

**PASYREOTYD (SIGNIFOR®) W LECZENIU DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z AKROMEGALIĄ, U KTÓRYCH LECZENIE
CHIRURGICZNE NIE JEST MOŻLIWE LUB NIE
SPOWODOSPOWODOWAŁO WYLECZENIA I KTÓRZY NIE
UZYSKALI ODPOWIEDNIEJ KONTROLI NAD CHOROBA
PODCZAS LECZENIA INNYM ANALOGIEM SOMATOSTATYNY**

Wersja 2.00



[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]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP.....	12
1.1. Cel analizy klinicznej	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	12
2. PROBLEM ZDROWOTNY	13
3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	14
3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	14
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	14
3.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej	14
3.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	15
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	16
3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej	16
3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	17
3.4. Charakterystyka badań, ocena wiarygodności oraz ocena ryzyka błędu systematycznego	17
3.5. Ekstrakcja danych	18
3.6. Analiza statystyczna.....	18
3.7. Ocena siły dowodów naukowych.....	19
4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	20
4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	20
4.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych	22
4.2.1. Charakterystyka badań uwzględnionych w głównej części analizy klinicznej.....	22
4.2.2. Charakterystyka badań uwzględnionych w ramach analizy dodatkowych danych nt. skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu.....	26
4.2.3. Charakterystyka badań uwzględnionych na potrzeby poszerzonej analizy bezpieczeństwa	28
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	30
5.1. Wyniki analizy skuteczności dla porównania PAS vs SSA.....	30
5.1.1. Odpowiedź na leczenie wg definicji proponowanego PrL [DANE POUFNE].....	30
5.1.2. Kontrola biochemiczna.....	30
5.1.3. Poziom GH i IGF-1.....	31

5.1.4.	Redukcja wielkości guza	32
5.1.5.	Nasilenie objawów	33
5.1.6.	Jakość życia	33
5.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania PAS vs SSA	34
5.2.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem	34
5.2.2.	Wpływ na metabolizm glukozy	34
5.2.3.	Pozostałe szczegółowe zdarzenia niepożądane	37
5.3.	Wyniki z przedłużonej fazy badania PAOLA	38
5.3.1.	Skuteczność	38
5.3.2.	Bezpieczeństwo	39
6.	DODATKOWE DANE NT SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA PASYREOTYDU W OPARCIU O WYNIKI PRZEDŁUŻONEJ FAZY BADANIA COLAO 2014	40
7.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	43
7.1.	Alerty bezpieczeństwa	43
7.2.	Wyniki badania ACCESS	43
7.3.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności na podstawie ChPL	46
8.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	49
9.	WNIOSKI KOŃCOWE	50
10.	OGRANICZENIA	51
11.	DYSKUSJA	52
12.	BIBLIOGRAFIA	55
13.	SPIS TABEL	58
14.	SPIS RYSUNKÓW	60
ANEKS A.	61
A.1.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	61
A.2.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej	63
A.3.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej	70
A.3.1.	Szczegółowe wyniki badania PAOLA	70
A.4.	Badania kliniczne w toku	72
A.5.	Badania wykluczone z analizy klinicznej	73
ANEKS B.	FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ	74
A.6.	Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych oraz do opracowań wtórnych	74

A.7. Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	79
A.8. Skale stosowane w badaniach klinicznych	80

INDEKS SKRÓTÓW

AcroQoL	Kwestionariusz oceniający jakość życia u pacjentów z akromegalią (<i>Acromegaly Quality of Life Questionnaire</i>)
AE(s)	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
DA	Agonista dopaminy (<i>Dopamine Agonist</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FPG	Stężenie glukozy w osoczu na czczo (<i>Fasting Plasma Glucose</i>)
G	Ocena siły dowodów naukowych w skali GRADE (W – wysoka, Ś – średnia, N – niska)
GH	Hormon wzrostu (<i>Growth Hormone</i>)
HbA1c	Hemoglobina glikowana (<i>Glycated Hemoglobin</i>)
IGF-1	Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (<i>Insulin-like Growth Factor 1</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
IVRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowych (<i>Interactive Voice Response Systems</i>)
LAN	Lanreotyd
LAN ATG	Lanreotyd autogel
LLN	Dolna granica normy (<i>Lower Limit of Normal</i>)

MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention To Treat Analysis</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed to Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
OB	Okres obserwacji
OCT	Oktreotyd (<i>Octreotide</i>)
OCT LAR	Oktreotyd o powolnym uwalnianiu (<i>Octreotide Long Acting Release</i>)
OGTT	Doustny test tolerancji glukozy (<i>Oral Glucose Tolerance Test</i>)
p	Poziom istotności statystycznej
PAS	Pasyreotyd (<i>Pasireotide</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
r	Współczynnik korelacji
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)

PrL	Program lekowy
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SSA	Analog somatostatyny (<i>Somatostatin Analog</i>)
UNL	Górna granica normy (<i>Upper Normal Limit</i>)
USG	Ultrasonografia (<i>Ultrasonography</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu (Signifor®) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny – tj. oktreotydem o powolnym uwalnianiu (OCT LAR) w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem autogel (LAN ATG) w dawce 120 mg.

■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie w wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano kluczowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library) w celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo pasyreotydu w populacji docelowej. Selekcja odnalezionych prac dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1738 pozycji bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Na podstawie pełnych tekstów zakwalifikowano wstępnie 29 pozycji, natomiast kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniały 3 badania (13 pozycji bibliograficznych), w tym 1 próba kliniczna z randomizacją ukierunkowana na porównanie PAS w dawkach 40 mg i 60 mg względem SSA (OCT LAR, LAN ATG) oraz 2 badania nRCT, w tym jedno dedykowane ocenie bezpieczeństwa PAS oraz jedno będące przedłużoną fazą badania RCT, stanowiącą źródło dodatkowych danych nt. skuteczności i bezpieczeństwa PAS.

■ Wyniki analizy skuteczności

W porównaniu bezpośrednim stwierdzono, że zastosowanie pasyreotydu w dawce 40 mg lub w dawce 60 mg w porównaniu z SSA zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną, przyczynia się do redukcji wielkości guza oraz do zmniejszenia nasilenia bólu głowy.

W bezpośrednim porównaniu wykazano istotną statystycznie przewagę:

- PAS 40 mg nad SSA w odniesieniu do:

odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną (15% vs 0%, RR = 21,95 [1,31; 367,19], p = 0,0006),

odsetka pacjentów uzyskujących poziom GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ (35% vs 13%, RR = 2,67 [1,34; 5,34], p = 0,0024),

odsetka pacjentów uzyskujących normalizację IGF-1 (25% vs 0%, RR = 34,50 [2,11; 563,48], p = 0,0006),

zmiany poziomu IGF-1 względem wartości wyjściowych (MD = -20,8 [-31,98;-9,62]),
 odsetka pacjentów uzyskujących istotną klinicznie redukcję wielkości guza (18% vs 1%, RR = 12,55 [1,68; 93,83]),
 zmiany nasilenia bólu głowy: (MD = -0,70 [-1,15; -0,25]).

- **PAS 60 mg nad SSA w odniesieniu do:**

odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną (20% vs 0%, RR = 28,23 [1,71; 465,32], p <0,0001),
 odsetka pacjentów uzyskujących poziom GH < 2,5 µg/l (43% vs 13%, RR = 3,25 [1,67; 6,36], p = 0,0001),
 odsetka pacjentów uzyskujących poziom GH < 1 µg/l (19% vs 3%, RR = 6,28 [1,46; 26,97]),
 odsetka pacjentów uzyskujących normalizację IGF-1 (26% vs 0%, RR = 36,59 [2,25; 596,21], p <0,0001),
 zmiany poziomu GH względem wartości wyjściowych (MD = -47,70 [-69,36; -26,04]),
 zmiany poziomu IGF-1 względem wartości wyjściowych (MD = -31,40 [-42,28; -20,52]),
 odsetka pacjentów uzyskujących istotną klinicznie redukcję wielkości guza: PAS 40 vs SSA – 18% vs 1%, RR = 12,55 [1,68; 93,83],
 zmiany nasilenia bólu głowy (MD = -0,50 [-0,95; -0,05]).

W przedłużonej fazie badania trwającej 28 tyg. wykazano, iż skuteczność PAS 40 i PAS 60 uzyskana w części randomizowanej badania utrzymywała się w dłuższym okresie obserwacji. Zmiana leczenia z SSA (grupa kontrolna) na PAS pozwoliła uzyskać kontrolę biochemiczną u 20% chorych. Podobne rezultaty obserwowano w fazie przedłużonej innego badania, gdzie zastosowanie PAS po nieskutecznym leczeniu OCT skutkowało uzyskaniem kontroli biochemicznej u 17-21% pacjentów.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że pasyreotyd jest bezpieczną i stosunkowo dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną. W porównaniu bezpośrednim wykazano, iż ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem było wyższe u pacjentów stosujących PAS niż w grupie SSA, aczkolwiek tylko w grupie PAS 40 różnica między grupami była istotna statystycznie. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi PAS a SSA w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W grupie leczonej PAS istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej raportowano epizody hiperglikemii, wystąpienie cukrzycy oraz biegunkę. Wykazano, iż wczesne rozpoczęcie leczenia przeciwcukrzycowego wpływa na poprawę kontroli glikemii. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z przedłużonej fazy badania są zgodne z wynikami uzyskanymi w fazie RCT.

■ Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Podczas przeszukania stron internetowych wybranych agencji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa dotyczących PAS. Wyniki pracy dedykowanej ocenie bezpieczeństwa PAS są spójne z wynikami uzyskanymi w głównej części analizy klinicznej. Zdarzenia niepożądane odnotowano u wszystkich leczonych, tym niemniej zdarzenia o stopniu nasilenia ≥ 3 lub ciężkie i prowadzące do utraty z badania występowały rzadko. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami były epizody hiperglikemii, przy czym miały one charakter łagodny do umiarkowanego i były skutecznie kontrolowane podstawowymi lekami przeciwcukrzycowymi.

