Biegunka	3	3,7	48	58,5	2	2,5	46	57,5	5	3,1	94	58,0
Nudności	1	1,2	38	46,3	3	3,8	46	57,5	4	2,5	84	51,9
Ból brzucha	1	1,2	19	23,2	2	2,5	20	25,0	3	1,9	39	24,1
Ból nadbrzusza	0	0,0	10	12,2	0	0,0	6	7,5	0	0,0	16	9,9
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>												
Kamica żółciowa	1	1,2	25	30,5	1	1,3	24	30,0	2	1,2	49	30,2
Obecność błotka żółciowego w pęcherzyku żółciowym (u chorych, którzy mieli prawidłowy obraz pęcherzyka w momencie włączenia do	b/d									9	6,6***	

Zdarzenia niepożądane	PAS 600 N=82				PAS 900 N=80				PAS N=162			
	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%
badania)												
Obecność kamieni żółciowych w pęcherzyku żółciowym (u chorych, którzy mieli prawidłowy obraz pęcherzyka w momencie włączenia do badania)					b/d						27	19,7***
Cholecystektomia (u chorych, którzy mieli prawidłowy obraz pęcherzyka żółciowego w momencie włączenia do badania)					b/d						6	4,4***
Kamica żółciowa wymagająca leczenia lub hospitalizacji					b/d						4	2,5
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>												
Łysienie	0	0,0	10	12,2	0	0,0	10	12,5	0	0,0	20	12,3
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</b>												
Mialgia	1	1,2	10	12,2	0	0,0	4	5,0	1	0,6	14	8,6
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>												
Oslabienie	2	2,4	13	15,9	2	2,5	5	6,3	4	2,5	18	11,1
Zmęczenie	1	1,2	12	14,6	2	2,5	19	23,8	3	1,9	31	19,1
Obrzęk obwodowy	0	0,0	9	11,0	0	0,0	8	10,0	0	0,0	17	10,5

Zdarzenia niepożądane	PAS 600 N=82				PAS 900 N=80				PAS N=162			
	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%	Stopień 3 lub 4	%	Wszystkie stopnie	%
<b>Badania diagnostyczne</b>												
Łagodne, krótkotrwałe podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych (stopnia 1. lub poniżej trzykrotności górnej granicy normy)	b/d										47	29,0
Podniesienie poziomu AIAT	1	1,2	11	13,4	3	3,8	6	7,5	4	2,5	17	10,5
Podniesienie poziomu GGT	4	4,9	10	12,2	2	2,5	7	8,8	6	3,7	17	10,5
Podwyższenie poziomu AIAT lub AspAT trzykrotnie ponad górną granicę normy przy jednoczesnym podwyższeniu poziomu bilirubiny	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Kwasica ketonowa lub hiperosmolarna hiperglikemia	b/d										0	0,0
<b>Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych</b>												
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem	b/d										26	16,0
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią	b/d										10	6,2

\* w publikacji w tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane które wystąpiły u co najmniej 10% chorych w jednej z grup, jak również zamieszczono pojedyncze informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych w tekście

\*\* N=107 (chorzy którzy nie mieli cukrzycy) w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu

\*\*\* N=137

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania Colao 2012

## 7. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa pasyreotydu w dawkach 600 µg i 900 µg zestawiono z dostępnymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa [REDACTED] Brak danych dotyczących profili bezpieczeństwa [REDACTED]

Bezpieczeństwo pasyreotydu w dawkach 600 µg i 900 µg zostało ocenione na podstawie badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego *Colao 2012*, natomiast bezpieczeństwo [REDACTED]

Kwalifikacji zdarzeń i działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Ocena bezpieczeństwa została wykonana w oparciu o analizę częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu *Colao 2012* w czasie 12 miesięcy i informacji, że w badaniu [REDACTED]

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa oceniono według zaleceń GRADE [4].