■ Wnioski końcowe

Pasyreotyd stosowany w populacji pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, jest skuteczną opcją terapeutyczną, która przyczynia się do uzyskania, uzyskania odpowiedzi na leczenie wg definicji proponowanego PrL, kontroli biochemicznej, jak również zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących prawidłowy poziom GH, normalizację IGF-1 oraz redukcję wielkości guza. Pasyreotyd stosowany w leczeniu akromegalii jest stosunkowo dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu (Signifor®) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, tj. oktreotydem o powolnym uwalnianiu (OCT LAR) w dawce ≥ 30 mg, lub lanreotydem autogel (LAN ATG) w dawce 120 mg, które stosowano co 28 dni.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2]

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Analiza kliniczna przeprowadzona została zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe), zdefiniowanym na etapie analizy problemu decyzyjnego (Tabela 1).

Tabela 1.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej-schemat PICO

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, tj. oktreotydem LAR w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem ATG w dawce 120 mg, stosowanych co 28 dni.
Oceniana interwencja	Pasyreotyd podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 40 mg lub 60 mg co 28 dni.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Oktreotyd LAR w dawce 30 mg, podawany domięśniowo co 28 dni, • Lanreotyd ATG w dawce 120 mg, podawany domięśniowo co 28 dni
Punkty końcowe	Analiza skuteczności <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie wg definicji proponowanego PrL, • kontrola biochemiczna (poziom GH $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$ i normalizacja IGF-1), • normalizacja IGF-1, • zmiana poziomu IGF-1, • poziom GH $< 2,5$ $\mu\text{g/L}$, • zmiana poziomu GH, • redukcja rozmiarów guza, • nasilenie objawów akromegalii, • jakość życia.
	Analiza bezpieczeństwa <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane ogółem, • szczegółowe zdarzenia niepożądane.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych dla populacji docelowej zawarto w Analizie Problemu Decyzyjnego będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Signifor®. [3]

3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

3.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Populacja

Dorośli pacjenci z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, tj oktreotydem LAR w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem autogel w dawce 120 mg podawanymi co 28 dni.

Interwencja

Pasyreotyd podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 40 mg lub 60 mg co 28 dni.

Komparator

- Terapia standardowa
 - Oktreotyd LAR w dawce ≥ 30 mg podawany domięśniowo co 28 dni,
 - Lanreotyd ATG w dawce 120 mg podawany domięśniowo co 28 dni.

Punkty końcowe

- Odpowiedź na leczenie wg definicji proponowanego PrL,
- kontrola biochemiczna (poziom GH < 2,5 µg/l i normalizacja IGF-1),
- normalizacja IGF-1,
- zmiana poziomu IGF-1,
- poziom GH <2,5 µg/l,
- zmiana poziomu GH,
- redukcja rozmiarów guza,
- nasilenie objawów akromegalii,
- jakość życia,
- zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie i szczególne, w tym zgony),
- szczególne zdarzenia niepożądane.

Metodyka badań klinicznych

- Randomizowane badania kliniczne,
- nierandomizowane badania kliniczne (porównawcze), w tym dotyczące efektywności praktycznej,
- opracowania wtórne.

Uwzględniono również wyniki analiz *post-hoc* do badań włączonych, o ile prezentowano w nich dane dla punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie oraz wyniki z przedłużonej fazy badań RCT (również opublikowane w postaci abstraktów lub posterów konferencyjnych).

Ponadto, kryteria włączenia spełniały również prace bez względu na metodykę, o ile zostały w całości zadedykowane ocenie bezpieczeństwa pasyreotydu.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów lub wiarygodne raporty z badań klinicznych.

3.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

- Badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych (w przypadku przedłużonych faz badań RCT nie wykluczano publikacji w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych),
- opisy pojedynczych przypadków (również opisy kilku przypadków w ramach jednej publikacji, w sytuacji, kiedy analizowane były indywidualnie; tj. nie przedstawiono wyniku skumulowanego),

3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji, interwencji oraz komparatorowi. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka (MMG). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez drugiego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie.

3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez Pubmed),
- The Cochrane Library:
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews;

- Center for Reviews and Dissemination,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne,
 - *American Association of Clinical Endocrinologists*,
 - *The Endocrine Society*,
 - *European Society of Endocrinology*,
 - *Society for Endocrinology*,
- Strony internetowe producentów leków (Novartis, Ipsen),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA, URPL),
- Sieć Internet (opracowania wtórne).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 29 grudnia 2016 r. (Aneks, Rozdz. A.1). Następnie 21 marca 2017 r. dokonano przeszukania aktualizacyjnego w głównych bazach informacji medycznej, w wyniku którego nie zidentyfikowano żadnych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (MMG, MMo). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii, w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (AST). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

3.4. Charakterystyka badań, ocena wiarygodności oraz ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocenę ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z metodologią opisaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, która obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia uczestników i personelu,
- zaślepienia osób oceniających wyniki,
- analizy niepełnych wyników,
- kompletności raportowania wyników,
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech kategorii: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. A.6). [4]

Ponadto każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wyłączenia do/z badania,
- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, czas od diagnozy, średni poziom GH, średni poziom IGF-1, wcześniejsze leczenie, odsetek pacjentów z cukrzycą),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat, rodzaj produktu leczniczego, dawka, częstość dawkowania),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki badania (schemat badania, rodzaj testowanej hipotezy badawczej, obecność grupy kontrolnej, przeprowadzenie randomizacji i ukrycie kodu alokacji, zastosowanie zaślepienia i opis utraty z badania),
- analizy wyników (ITT, PP),
- typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTMiT).

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR. [5]

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (MMG, MMo) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez innego analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (MK).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, następnie z raportów badań klinicznych oraz innych doniesień naukowych.

3.6. Analiza statystyczna

W przypadku zmiennych dychotomicznych wyniki prezentowano w postaci parametrów względnych (RR lub RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH), natomiast zmienne ciągłe w postaci średniej różnicy (MD). W każdym przypadku, gdy różnica była istotna statystycznie, podawano wartość NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*), w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD. Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto $\alpha = 0,05$ ($p \leq 0,05$). W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń

niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10 o ile były one podane w poszczególnych doniesieniach naukowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,



3.7. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono przy pomocy skali GRADE – korzystając z programu GradePro.
[6]

4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

4.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1738 pozycji bibliograficznych, z czego po usunięciu duplikatów do dalszej selekcji włączono 1678 pozycji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 29 pozycji. Kryteria włączenia do głównej części analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT opisane w 11 publikacjach oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PAS w dawce 40 mg i 60 mg względem SSA. Ponadto zidentyfikowano 2 badania nRCT opisane w 3 publikacjach, spośród których jedno uwzględniono w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, natomiast drugie stanowiło źródło dodatkowych danych nt. skuteczności i bezpieczeństwa PAS. Do analizy klinicznej zakwalifikowano także 1 opracowanie wtórne. W toku przeszukania systematycznego nie odnaleziono badań opisujących efektywność rzeczywistą pasyreotydu. Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty. W tabeli poniżej zamieszczono zestawienie badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej oraz diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji (Tabela 2, Rysunek 1). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.5).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA

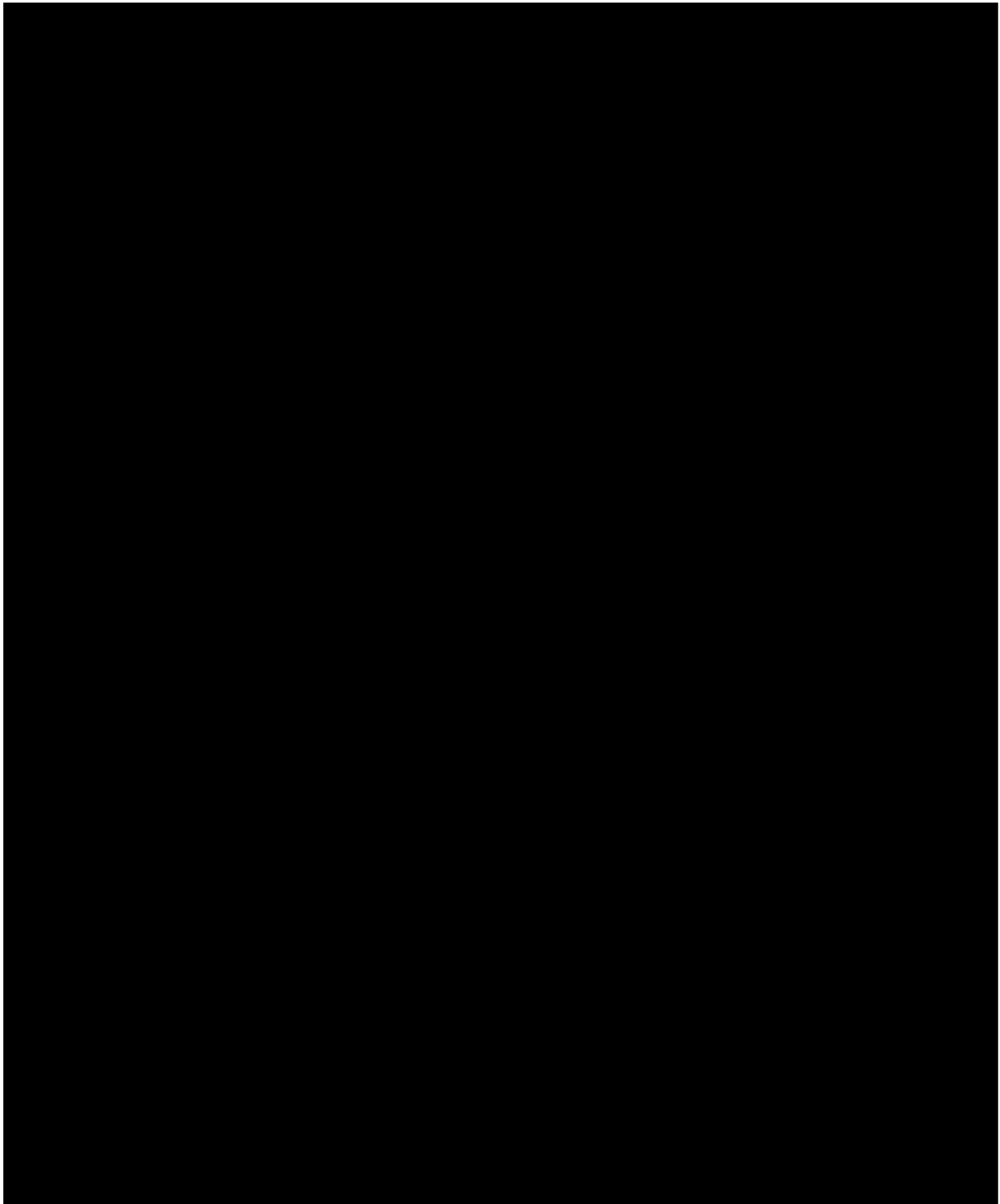


Tabela 2.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Publikacja	Opis	Ref.		
PAOLA	RCT	Gadelha 2014	Publikacja główna	[7]		
		Gadelha 2015a	Poster do badania PAOLA (analiza <i>post-hoc</i>)	[8]		
		Schmid 2016	Publikacja dodatkowa do badania PAOLA	[9]		
		Schmid 2014a	Abstrakt do badania PAOLA	[10]		
		Schmid 2014b	Abstrakt do badania PAOLA	[11]		
		NCT01137682	Raport z CT	[12]		
		CSOM230C2402	Raport ze strony producenta	[13]		
			Raport EMA	[14]		
			Materiały dostarczone przez Zamawiającego	Szczegółowe wyniki pacjentów badania PAOLA	[15]	
		extension	Colao 2015	Poster do badania PAOLA (<i>extension study</i>)	[16]	
			Gadelha 2015b	Abstrakt do badania PAOLA (<i>extension study</i>)	[17]	
		ACCESS	nRCT	Fleseriu 2016	Publikacja główna	[18]
					Raport EMA	[14]
		Faza przedłużona do badania Colao 2014	nRCT	Bronstein 2016	Publikacja główna	[19]
		NHS England 2016	Opracowanie wtórne		Publikacja główna	[20]

4.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych

4.2.1. Charakterystyka badań uwzględnionych w głównej części analizy klinicznej

PAOLA jest randomizowanym badaniem klinicznym, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu względem SSA w populacji pacjentów z akromegalią, nieskutecznie leczonych SSA. Pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowe badanie PAOLA (z wykluczeniem pacjentów leczonych za pomocą SSA, którzy uzyskali kontrolę biochemiczną na koniec badania RCT) mogli kontynuować leczenie w ramach przedłużonej fazy badania (*extension*), w ramach której stosowano PAS w dawce 40 mg lub 60 mg zgodnie ze schematem przedstawionym poniżej (Schemat 1).

Badanie zostało zaprojektowane jako randomizowana (typ IIA wg AOTMiT), wielośrodkowa próba kliniczna w układzie grup równoległych. Nie podano opisu metody randomizacji, natomiast kod wygenerowano centralnie za pomocą systemu IVRS, zapewniając tym samym jego prawidłowe ukrycie. Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na wcześniejsze leczenie (OCT vs LAN) oraz stężenie GH (2,5–10 µg/l vs >10 µg/l). W badaniu zastosowano

zaślepienie pacjentów, badaczy, osób kontrolujących przebieg badania, jak również analityków, przy czym zaślepienie dotyczyło wyłącznie zastosowanej dawki PAS (40 mg vs 60 mg).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną, zdefiniowaną jako poziom GH $<2,5 \mu\text{g/l}$, i normalizacja IGF-1 w 24 tyg. Ponadto, w badaniu oceniano również odsetek pacjentów uzyskujących: normalizację IGF-1, poziom GH $<2,5 \mu\text{g/l}$, redukcję wielkości guza o $>25\%$, jak również zmianę nasilenia objawów akromegalii, zmianę jakości życia oraz bezpieczeństwo (wg klasyfikacji CTCAE v. 3.0). Wyniki dotyczące skuteczności analizowano, uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza ITT), natomiast bezpieczeństwo analizowano w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, oraz dla których dostępne były wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa *post-baseline* (analiza mITT). Ostatecznie w analizie mITT uwzględniono w grupie PAS 40 – 97%; PAS 60 – 95% a w SSA – 97% zrandomizowanych pacjentów. Biorąc pod uwagę stopień utraty danych oraz jej porównywalny poziom pomiędzy grupami wydaje się, iż sposób analizy wyników nie powinien mieć wpływu na prezentowane wyniki w zakresie bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) pasyreotydu nad SSA w standardowych dawkach (aktywna kontrola). Sponsorem badania była firma Novartis Pharma AG.

Biorąc pod uwagę powyższe zapisy ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w poszczególnych obszarach było następujące:

- Błąd selekcji: niejasne (randomizacja) i niskie (ukrycie kodu alokacji),
- Błąd wykonania: niskie - gdy ocena obiektywnych punktów końcowych, np. kontroli biochemicznej lub wysokie - gdy ocena subiektywnych punktów końcowych, np. jakości życia,
- Błąd detekcji – niskie - gdy ocena obiektywnych punktów końcowych, np. kontroli biochemicznej lub wysokie - gdy ocena subiektywnych punktów końcowych, np. jakości życia,
- Błąd utraty: niskie,
- Błąd raportowania: niejasne,
- Inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione: niskie.

Szczegóły dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wraz z uzasadnieniem zestawiono w Tabeli 38 w Aneksie Rozdz.A.2.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci, z niewystarczająco kontrolowaną akromegalią pomimo stosowania SSA (oktreotydu LAR w dawce 30 mg lub lanreotydu ATG w dawce 120 mg) przez okres co najmniej 6 mies. przed włączeniem do badania. Pacjenci mogli wcześniej stosować SSA w skojarzeniu z DA lub GHRA, aczkolwiek wymagane było odstawienie tych leków na 8 tyg. przed kwalifikacją do badania. W badaniu udział wzięło łącznie 198 pacjentów, z czego 65 zostało losowo przydzielonych do grupy PAS 40, kolejnych 65 osób do grupy PAS 60, natomiast 68 pacjentów do grupy aktywnej kontroli (SSA). W zależności od grupy mediana wieku wynosiła od 45 do 46,5 roku, a mediana czasu od diagnozy od 50 do 54,5 mies. Średni poziom GH był wyższy w grupie PAS 40

w porównaniu do PAS 60 i SSA (17,6 vs 12,1 vs 9,5 µg/l). Odsetek pacjentów z cukrzycą wynosił 72%, 60% i 69% odpowiednio w grupie PAS 40, PAS 60 i SSA.

Pasyreotyd podawano w dawce 40 mg lub 60 mg co 28 dni przez 24 tyg. W przypadku braku tolerancji leku dozwolona była redukcja dawki o 20 mg co 28 dni. Pacjenci z grupy kontrolnej kontynuowali leczenie za pomocą SSA (OCT LAR w dawce 30 mg co 28 dni lub LAN ATG w dawce 120 mg co 28 dni). W przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów z grupy kontrolnej dozwolona była redukcja dawki do czasu ustąpienia reakcji niepożądanych. Okres obserwacji w badaniu wynosił 24 tyg.

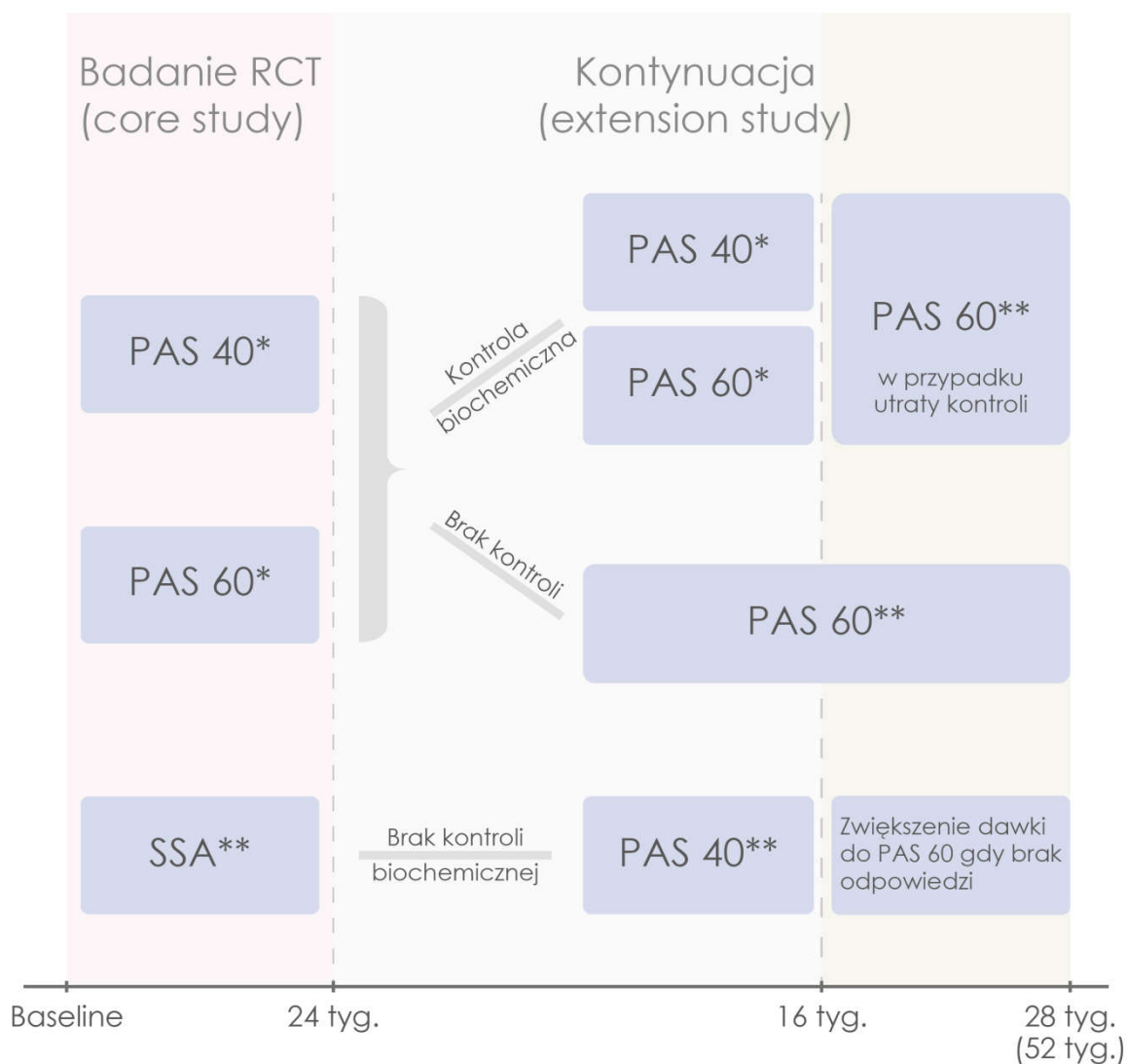
Pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowe badanie PAOLA (z wykluczeniem pacjentów leczonych za pomocą SSA, którzy uzyskali kontrolę biochemiczną na koniec badania RCT) mogli kontynuować leczenie w ramach przedłużonej fazy badania wg schematu (Schemat 1):