Jedyne badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepione – *Colao 2012* – oceniono na 3 punkty (na 5 możliwych) w skali Jadad. Badanie to ocenia działanie pasyreotydu podawanego w dwóch dawkach, bez grupy kontrolnej. Większości wyników nie przedstawiono dla populacji ITT. Jakość danych z badania *Colao 2012* oceniono jako średnią [REDACTED]

Waga występowania zdarzeń niepożądanych (w badaniu *Colao 2012*) i działań niepożądanych ([REDACTED]) została określona jako krytyczna; waga przerwania udziału w badaniu oceniono jako wysoką.

W badaniu *Colao 2012* szczegółowo przedstawiono zdarzenia niepożądane, które zaobserwowano. Ze względu na brak informacji dotyczącej potencjalnego związku występowania poszczególnych zaburzeń z działaniem leku, zostały one określone jako zdarzenia niepożądane. W publikacji zamieszczono jedynie informację, że działania niepożądane związane z pasyreotydem były w większości w 1. lub 2 stopniu nasilenia. [REDACTED]

[REDACTED] Jedyna uzyskana informacja z badania [REDACTED]  
[REDACTED]

W badaniu *Colao 2012* najczęściej obserwowano zaburzenia metabolizmu i odżywiania, takie jak hiperglikemia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe np. biegunka i nudności. Większość stanowiły zdarzenia w 1. i 2. stopniu nasilenia.

## 8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W wyniku przeszukiwania baz dodatkowych, na stronie FDA odnaleziono jeden dokument, w którym zawarto informację dotyczącą bezpieczeństwa stosowania pasyreotydu wśród chorych na chorobę Cushinga. W dokumencie tym zawarto informację, że lek Signifor® może doprowadzić do obniżenia poziomu kortyzolu we krwi (hipokortyzolemii), które objawia się występowaniem: osłabienia, zmęczenia, obniżenia łaknienia, nudności, wymiotów, obniżonym ciśnieniem, obniżonym poziomem sodu lub obniżonym poziomem cukru we krwi. Substancja ta może również spowodować podwyższenie poziomu cukru we krwi (hiperglikemię), co objawia się poprzez występowanie: nadmiernego pragnienia, dużej ilości oddawanego moczu, wzmożonego łaknienia wraz z utratą wagi i uczucia zmęczenia [13].

Oprócz wymienionych powyżej do ciężkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić w czasie stosowania pasyreotydu, należy zaliczyć: bradykardię, wydłużenie odstępu QT, zaburzenia parametrów wątrobowych, kamicę żółciową. Innymi odnotowanymi często działaniami niepożądanymi dla pasyreotydu są: biegunka, nudności, wysoki poziom cukru we krwi, ból głowy, ból brzucha, zmęczenie, cukrzyca, stany w miejscu podania, przeziębienie, łysienie, osłabienie i zatrzymanie

płynów [13]. Działania te pokrywają się z informacjami zawartymi w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Signifor®*, która została przedstawiona w *Analizie Problemu Decyzyjnego* [3].

## 9. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

- [REDACTED]
  - [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pasyreotydem dorosłych chorych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

Dane dotyczące skuteczności pasyreotydu w dawkach 600 µg i 900 µg zestawiono z dostępnymi danymi dotyczącymi skuteczności [REDACTED]. Nie odnaleziono badań oceniających [REDACTED] spełniających kryteria włączenia do analizy.

Zgony nie wystąpiły wśród chorych przyjmujących pasyreotyd a także wśród chorych poddanych [REDACTED]. Jedynie wśród chorych poddanych [REDACTED]

zarejestrowano zgony, jednak ich częstość nie przekraczała 2,6%. Zmiana jakości życia względem wartości początkowej w wyniku leczenia PAS w badaniu *Colao 2012* została określona jako statystycznie istotna i wynosiła 11,1 punktu. Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie były różnie definiowane w badaniach [REDACTED]. Remisję w wyniku [REDACTED] osiągnęło od 27,5% do 61,5% chorych w poszczególnych badaniach. W wyniku terapii pasyreotydem osiągnięto normalizację poziomu wolnego kortyzolu w moczu u 13% (PAS 600) i 25% (PAS 900) chorych.