- pacjenci z ramienia PAS 40 oraz PAS 60, którzy uzyskali kontrolę biochemiczną po 24 tyg. leczenia kontynuowali terapię tą samą dawką PAS (podwójne zaślepienie),
- pacjenci z ramienia PAS 40 oraz PAS 60, którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej po 24 tyg. leczenia otrzymywali PAS 60 (brak zaślepienia),
- pacjenci z grupy aktywnej kontroli (SSA) nieuzyskujący kontroli biochemicznej po 24 tyg. leczenia rozpoczynali terapię PAS 40 (ramię *cross-over*).

Wyniki z przedłużonej fazy badania dostępne są jedynie w postaci abstraktu oraz posteru konferencyjnego i dotyczą 28-tygodniowego okresu obserwacji (52 tyg. leczenia). W przedłużonej fazie badania udział wzięło 173 pacjentów (PAS 40 – 57 pacjentów, PAS 60 – 54, ramię *cross-over* – 62), spośród których 144 ukończyło 28 tyg. leczenia w przedłużonej fazie badania.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badania przedstawiono poniżej (Tabela 3), natomiast szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. A.2).

Schemat 1.
Schemat badania PAOLA



* podwójne zaślepienie; ** open label

Tabela 3.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu PAOLA

Cecha	PAS 40	PAS 60	SSA	
Liczebność	65	65	68	
Wiek [lata] ^a	46,0 (18,0–80,0)	45,0 (20,0–83,0)	46,5 (18,0–74,0)	
Płeć żeńska [%]	58	54	56	
Czas od diagnozy [mies.] ^a	50,0 (10,1–336,9)	54,5 (7,9–356,6)	53,8 (8,1–357,4)	
Średni poziom GH [µg/l] ^b	17,6 (35,8)	12,1 (21,8)	9,5 (12,0)	
Średni poziom IGF-1 [x UNL] ^b	2,6 (1,0)	2,8 (1,1)	2,9 (1,1)	
Odsetek pacjentów z cukrzycą [%]	72	60	69	
Leczenie [%]	Operacja	77	63	60

Cecha	PAS 40	PAS 60	SSA
Radioterapia	3	5	7
Kabergolina	32	32	32
Pegwisomant	11	15	15

a) Mediana zakres.

b) Średnia (SD).

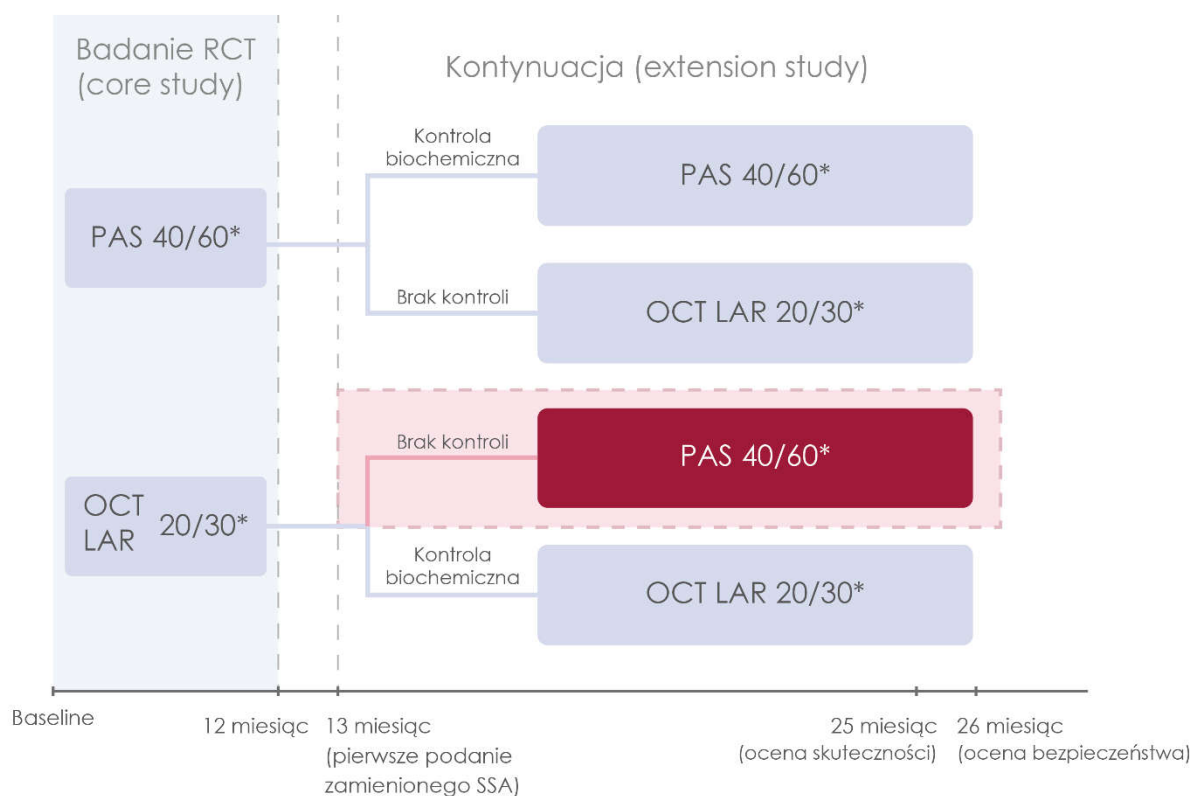
4.2.2. Charakterystyka badań uwzględnionych w ramach analizy dodatkowych danych nt. skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu

Badanie Colao 2014 to prospektywna, wieloośrodkowa, podwójnie zaślepiena, randomizowana próba kliniczna fazy III, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa PAS względem OCT LAR w populacji pacjentów z akromegalią, **uprzednio nieleczonych farmakologicznie**. [19] Pacjenci, którzy ukończyli 52-tygodniową główną (randomizowaną) część badania (*core study*) w zależności od kontroli biochemicznej (obecna lub brak) mogli kontynuować aktualnie stosowaną terapię lub przejść na terapię alternatywną (*cross-over*) w ramach podwójnie zaślepionej, przedłużonej fazy badania (*extension*). Pacjentom z brakiem kontroli biochemicznej i uprzednią terapią OCT LAR podawano PAS w dawce 40 mg co 28 dni z możliwością zwiększenia dawki do 60 mg, natomiast pacjentom uprzednio leczonym PAS podawano OCT LAR w dawce 20 mg co 28 dni, z możliwością zwiększenia dawki do 30 mg. Ze względu na fakt, iż część pacjentów ocenianych w fazie przedłużonej badania spełnia kryteria włączenia do niniejszej analizy tj. uwzględniała pacjentów po niepowodzeniu OCT LAR, w dalszej analizie zaprezentowano wyłącznie dane odnoszące się do tej grupy chorych (dane opisane w publikacji Bronstein 2016). [21]. Szczegółowy plan badania Colao 2014 z uwzględnieniem fazy przedłużonej, będącej przedmiotem zainteresowania został przedstawiony na schemacie poniżej (Rysunek 2).

Protokół fazy przedłużonej badania Colao 2014, zakładał zaprezentowanie dodatkowych informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, w tym odnośnie wpływu zmiany terapii na efekt terapeutyczny (nie planowano oceny statystycznej różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami). Głównym punktem końcowym był odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną, definiowaną jako poziom GH < 2,5 µg/l i normalizację IGF-1 w 52 tyg. od zamiany terapii. Dodatkowe punkty końcowe uwzględniały odsetek pacjentów z GH < 2,5 µg/l, normalizacją IGF-1, a także zmianę objętości guza przysadki o ≥20%, nasilenie objawów akromegalii, zamianę jakości życia oraz bezpieczeństwo. Dane dotyczące skuteczności terapii raportowano do 52 tyg., natomiast profil bezpieczeństwa oceniano do 56 tyg. od zmiany terapii.

Do fazy przedłużonej zakwalifikowano 81 pacjentów po niepowodzeniu leczenia OCT LAR (OCT LAR → PAS) i 38 pacjentów po niepowodzeniu leczenia PAS, badanie ukończyło odpowiednio 50 i 25 chorych. Mediana wieku pacjentów w grupie leczonej PAS (grupa OCT LAR → PAS) wynosiła 45 lat, kobiety stanowiły 47%, a operację guza przysadki przeszło 43% pacjentów (Tabela 4).

Rysunek 2.
Schemat badania Colao 2014



Korolem czerwonym wyróżniono grupę pacjentów stanowiących przedmiot niniejszej analizy klinicznej.
*podwójne zaślepienie

Tabela 4.
Charakterystyka pacjentów dla przedłużonej fazy badania z zamianą leczenia

Cecha	OCT LAR → PAS	
Liczebność	81	
Wiek [lata] ^a	45,0 (24–85)	
Płeć żeńska [%]	47	
Czas od diagnozy [mies.] ^{ab}	7,1 (bd)	
Średni poziom GH [$\mu\text{g/l}$]	5,9	
Średni poziom IGF-1 [x UNL]	1,9	
Odsetek pacjentów z cukrzycą [%]	bd	
Leczenie [%]	operacja	43
	radioterapia	0
	oktreotyd	100
	pasyreotyd	0
Czas od operacji [mies.] ^{ab}	6,6 (bd)	

a) Mediana (zakres).

b) Czas liczony do zakwalifikowania do głównej fazy badania RCT.

4.2.3. Charakterystyka badań uwzględnionych na potrzeby poszerzonej analizy bezpieczeństwa

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniono jedno, otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badanie typu *expanded access* (ACCESS), w ramach którego dostarczono pacjentom szybki dostęp do terapii PAS w trakcie oczekiwania na jego zatwierdzenie przez organy regulacyjne. [18] Celem badania była ocena bezpieczeństwa PAS w dawce 40 mg w populacji pacjentów z akromegalią, którzy nie zdecydowali się, bądź nie kwalifikowali się do leczenia operacyjnego lub po zabiegu nie uzyskali kontroli choroby. Pacjentów przyjmujących DA lub GHRA włączano wyłącznie po ukończeniu okresu wymywania, trwającego 4–8 tyg. Dla pacjentów leczonych SSA, okres wymywania nie był wymagany.

Do badania zakwalifikowano 44 pacjentów z akromegalią definiowaną poziomem GH > 1µg/ml i IGF-1 > 1,3 x UNL oraz dobrym stanem sprawności (skala Karnofsky'ego >60). Średnia wieku pacjentów wynosiła 45,5 lat, a kobiety stanowiły 57% badanych. Średni czas od diagnozy do podania pierwszej dawki PAS wynosił 63,6 miesięcy. U 82% pacjentów przeprowadzono w przeszłości operację guza przysadki, natomiast wcześniejsza farmakoterapia została zastosowana u 33 pacjentów (75%) w tym leczenie OCT (61%), LAN (30%), pegwisomantem (30%), kabergoliną (39%), bromokryptyną (3%) oraz innymi lekami (5%). Wyjściowy odsetek pacjentów z cukrzycą wynosił 27%

Pacjenci po *skinningu* otrzymywali domięśniowo PAS w dawce 40 mg co 28 (±2) dni, z możliwością jej modyfikacji do 60 mg w wypadku braku uzyskania odpowiedzi lub do 20 mg w przypadku braku tolerancji. Średni czas leczenia pacjentów PAS w niniejszym badaniu wynosił 37,6 tyg., a średnia liczba podań PAS 9,8 iniekcji. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był odsetek pacjentów, u których doszło do wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia lub ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE). Ponadto, w badaniu oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE), nieprawidłowości w badaniach parametrów życiowych, laboratoryjnych lub w wynikach EKG, jak również zmiany względem *baseline* w powyższych badaniach. Zdarzenia niepożądane raportowano wg klasyfikacji CTCAE v. 3.0. Analiza wyników uwzględniała wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę PAS i dla których dostępny był co najmniej jeden wynik dotyczący bezpieczeństwa (analiza mITT). Sponsorem badania była firma *Novartis Pharmaceuticals Corporation*.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badania przedstawiono poniżej (Tabela 5), natomiast szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. A.2).

Tabela 5.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu ACCESS

Cecha	PAS
Liczebność	44
Wiek [lata] ^a	45,5 (14,5)
Płeć żeńska [%]	57

Cecha	PAS	
Czas od diagnozy do pierwszej dawki PAS [mies.] ^{ab}	63,6 (75,5)	
Średni poziom GH [$\mu\text{g/l}$]	bd	
Średni poziom IGF-1 [\times UNL]	bd	
Odsetek pacjentów z cukrzycą [%]	27	
Leczenie [%]	Operacja	82
	Oktreotyd	61
	Lanreotyd	30
	Pegwisomant	30
	Kabergolina	39
	Bromokryptyna	3
	Inne	15

a) Średnia (SD).

b) Dane dla 43 pacjentów.

5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Wyniki analizy skuteczności dla porównania PAS vs SSA

5.1.1. Odpowiedź na leczenie wg definicji proponowanego PrL [DANE POUFNE]

[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]

5.1.2. Kontrola biochemiczna

Odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną (GH <2,5 µg/l oraz normalizacja IGF-1 dostosowanego względem płci i wieku) po 24 tyg. leczenia wynosił 15% i 20%, odpowiednio w grupie PAS 40 i PAS 60, i był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z grupą kontrolną stosującą SSA (0%). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 7).

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy poziom GH wskazuje, iż odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną był wyższy u pacjentów z wyjściowym poziomem GH mieszczącym się w zakresie 2,5–10 µg/l niż w przypadku chorych z wyjściowym poziomem GH >10 µg/l (Tabela 8).

Tabela 7.
Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		p	G
					RR [95% CI]	NNT [95% CI]		
Kontrola biochemiczna	24	PAS 40	10/65 (15)	0/68 (0)	21,95 [1,31; 367,19]	7 [5; 16]	0,0006	W
		PAS 60	13/65 (20) ^a		28,23 [1,71; 465,32]	5 [4; 10]	<0,0001	W

a) Dodatkowo 1 pacjent uzyskał GH < 2,5 µg/l i IGF-1 poniżej LLN, ze względu na przyjętą definicję nie został uwzględniony w analizie.

Tabela 8.
Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną w zależności od wyjściowego poziomu GH

Wyjściowy poziom GH	OB [tyg.]	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		p	G
					RR [95% CI]	NNT [95% CI]		
2,5–10 µg/l	24	PAS 40	8/47 (17)	0/48 (0)	17,35 [1,03; 292,39]	NNT = 6 [4; 18]	bd	W
		PAS 60	12/47 (26)		25,52 [1,55; 419,07]	NNT = 4 [3; 8]	bd	W
>10 µg/l	24	PAS 40	2/8 (11)	0/20 (0)	11,67 [0,62; 219,42]	0,25 [-0,05; 0,55]	bd	Ś
		PAS 60	1/18 (6)		3,32 [0,14; 76,60]	0,06 [-0,08; 0,19]	bd	Ś

5.1.3. Poziom GH i IGF-1

Docelowy poziom GH < 2,5 µg/l uzyskano u 35% pacjentów leczonych PAS 40 oraz u 43% chorych otrzymujących PAS 60 mg, podczas gdy w grupie kontrolnej spadek GH poniżej 2,5 µg/l odnotowano u 13% chorych, co odpowiada około 3-krotnej różnicy pomiędzy grupami. Z kolei docelowy poziom GH < 1 µg/l w grupie PAS 40 i PAS 60 uzyskało odpowiednio 12% i 19% pacjentów i jedynie 3% chorych w grupie SSA. Normalizację poziomu IGF-1 odnotowano u 25% oraz 26% pacjentów odpowiednio w grupie PAS 40 oraz PAS 60, podczas gdy w ramieniu kontrolnym tak zdefiniowanego punktu końcowego nie uzyskano u żadnego pacjenta (Tabela 9).

Po 24 tyg. leczenia w obu grupach leczonych PAS obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję średniego poziomu IGF-1 względem wartości wyjściowych niż to miało miejsce w grupie kontrolnej. W obu grupach obserwowano również redukcję poziomu GH względem wartości wyjściowych, aczkolwiek istotną statystycznie różnicę w porównaniu do grupy kontrolnej wykazano jedynie dla wyższej dawki PAS (Tabela 10).

Tabela 9.
Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących poziom GH < 2,5 µg/l lub normalizację IGF-1

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		p	G
					RR [95% CI]	NNT [95% CI]		
GH < 1 µg/l	24	PAS 40	8/65 (12)	2/68 (3)	4,18 [0,92; 18,98]	11 [6; 235]	bd	W
		PAS 60	12/65 (19)		6,28 [1,46; 26,97]	7 [4; 19]	bd	W
GH < 2,5 µg/l	24	PAS 40	23/65 (35)	9/68 (13)	2,67 [1,34; 5,34]	5 [3; 13]	0,0024	W

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		p	G	
					RR [95% CI]	NNT [95% CI]			
		PAS 60	28/65 (43)			3,25 [1,67; 6,36]	4 [3; 7]	0,0001	W
Normalizacja IGF-1	24	PAS 40	16/65 (25)	0/68 (0)		34,50 [2,11; 563,48]	5 [3; 8]	0,0006	W
		PAS 60	17/65 (26)			36,59 [2,25; 596,21]	4 [3; 7]	<0,0001	W

Tabela 10.
Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do średniej procentowej zmiany poziomu GH i IGF-1

Punkt końcowy	OB [tyg.]	PAS			SSA		PAS vs SSA	p	G
		Dawka	N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI]		
Zmiana GH	24	PAS 40	65	-23,1 [-47,7; 1,5]	68	-3,2 [-22,5; 16,2]	-19,90 [-50,38; 10,58]	bd	Ś
		PAS 60	65	-50,9 [-61,8; -39,9]			-47,70 [-69,36; -26,04]	bd	W
Zmiana IGF-1 ^a	24	PAS 40	65	-28,0 [-37,1; -18,9]	68	-7,2 [-14,2; -0,2]	-20,8 [-31,98; -9,62]	bd	W
		PAS 60	65	-38,6 [-47,3; -29,9]			-31,40 [-42,28; -20,52]	bd	W

a) IGF-1 x ULN.

5.1.4. Redukcja wielkości guza

Po 24 tyg. leczenia obserwowano redukcję wielkości guza, przy czym średnia procentowa zmiana wielkości guza była numerycznie większa u pacjentów stosujących PAS 40 i PAS 60 niż w grupie kontrolnej. W pracy nie podano jednak informacji na temat istotności statystycznej powyższych różnic (Tabela 11).

Odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie objętości guza o co najmniej 25% był wyższy w grupie PAS 40 (18%) oraz PAS 60 (11%) w porównaniu z grupą kontrolną (1%) (Tabela 12).