Istotną statystycznie różnicę w poziomie kortyzolu zaobserwowano zarówno po terapii PAS (dla poszczególnych dawek, brak danych ogólnie dla PAS) jak i [REDACTED]. Średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu [REDACTED] [REDACTED] w badaniach oceniających PAS i [REDACTED].

Pozostałe dane pozwalają stwierdzić, że pasyreotyd jest skuteczny w leczeniu choroby Cushinga, jednak [REDACTED] [REDACTED].

W wyniku terapii PAS istotnie statystycznie względem wartości początkowej zmieniło się również poranne stężenie kortyzolu oraz UFC (w grupie PAS 600 i 900) jak również stężenie ACTH, masa ciała, poziom cholesterolu LDL, rozkurczowe i skurczowe ciśnienie krwi. Istotną statystycznie różnicę w objętości guza względem wartości początkowej zaobserwowano w grupie PAS 900. Istotne statystycznie zmiany względem wartości początkowych tych parametrów świadczą o skuteczności pasyreotydu.

W wyniku terapii pasyreotydem najczęściej obserwowano zaburzenia metabolizmu i odżywiania, takie jak hiperglikemia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe np. biegunka i nudności. Większość stanowiły zdarzenia w 1. i 2. stopniu nasilenia. [REDACTED] [REDACTED].

określa, że w leczenie nie powodowało działań niepożądanych. Ze względu na brak szczegółowych informacji [REDACTED] [REDACTED].





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 12. Załączniki

### 12.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 22

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla pasyreotydu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
An Open-label, Multi-center, Expanded Access Study of Pasireotide s.c. in Patients With Cushing's Disease (MACS1599)	NCT01582061	Badanie w fazie rekrutacji	Novartis Pharmaceuticals	Badanie jednoramienne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu podawanego podskórnie chorych na chorobę Cushinga	Sierpień 2012	Styczeń 2014
Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Pasireotide in Patients With Cushing's Disease	NCT00171951	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Novartis Pharmaceuticals	Badanie jednoramienne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu podawanego podskórnie chorych na chorobę Cushinga	Sierpień 2004	Maj 2013

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Safety and Efficacy of Different Dose Levels of Pasireotide in Patients With de Novo, Persistent or Recurrent Cushing's Disease	NCT00434148	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Novartis Pharmaceuticals	Badanie jednoramienne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu podawanego podskórnie chorych na chorobę Cushinga	Grudzień 2006	Czerwiec 2013

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 13.12.2012r.

## 12.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

### 12.2.1. Pierwszy etap przeglądu

Tabela 23.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2012 r.

Tabela 24.

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]







**Tabela 26.**

**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 17.04.2012 r.

### 12.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 27.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	Pasireotide AND Cushing	0
	████████████████████	0
	████████████████████	3
	████████████████████	0
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	pasireotide	168
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	pasireotide	9
<b>National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	pasireotide	52
<b>Current Controlled Trials Register</b> <a href="http://www.controlled-trials.com/">http://www.controlled-trials.com/</a>	pasireotide	0
<b>WHO</b> (World Health Organization) <a href="http://www.who.int">www.who.int</a>	pasireotide	5
<b>URPL*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	pasyreotyd	0

\*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania 01.07.2013 r.