Tabela 11.
Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do średniej procentowej zmiany wielkości guza

Punkt końcowy	OB [tyg.]	PAS			SSA		PAS vs SSA	p	G
		Dawka	N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI]		
Zmiana wielkości guza	24	PAS 40	42	-14,4	36	-2,0	nd	bd	N
		PAS 60	37	-9,5			nd	bd	N

Tabela 12.
Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do redukcji wielkości guza

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		p	G	
					RR [95% CI]	NNT [95% CI]			
Redukcja o >25%	24	PAS 40	12/65 (18)	1/68 (1)		12,55 [1,68; 93,83]	6 [4; 15]	bd	W
		PAS 60	7/65 (11)			7,32 [0,93; 57,89]	11 [6; 81]	bd	Ś

5.1.5. Nasilenie objawów

Po 24 tyg. leczenia u pacjentów leczonych PAS40 i PAS60 obserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia objawów akromegalii względem wartości wyjściowych, dla wszystkich ocenianych objawów z wyjątkiem parestezji. W grupie kontrolnej zmiana nasilenia objawów w stosunku do wartości wyjściowych była niewielka i nie osiągnęła progu istotności statystycznej. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy PAS i SSA obserwowano w odniesieniu do bólu głowy. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do zmiany nasilenia objawów akromegalii

Punkt końcowy	OB [tyg.]	PAS			SSA		PAS vs SSA	P	G
		Dawka	N	Średnia zmiana [95% CI]	N	Średnia zmiana [95% CI]	MD [95% CI]		
Ból głowy	24	PAS 40	65	-0,7 [-1,0; -0,4]	68	0,0 [-0,4; 0,3]	-0,70 [-1,15; -0,25]	bd	W
		PAS 60	65	-0,5 [-0,8; -0,2]			-0,50 [-0,95; -0,05]		
Bóle kostno-stawowe	24	PAS 40	65	-0,3 [-0,5; 0,0]	68	-0,1 [-0,4; 0,1]	-0,20 [-0,54; 0,14]	bd	Ś
		PAS 60	65	-0,4 [-0,7; -0,1]			-0,30 [-0,68; 0,08]		
Parestezje	24	PAS 40	65	-0,1 [-0,3; 0,2]	68	-0,2 [-0,5; 0]	0,10 [-0,24; 0,44]	bd	Ś
		PAS 60	65	-0,3 [-0,6; 0,0]			-0,10 [-0,48; 0,28]		
Pocenie się	24	PAS 40	65	-0,4 [-0,7; -0,1]	68	-0,2 [-0,6; 0,1]	-0,20 [-0,65; 0,25]	bd	Ś
		PAS 60	65	-0,6 [-0,9; -0,3]			-0,40 [-0,85; 0,05]		
Zmęczenie	24	PAS 40	65	-0,4 [-0,7; -0,1]	68	-0,2 [-0,5; 0,1]	-0,20 [-0,61; 0,21]	bd	Ś
		PAS 60	65	-0,3 [-0,6; 0,0]			-0,10 [-0,51; 0,31]		

Wyższy wynik w skali nasilenia objawów akromegalii oznacza większe nasilenie.

5.1.6. Jakość życia

Po 24 tyg. leczenia obserwowano poprawę jakości życia w skali AcroQoL. Średnia zmiana jakości życia była numerycznie większa u pacjentów stosujących PAS 40 i PAS 60 niż w grupie kontrolnej, aczkolwiek różnice między grupami nie były istotne statystycznie (Tabela 14).

Tabela 14.
Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do poprawy jakości życia (AcroQoL)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	PAS			SSA		PAS vs SSA	P	G
		Dawka	N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI]		
Poprawa AcroQoL [%]	24	PAS 40	65	2,6 [-2,0; 7,2]	68	1,6 [-1,4; 4,6]	1,00 [-4,35; 6,35]	bd	Ś
		PAS 60	65	5,2 [0,5; 9,9]			3,60 [-1,83; 9,03]		

Wyższy wynik w skali AcroQoL oznacza lepszą jakość życia.

5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania PAS vs SSA

5.2.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem było wyższe u pacjentów stosujących PAS niż w grupie kontrolnej, aczkolwiek tylko w grupie PAS 40 różnica względem SSA była istotna statystycznie. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi PAS a grupą kontrolną w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W trakcie badania w żadnej z grup nie odnotowano zgonu (Tabela 15).

Tabela 15.
Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		p	G
					RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]		
AE	24	PAS 40	58/63 (92)	49/66 (74)	1,24 [1,06; 1,45]	NNH = 5 [3; 18]	bd	W
		PAS 60	53/62 (85)		1,15 [0,97; 1,37]	0,11 [-0,02; 0,25]	bd	W
SAE	24	PAS 40	6/63 (10)	3/66 (5)	2,10 [0,55; 8,02]	0,05 [-0,04; 0,14]	bd	Ś
		PAS 60	2/62 (3)		0,71 [0,12; 4,11]	-0,01 [-0,08; 0,05]	bd	Ś
Przerwanie leczenia z powodu AE	24	PAS 40	2/63 (3)	0/66 (0)	5,23 [0,26; 106,94]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd	Ś
		PAS 60	4/62 (6)		9,57 [0,53; 174,20]	0,06 [-0,002; 0,13]	bd	Ś
Zgon	24	PAS 40	0/63 (0)	0/66 (0)	nd	nd	nd	Ś
		PAS 60	0/62 (0)		nd	nd	nd	Ś

5.2.2. Wpływ na metabolizm glukozy

Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią raportowano istotnie statystycznie częściej w trakcie leczenia PAS niż SSA. Zdarzenia te obserwowano u 67% chorych z grupy PAS 40, u 61% – z grupy PAS 60 oraz u 30% – z grupy kontrolnej. W grupie przyjmującej PAS istotnie statystycznie częściej obserwowano również występowanie cukrzycy: 21% w grupie PAS 40, 26% w grupie PAS 60 i 8% – w grupie kontrolnej (Tabela 16).

Wyniki analizy warstwowej w zależności od wyjściowego statusu tolerancji glukozy wykazały, iż PAS istotnie statystycznie wpływał na występowanie hiperglikemii w populacji ogólnej oraz u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą na początku terapii (Tabela 17). Wyniki analizy warstwowej w zależności od wyjściowego stężenia glukozy na czczo (FPG) wskazują, iż u pacjentów z niższym wyjściowym poziomem odnotowano większy wzrost poziomu parametrów glikemicznych po 24 tyg. (FPG i HbA1c), niż u pacjentów z wyższym poziomem FPG, niezależnie od zastosowanej interwencji. Stosowanie wyższej dawki PAS wiązało się z największym wzrostem poziomu parametrów glikemicznych zarówno u pacjentów z FPG ≤100 mg/dl, jak i FPG >100 mg/dl (Tabela 19). Ponadto wykazano, iż

stosowanie PAS 60 w grupie pacjentów, niestosujących leków przeciwcukrzycowych przed włączeniem do badania wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia hiperglikemii niż stosowanie SSA, zarówno u pacjentów z niższym jak i wyższym poziomem FPG. (Tabela 20).

Wyniki przeprowadzonej analizy *post-hoc* wskazują, że u 53% pacjentów wyjściowo z cukrzycą leczonych PAS, którzy doświadczyli epizodu hiperglikemii, konieczne było rozpoczęcie leczenia przeciwcukrzycowego lub dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych. Średni czas do wystąpienia epizodu hiperglikemii (od początku badania), u pacjentów wyjściowo z cukrzycą, był krótszy u chorych, którzy otrzymali leki przeciwcukrzycowe po wystąpieniu pierwszego epizodu hiperglikemii i wynosił on 29–36 dni, podczas gdy u chorych niestosujących leków przeciwcukrzycowych był dłuższy (79 dni). Największą redukcję poziomu FPG obserwowano u chorych, którzy rozpoczęli leczenie przeciwcukrzycowe w ciągu pierwszych dwóch tygodni od wystąpienia pierwszego epizodu hiperglikemii. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Tabela 16.
Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		p	G
					RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]		
Cukrzyca	24	PAS 40	13/63 (21)	5/66 (8)	2,72 [1,03; 7,20]	NNH = 7 [4; 83]	bd	W
		PAS 60	16/62 (26)		3,41 [1,33; 8,74]	NNH = 5 [3; 17]		
Hiperglikemia	24	PAS 40	21/63 (33)	9/66 (14)	2,44 [1,21; 4,92]	NNH = 5 [2; 18]	bd	W
		PAS 60	19/62 (31)		2,25 [1,10; 4,59]	NNH = 5 [3; 34]		
Hipoglikemia	24	PAS 40	2/63 (3)	0/66 (0)	5,23 [0,26; 106,94]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd	Ś
		PAS 60	4/62 (6)		9,57 [0,53; 174,20]	0,06 [-0,002; 0,13]		
Niewłaściwa tolerancja glukozy ^a	24	PAS 40	2/63 (3)	4/66 (6)	0,52 [0,10; 2,76]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd	Ś
		PAS 60	3/62 (5)		0,80 [0,19; 3,42]	-0,01 [-0,09; 0,07]		
Podwyższony poziom glukozy	24	PAS 40	3/63 (5)	0/66 (0)	7,33 [0,39; 139,08]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd	Ś
		PAS 60	4/62 (6)		9,57 [0,53; 174,20]	0,06 [-0,002; 0,13]		
Rozpoczęcie leczenia przeciwcukrzycowego ^b	24	PAS 40	24/63 (38)	4/66 (6)	6,29 [2,31; 17,10]	NNH = 3 [2; 5]	bd	W
		PAS 60	24/62 (39)		6,39 [2,35; 17,36]	NNH = 3 [2; 5]		

a) W teście OGTT.

b) Pacjenci stosowali: metforminę (PAS 40 – 10 pacjentów, PAS 60 – 12 pacjentów, SSA – 2 pacjentów), insulinę (PAS 40 – 4 pacjentów, PAS 60 – 4 pacjentów, SSA – 0 pacjentów) lub glimepiryd (PAS 40 – 5 pacjentów, PAS 60 – 3 pacjentów, SSA – 0 pacjentów).

Tabela 17.

Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią w zależności od wyjściowego stanu tolerancji glukozy

Populacja	OB [tyg.]	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		p	G
					RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]		
AE związane z hiperglikemią								
Ogółem	24	PAS 40	42/63 (67)	20/66 (30)	2,20 [1,47; 3,30]	NNH = 2 [1; 4]	bd	W
		PAS 60	38/62 (61)		2,02 [1,33; 3,07]	NNH = 3 [2; 6]		
Cukrzyca	24	PAS 40	32/45 (71)	10/46 (22)	3,27 [1,83; 5,84]	NNH = 2 [1; 3]	bd	W
		PAS 60	26/37 (70)		3,23 [1,80; 5,81]	NNH = 2 [1; 3]		
Stan przedcukrzycowy	24	PAS 40	7/10 (70)	10/18 (56)	1,26 [0,71; 2,25]	0,14 [-0,22; 0,51]	bd	Ś
		PAS 60	6/12 (50)		0,90 [0,45; 1,81]	-0,06 [-0,42; 0,31]		
Normalna tolerancja glukozy	24	PAS 40	3/8 (38)	0/2 (0)	2,33 [0,16; 33,34]	0,38 [-0,15; 0,90]	bd	Ś
		PAS 60	6/13 (46)		2,79 [0,21; 37,21]	0,46 [-0,03; 0,96]		

Tabela 18.

Zmiana poziomu FPG u pacjentów z cukrzycą leczonych PAS, u których wystąpiła hiperglikemia

Parametr	Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwcukrzycowego od momentu wystąpienia epizodu hiperglikemii			Brak leczenia
	<15 dni	15–30 dni	≥30 dni	
Liczba pacjentów, u których rozpoczęto/dostosowano leczenie przeciwcukrzycowe	7	8	21	32
Średni czas do wystąpienia hiperglikemii [dni] (od rozpoczęcia badania)	29,4 (0,8)	35,9 (14,0)	35,9 (15,9)	78,8 (52,9)
Wyjściowy poziom FPG w chwili wystąpienia epizodu hiperglikemii	255,9 (89,8)	186,9 (92,2)	178,7 (38,0)	152,4 (44,0)
Zmiana poziomu FPG [mg/dl]	-108,3 (88,1)	-35,0 (87,1)	12,3 (76,2)	-3,0 (63,1)
Procentowa zmiana poziomu FPG	-35,4 (23,9)	-9,6 (36,6)	8,3 (39,9)	-1,0 (34,4)

Tabela 19.

Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do FPG oraz poziomu HbA1c, w zależności od wyjściowego FPG

Wyjściowy poziom FPG [mg/dl]	Baseline		Zmiana od baseline do 24 tyg.	
	Dawka	N	Średnia ^a [95% CI]	Mediana (IQR)
Poziom FPG [mg/dl]				
FPG ≤ 100 mg/dl	PAS 40	24	91,8 [89,2; 94,5]	14,9 (14,1)
	PAS 60	23	88,4 [84,4; 92,6]	30,7 (33,9)
	SSA	18	88,9 [85,2; 92,8]	7,0 (9,6)
FPG > 100 mg/dl	PAS 40	35	115,9 [110,5; 121,4]	8,1 (24,1)
	PAS 60	34	117,4 [113,3; 121,8]	22,4 (26,7)
	SSA	47	117,4 [113,1; 121,8]	-2,26 (12,3)
poziom HbA1c [%]				

Wyjściowy poziom FPG [mg/dl]	Baseline			Zmiana od baseline do 24 tyg.
	Dawka	N	Średnia ^a [95% CI]	Mediana (IQR)
FPG ≤ 100 mg/dl	PAS 40	24	5,8 [5,6; 6,0]	5,6 (11,1)
	PAS 60	23	5,5 (5,3; 5,6)	10,5 (13,7)
	SSA	17	5,8 [5,6; 6,1]	-1,7 (8,8)
FPG > 100 mg/dl	PAS 40	34	6,0 [5,8; 6,2]	9,4 (11,1)
	PAS 60	33	6,2 [5,9; 6,5]	12,1 (21,0)
	SSA	44	6,0 [5,9; 6,2]	0 (5,2)

a) średnie geometryczna

Tabela 20.

Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu ryzyka rozwoju hiperglikemii w zależności od wyjściowego FPG w grupie niestosującej leków przeciwcukrzycowych

Wyjściowy poziom FPG	OB [tyg.]	PAS		SSA	PAS vs SSA		p
		Dawka	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
FPG ≤ 100 mg/dl	bd	PAS 40	6/20 (30)	2/13 (15)	1,95 [0,46; 8,23]	RD = 0,15 [-0,13; 0,43]	bd
		PAS 60	10/21 (48)		3,10 [0,80; 11,96]		
FPG > 100 mg/dl	bd	PAS 40	11/21 (52)	14/33 (42)	1,23 [0,70; 2,18]	RD = 0,10 [-0,17; 0,37]	bd
		PAS 60	15/21 (71)		1,68 [1,04; 2,72]		

5.2.3. Pozostałe szczegółowe zdarzenia niepożądane

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była biegunka, która występowała istotnie statystycznie częściej w grupie PAS 40 i PAS 60 niż w grupie kontrolnej. W odniesieniu do pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (Tabela 21). Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego.

Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych, w tym AE w stopniu 3. lub 4., przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.3.1).

Tabela 21.

Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (analiza z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		p	G
					RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]		
Pozostałe AE								
Anemia	24	PAS 40	4/63 (6)	2/66 (3)	2,10 [0,40; 11,04]	0,03 [-0,04; 0,11]	bd	Ś
		PAS 60	2/62 (3)		1,06 [0,15; 7,33]			
Biegunka	24	PAS 40	10/63 (16)	3/66 (5)	3,49 [1,01; 12,11]	NNH = 8 [4; 100]	bd	W
		PAS 60	12/62 (19)		4,26 [1,26; 14,38]			

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		p	G
					RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]		
Blok przedsiorkowo-komorowy I ^o	24	PAS 40	4/63 (6)	0/66 (0)	9,42 [0,52; 171,51]	0,06 [-0,002; 0,13]	bd	Ś
		PAS 60	0/62 (0)		nd	nd	nd	Ś
Ból brzucha	24	PAS 40	5/63 (8)	2/66 (3)	2,62 [0,53; 13,01]	0,05 [-0,03; 0,13]	bd	Ś
		PAS 60	5/62 (8)		2,66 [0,54; 13,22]	0,05 [-0,03; 0,13]	bd	Ś
Ból głowy	24	PAS 40	9/63 (14)	3/66 (5)	3,14 [0,89; 11,08]	0,10 [-0,003; 0,20]	bd	Ś
		PAS 60	2/62 (3)		0,71 [0,12; 4,11]	-0,01 [-0,08; 0,05]	bd	Ś
Kamica żółciowa	24	PAS 40	6/63 (10)	9/66 (14)	0,70 [0,26; 1,85]	-0,04 [-0,15; 0,07]	bd	Ś
		PAS 60	8/62 (13)		0,95 [0,39; 2,30]	-0,01 [-0,12; 0,11]	bd	Ś
Łysienie	24	PAS 40	1/63 (2)	0/66 (0)	3,14 [0,13; 75,69]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd	Ś
		PAS 60	4/62 (6)		9,57 [0,53; 174,20]	0,06 [-0,002; 0,13]	bd	Ś
Nudności	24	PAS 40	2/63 (3)	2/66 (3)	1,05 [0,15; 7,21]	0,00 [-0,06; 0,06]	bd	Ś
		PAS 60	4/62 (6)		2,13 [0,40; 11,22]	0,03 [-0,04; 0,11]	bd	Ś
Zapalenie nosogardzieli	24	PAS 40	4/63 (6)	2/66 (3)	2,10 [0,40; 11,04]	0,03 [-0,04; 0,11]	bd	Ś
		PAS 60	7/62 (11)		3,73 [0,80; 17,25]	0,08 [-0,01; 0,17]	bd	Ś
Zawroty głowy	24	PAS 40	5/63 (8)	2/66 (3)	2,62 [0,53; 13,01]	0,05 [-0,03; 0,13]	bd	Ś
		PAS 60	1/62 (2)		0,53 [0,05; 5,72]	-0,01 [-0,07; 0,04]	bd	Ś

5.3. Wyniki z przedłużonej fazy badania PAOLA

Pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowe badanie PAOLA, mogli kontynuować leczenie w ramach przedłużonej fazy badania. Wyniki z przedłużonej fazy badania dotyczą 28-tygodniowego okresu obserwacji (52 tyg. leczenia). W przedłużonej fazie badania udział wzięło 173 pacjentów (PAS 40 – 57 pacjentów, PAS 60 – 54, ramię *cross-over* – 62), spośród których 144 osób ukończyło 28-tygodniowy okres przedłużonej fazy badania.

5.3.1. Skuteczność

Dane z fazy przedłużonej wskazują, że skuteczność PAS 40 i PAS 60 wykazana na etapie fazy RCT utrzymywała się w dłuższym okresie obserwacji. Ponadto, u pacjentów z grupy kontrolnej (SSA), którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej w trakcie 24 tyg. leczenia, przełączenie na PAS 40 skutkowało uzyskaniem odpowiedzi u 20% chorych (Tabela 22). Wynik ten jest spójny z wynikami uzyskanymi w fazie głównej badania.

Tabela 22.
Wyniki fazy RCT oraz przedłużonej fazy badania PAOLA w odniesieniu do skuteczności terapii

Punkt końcowy	Faza RCT (OB = 24 tyg.)			Faza extension (OB = 28 tyg. ^a)		
	PAS 40	PAS 60	SSA	PAS 40	PAS 60	SSA → PAS 40
Kontrola biochemiczna	10/65 (15)	13/65 (20)	0/68 (0)	9/49 (18)	15/45 (33)	10/50 (20)
GH <2,5 µg/l	23/65 (35)	28/65 (43)	9/68 (13)	19/49 (39)	21/45 (47)	21/50 (42)
Normalizacja IGF-1	16/65 (25)	17/65 (26)	0/68 (0)	16/49 (33)	17/45 (38)	12/50 (24)

a) 52 tyg. leczenia łącznie z fazą RCT.

5.3.2. Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z przedłużonej fazy badania są zgodne z wynikami uzyskanymi w fazie RCT. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie przedłużonej fazy badania należały: hiperglikemia, cukrzyca, kamica żółciowa oraz biegunka (Tabela 23).