## 12.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

<i>Feelders 2012 [14]</i>
<b>METODYKA</b>
<p><b>Przeгляд systematyczny</b></p> <p><b>Kryteria Cook'a (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak;</li> <li>2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak;</li> <li>3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak;</li> <li>4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Nie;</li> <li>5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak.</li> </ol> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IB;</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania):</b> Medline, EMBASE, Science Citation Index (publikacje opublikowane w latach 2000-2012);</p> <p><b>Liczba publikacji włączonych:</b> nie opisano dokładnie publikacji włączonych i ich oceny krytycznej;</p> <p><b>Sponsor:</b> Novartis.</p>
<b>CEL PRZEGLĄDU</b>
<p>Celem przeglądu było odnalezienie publikacji, na podstawie których można byłoby określić epidemiologię choroby Cushinga, czas do rozpoznania, śmiertelność, częstość występowania chorób współistniejących podczas diagnozy, odwracalność chorób współistniejących po leczeniu (w szczególności po remisji choroby), wyniki leczenia i występowanie powikłań obecnych metod leczenia choroby Cushinga oraz jakość życia chorych związaną z chorobą Cushinga i stosowanymi interwencjami.</p>
<b>POPULACJA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z chorobą Cushinga</li> </ul>
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zachorowalność i zapadalność na chorobę Cushinga;</li> <li>• czas do diagnozy choroby Cushinga;</li> <li>• śmiertelność;</li> <li>• częstość występowania chorób współistniejących;</li> <li>• odwracalność chorób współistniejących po leczeniu (w szczególności po remisji choroby);</li> <li>• profil bezpieczeństwa;</li> <li>• wyniki leczenia i występowanie powikłań obecnych metod leczenia choroby Cushinga;</li> <li>• jakość życia chorych;</li> <li>• efektywność kosztowa dostępnego leczenia choroby Cushinga.</li> </ul>
<b>WNIOSKI AUTORÓW</b>
<p>Na podstawie odnalezionego badania III fazy ustalono, że pasyreotyd istotnie statystycznie obniżył poziom kortyzolu wśród chorych na chorobę Cushinga.</p>

## 12.5. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Colao 2012 [11]		
METODYKA		
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> niepełny (dane z suplementu); randomizowano na podstawie wygenerowanego numeru, przypisanie leku wykonywano za pomocą systemu IVRS; nie podano informacji o metodzie generowania numerów na podstawie, których wykonywano randomizację</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> nie</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> 52% chorych nie ukończyło 12 miesięcy badania, brak informacji o powódzie nieukończenia badania; z powodu zdarzeń niepożądanych 26 chorych (16%) przerwało udział w badaniu, natomiast z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią 10 chorych (6,2%).</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> nie</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> klasyfikacja nie uwzględnia badania eksperymentalnego bez grupy kontrolnej (w badaniu przedstawiono dwie grupy, w których stosowano PAS 600 µg lub PAS 900 µg, jednak wyników między grupami nie porównywano, zatem uznano, że badanie to jest bez grupy kontrolnej. W badaniu przedstawiono skumulowane wyniki dla obu tych dawek, a zaprezentowanie wyników oddzielnie dla poszczególnych dawek stanowiło jedynie dodatkową informację);</p> <p><b>Sponsor:</b> Novartis Pharma</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 miesięcy, następnie możliwość przejścia do otwartej fazy badania; mediana czasu trwania terapii wyniosła 10,8 miesięcy (zakres: 0,03-37,8)</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> nie dotyczy (brak grupy kontrolnej, nie porównywano dawek pasyreotydu, celem badania było wykazaniu skuteczności i bezpieczeństwa leku bez względu na dawkę)</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy (wiek co najmniej 18 lat);</li> <li>utrzymująca się lub nawracająca choroba Cushinga (zdiagnozowana na podstawie: średniego poziomu wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu przekraczającego co najmniej 1,5 razy górną granicę normy, średnia liczona z 4 24-godzinnych próbek pobranych w czasie 2 tygodni; porannego poziomu kortykotropiny w osoczu 5 ng/l [1,1 nmol/l] lub więcej; danych potwierdzających przysadkowe pochodzenie syndromu Cushinga) lub nowozdiagnozowana choroba Cushinga u chorych, u których wykonanie zabiegu operacyjnego nie jest możliwe.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>radioterapia przysadki w czasie 10 lat przed włączeniem do badania;</li> <li>ucisk skrzyżowania nerwów wzrokowych powodujący zaburzenia pola widzenia;</li> <li>objawowa kamica żółciowa;</li> <li>poziom hemoglobiny glikowanej powyżej 8%.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana 1. (PAS 600 µg)	Grupa badana 2. (PAS 900 µg)

<b>Colao 2012 [11]</b>			
<b>Liczba chorych</b>		82	80
<b>Liczba mężczyzn (%)</b>		20 (24,4)	16 (20,0)
<b>Średni wiek (zakres) [lata]</b>		41 (18-67)	40 (19-71)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Biała</b>	65 (79,3)	62 (77,5)
	<b>Czarna</b>	2 (2,4)	1 (1,3)
	<b>Azjaci</b>	10 (12,2)	10 (12,5)
	<b>Rdzeni Amerykanie</b>	2 (2,4)	2 (2,5)
	<b>Inna</b>	3 (3,7)	4 (5,0)
	<b>Brak danych</b>	0 (0)	1 (1,3)
<b>Czas od diagnozy, średnia (zakres) [miesiące]</b>		53,4 (0,1-341,8)	54,7 (0,1-372,1)
<b>Wcześniejsza terapia, n (%)</b>	<b>Operacja</b>	64 (78,0)	64 (80,0)
	<b>Farmakoterapia</b>	36 (43,9)	42 (52,5)
	<b>Radioterapia przysadki</b>	3 (3,7)	4 (5,0)
<b>Poziom wolnego kortyzolu w moczu, średnia (mediana) [nmol/24h], n<sub>1</sub>=77, n<sub>2</sub>=76</b>		1156 (730)	782 (487)
<b>Stopień ciężkości hiperkortyzolemii, n (%)</b>	<b>Łagodny</b>	12 (14,6)	14 (17,5)
	<b>Umiarkowany</b>	26 (31,7)	40 (50,0)
	<b>Ciężki</b>	28 (34,1)	13 (16,3)
	<b>Bardzo ciężki</b>	11 (13,4)	9 (11,3)
	<b>Brak danych</b>	5 (6,1)	4 (5,0)
<b>Ukończone miesiące badania, n (%)</b>	<b>3</b>	68 (82,9)	65 (81,3)
	<b>6</b>	54 (65,9)	53 (66,3)
	<b>12</b>	39 (47,6)	39 (48,8)

<b>Colao 2012 [11]</b>
<p style="text-align: center;"><b>INTERWENCJA</b></p> <p><b>Interwencja badana 1.:</b> pasyreotyd 600 µg (PAS 600) podawany podskórnie dwa razy na dobę</p> <p><b>Interwencja badana 2.:</b> pasyreotyd 900 µg (PAS 900) podawany podskórnie dwa razy na dobę</p> <p>Chorzy z poziomem wolnego kortyzolu w moczu nie przekraczającym dwukrotności górnej granicy normy i nie przekraczający wartości początkowej do 3 miesiąca otrzymywali dalej przydzieloną dawkę do miesiąca 6. Pozostałym chorym ujawniano przypisaną dawkę i podwyższano o 300 µg dwa razy na dobę (maksymalnie 1200 µg dwa razy na dobę). Po 6. miesiącu chorzy rozpoczynali niezaślepioną fazę badania aż do 12. miesiąca. W przypadku podwyższonego poziomu wolnego kortyzolu w moczu dawka leku była zwiększana w dowolnym momencie o 300 µg dwa razy dziennie (do 1200 µg dwa razy dziennie).</p> <p>Jeśli dawka musiała być dopasowana ze względu na działania niepożądane można było ją obniżyć stopniowo o 300 µg dwa razy na dobę w czasie 12 miesięcy trwania badania. Po 12 miesiącach chorzy mogli kontynuować udział w badaniu w fazie niezaślepionej.</p> <p>Chorzy przyjmujący terapię na chorobę Cushinga, byli zobowiązani do przerywania terapii w następującym okresie przed włączeniem do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ketokonazol, metyrapon – 1 tydzień;</li><li>• bromokryptyna, kabergolina – 4 tygodnie;</li><li>• rosiglitazon – 1 tydzień;</li><li>• okreotyd o przedłużonym działaniu i lanreotyd <i>Autogel</i> – 8 tygodni;</li><li>• okreotyd o natychmiastowym uwalnianiu – 1 tydzień;</li></ul> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> brak.</p>
<p style="text-align: center;"><b>PUNKTY KOŃCOWE</b></p> <p>Punkty końcowe przedstawione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zgony;</li><li>• jakość życia;</li><li>• odpowiedź na leczenie;</li><li>• poziom hormonów – kortyzolu, ACTH;</li><li>• nasilenie objawów;</li><li>• masa ciała;</li><li>• parametry laboratoryjne;</li><li>• objętość guza;</li><li>• bezpieczeństwo.</li></ul> <p>Punkty końcowe nie przedstawione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• wynik UFC dla subpopulacji chorych, u których nie podwyższono dawki leku – brak informacji ilu chorych podwyższono dawkę w czasie 6 miesięcy.</li></ul>













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







Signifor® (pasyreotyd) w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem – analiza kliniczna

---



## 12.6. Skale oceny jakości badań

**Tabela 28.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

Źródło: opracowanie własne na podstawie [6]

**Tabela 29.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

Źródło: opracowanie własne na podstawie [8]

### Tabela 30.

### Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

#### SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

#### Dobór próby

##### 1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ (proszę wypisać) w danej społeczności \*
- w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ w danej społeczności \*
- określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- nie określono metody doboru kohorty

##### 2) Dobór kohorty bez narażenia

- z tej samej co narażona kohorta \*
- z innego środowiska (z innej populacji)
- nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

##### 3) Stwierdzenie narażenia

- dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) \*
- ustrukturyzowany wywiad \*
- raportowane przez chorego w formie pisemnej
- nie określono

##### 4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- tak \*
- nie

#### Porównywalność

##### 1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- w badaniu uwzględniono \_\_\_\_\_ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) \*
- w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) \*

#### Punkt końcowy

##### 1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- niezależna ocena z zaślepieniem \*
- odwołanie do dokumentacji \*
- raportowane przez chorego
- nie określono

##### 2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) \*
- nie

##### 3) Poprawność obserwacji kohort

- pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych \*

- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > \_\_\_\_ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych \*
- c) < \_\_\_\_% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
- d) nie określono

Źródło: opracowanie własne na podstawie [10]

**Tabela 31.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [4]

**Tabela 32.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT;
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy;
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> ;
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup> ;

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych;
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną;
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną;
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną;
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne);
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup> ;
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup> ;
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

**Tabela 33.**

**Szczegółowa ocena jakości badań stworzona przez analityków wykonujących raport**

■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			

■	■	■	■
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		

\*1 pkt. – tak, 0,5 pkt. – nie można jednoznacznie stwierdzić, gdyż np. opis jest niepełny, 0 pkt. – nie



[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]

Źródło: opracowanie własne





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 14. Spis rysunków

- Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I. etap.....24
- Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II. etap.....25

## 15. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
3. Głowacka A., Jasińska E., Poręba A., *Signifor<sup>®</sup> (pasyreotyd) w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych chorych u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem – analiza problemu decyzyjnego*, Warszawa 2013
4. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
5. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
6. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
7. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 14.06.2012)
8. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preeop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preeop.pdf) (data dostępu 04.06.2012r.)
9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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,  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf)  
(data dostępu 04.06.2012r.)

10. Wells GA, Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (data dostępu 04.06.2012r.)

**Publikacje włączone na podstawie pełnych tekstów:**

11. Colao A. Petersenn S. Newell-Price J. i in., *A 12-month phase 3 study of pasireotide in cushing's disease*, *New England Journal of Medicine* 2012, 366 (10): 914-924.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14. Feelders R.A., Pulgar S.J., Kempel A., *The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects*, *European Journal of Endocrinology* 2012, 167: 311–326.

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[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 text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of multiple paragraphs of blacked-out content]

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]