Tabela 23.
Wyniki przedłużonej fazy badania PAOLA w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych [16]

Punkt końcowy	PAS 40	PAS 60	SSA → PAS 40
	OB = 68,1 tyg. ^a	OB = 61,4 tyg. ^a	OB = 43,4 tyg. ^a
SAE	11/63 (17)	8/62 (13)	10/62 (16)
AE prowadzące do przerwania leczenia	7/63 (11)	8/62 (13)	4/62 (6)
Zgon	1/63 (2)	0/62 (0)	0/62 (0)
AE związane z hiperglikemią	47/63 (75)	43/62 (69)	28/62 (45)
Cukrzyca	14/63 (22)	16/62 (26)	10/62 (16)
Hiperglikemia	24/63 (38)	22/62 (35)	12/62 (19)
Biegunka	14/63 (22)	17/62 (27)	8/62 (13)
Ból głowy	13/63 (21)	5/62 (8)	3/62 (5)
Kamica żółciowa	14/63 (22)	15/62 (24)	8/62 (13)

a) Mediana okresu obserwacji.

6. DODATKOWE DANE NT SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA PASYREOTYDU W OPARCIU O WYNIKI PRZEDŁUŻONEJ FAZY BADANIA COLAO 2014

W celu przedstawienia uzupełniających danych nt. skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu stosowanego w populacji docelowej, zdecydowano o przedstawieniu wyników fazy przedłużonej randomizowanego badania Colao 2014. Badanie to wprawdzie nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej (uwzględniało pacjentów wcześniej nieleczonych farmakologicznie), tym niemniej faza przedłużona w tej pracy (*extension*) została zaprojektowana w taki sposób, iż w razie nieskuteczności leczenia przypisanego na drodze randomizacji (PAS lub OCT LAR), umożliwiała zastosowanie terapii alternatywnej (*cross-over*), a więc część pacjentów pod względem wcześniejszego leczenia odpowiadała populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej. Poniżej zaprezentowano najważniejsze wyniki fazy przedłużonej badania Colao 2014, natomiast charakterystyka badania znajduje się w Rozdz. 4.2.2

Wyniki fazy przedłużonej (pacjenci OCT LAR -> PAS)

Spośród 81 pacjentów, którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej podczas leczenia OCT LAR w ramach fazy RCT, zastosowanie PAS w fazie przedłużonej pozwoliło na uzyskanie kontroli biochemicznej u 14 pacjentów (17%) po 52 tyg. leczenia. W tym samym okresie obserwacji (52 tyg.) docelowy poziom GH < 2,5 µg/l lub normalizację poziomu IGF-1 uzyskano odpowiednio u 36 (44%) i 22 (27%) pacjentów (Tabela 24). U 25 chorych (54%) doszło do istotnej redukcji guza, definiowanej jako zmniejszenie objętości o $\geq 20\%$, z kolei średnie zmniejszenie objętości guza w tym okresie obserwacji wynosiło 25%. Objawy towarzyszące akromegalii uległy nieznacznej poprawie o czym świadczą ujemne wartości uzyskane dla poszczególnych objawów. Podnobbnie w przypadku oceny jakości życia wg kwestionariusza AcroQoL obserwowano nieznaczną poprawę względem wartości początkowych (Tabela 25).

Niemal u wszystkich pacjentów z grupy OCT LAR → PAS raportowano wystąpienie AE, niezależnie od związku ze stosowanym lekiem. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano rzadko (6 przypadków (7%)), spośród których jedynie dwa uznano za związane z leczeniem PAS. AEs 3 i 4 stopnia występowały odpowiednio u 23% pacjentów. Badanie z powodu AE przerwało 12 (15%) pacjentów. Raportowano 1 zgon, który w ocenie badaczy nie miał związku z zastosowanym leczeniem. Najczęściej występującymi AEs u pacjentów z grupy OCT LAR → PAS były hiperglikemia (27%), biegunka (22%) oraz ból głowy (20%). Spośród AEs zakwalifikowanych jako 3 i 4 stopnia najczęściej raportowano epizody hiperglikemii, które były obecne u 4 pacjentów (5%), pozostałe zdarzenia występowały sporadycznie. Obserwowano wzrost średniego poziomu HbA1c i FPG u pacjentów leczonych PAS w fazie przedłużonej po 26 i 52 tyg. względem poziomu wyjściowego. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zebrano poniżej (Tabela 26).

Tabela 24.
Wyniki skuteczności w grupie OCT LAR → PAS w trakcie trwania fazy przedłużonej (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	OCT LAR → PAS [n/N (%)]
Kontrola biochemiczna	26	17/81 (21)
	52	14/81 (17)
GH < 2,5 µg/l	26	35/81 (43)
	52	36/81 (44)
Normalizacja IGF-1	26	25/81 (31)
	52	22/81 (27)
Redukcja guza o ≥20%	52	25/46 (54)

Tabela 25.
Wyniki skuteczności w grupie OCT LAR → PAS w trakcie trwania fazy przedłużonej (dane ciągłe)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	OCT LAR → PAS		
		N	Średnia (SD)	
Zmiana wielkości guza [%]	52	46	25 (25)	
Zmiana nasilenie objawów ^a	Ból głowy	52	bd	-0,3 (0,8)
	Bóle kostno-stawowe	52	bd	-0,1 (0,6)
	Parestezje	52	bd	-0,1 (0,9)
	Pocenie się	52	bd	0,0 (0,7)
	Zmęczenie	52	bd	-0,1 (0,9)
Jakość życia wg AcroQoL	<i>baseline</i>	bd	58,9 (23,1)	
	52	bd	60,3 (24,3)	

a) Im wyższy wynik, tym większa zmiana w zakresie nasilenia objawów. Wynik ujemny świadczy o zmniejszeniu negatywnych objawów, wynik dodatni o ich nasileniu.

b) Skala kwestionariusza przyjmuje wyniki od 0-100, gdzie 0 oznacza najgorszy wynik a 100 najlepszy.

Tabela 26.
Szczegółowe AE raportowane w grupie OCT LAR → PAS w trakcie trwania fazy przedłużonej

Punkt końcowy	OB [tyg.]	OCT LAR → PAS [n/N (%)]	
AE ogółem			
AE	56	75/81 (93)	
SAE	56	6/81 (7) ^b	
AE ≥3 stopnia	56	19/81 (23)	
AE prowadzące do przerwania leczenia	56	12/81 (15)	
Zgony ^a	56	1/81 (<1)	
AE szczegółowe			
Rodzaj AE	AE bez względu na stopień nasilenia	AE stopnia 3/4	
Hiperglikemia	56	22/81 (27)	4/81 (5)
Biegunka	56	18/81 (22)	0/81 (0)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	OCT LAR → PAS [n/N (%)]	
Ból głowy	56	16/81 (20)	0/81 (0)
Kamica żółciowa	56	15/81 (19)	1/81 (1)
Cukrzyca	56	15/81 (19)	1/81 (1)
Zapalenie nosogardzieli	56	12/81 (15)	0/81 (0)
Ból stawów	56	10/81 (12)	0/81 (0)
Wzrost poziomu fosfokinazy kreatyninowej we krwi	56	6/81 (7)	0/81 (0)
Zawroty głowy	56	5/81 (6)	0/81 (0)
Wzrost poziomu trójglicerydów we krwi	56	1/81 (1)	0/81 (0)

AE opisywano wg kryteriów CTCAE v. 3.0; przedstawiono AE występujące u $\geq 10\%$ niezależnie od grupy uwzględnionej w przedłużonej fazie badania.

a) dane z raportu EMA 2014, w ocenie badaczy brak związku z leczeniem PAS,

b) Dwa przypadki uznano za związane z leczeniem PAS.

Tabela 27.

Ocena wpływu na metabolizm glukozy w grupie OCT LAR → PAS w trakcie trwania fazy przedłużonej

Punkt końcowy	OB [tyg.]	OCT LAR → PAS	
		N	Średnia (SD)
HbA1c [%]	<i>baseline</i>	bd	6,19 (bd)
	12	bd	7,03 (bd)
	52	bd	6,68 (bd)
FPG [mg/dl]	<i>baseline</i>	bd	104 (bd)
	12	bd	130(bd)
	52	bd	125 (bd)

AE opisywano wg kryteriów CTCAE v. 3.0

7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

7.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania analogów somatostatyny opublikowanych na stronach internetowych następujących urzędów i agencji regulatorowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

W wyniku przeszukania ww. źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 2 komunikaty odnośnie bezpieczeństwa leków należących do grupy SSA, po jednym dotyczącym pasyreotydu i oktreotydu LAR.

Nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa dotyczących stosowania pasyreotydu, jednakże na stronie EMA odnaleziono informację iż lek znajduje się na liście leków poddanych dodatkowemu nadzorowi na terenie UE, z uwagi na fakt, iż zawiera nową substancję czynną (postępowanie rutynowe dotyczące wszystkich nowych cząsteczek). [22, 23]

Na stronie internetowej FDA zidentyfikowano komunikat dotyczący wprowadzenia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa w charakterystyce oktreotydu LAR (preparat Sandostatin® LAR®). W 2008 r. wprowadzono ostrzeżenie dotyczące możliwości wystąpienia: kamicy żółciowej i błotka żółciowego, hiperglikemii i hipoglikemii oraz zaburzeń czynności tarczycy w trakcie terapii oktreotydem LAR. W związku z tym zaleca się okresowe monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia niepokojących symptomów oraz monitorowanie poziomu glukozy przed rozpoczęciem oraz w trakcie terapii, jak również przy każdej zmianie dawki leku. W razie potrzeby należy także wprowadzić lub odpowiednio dostosować leczenie przeciwcukrzycowe. Aby uniknąć zaburzeń w funkcjonowaniu tarczycy, zalecono (na początku leczenia oraz okresowo), u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu, ocenę czynności tarczycy (pomiar tyreotropiny, frakcji całkowitej i wolnej tyreksyny). [24]

7.2. Wyniki badania ACCESS

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględniono jedno, otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badanie ACCESS, w ramach którego zapewniono pacjentom szybki dostęp do terapii PAS, w trakcie oczekiwania na jego zatwierdzenie przez organy regulacyjne. [18] Celem badania była

ocena bezpieczeństwa PAS w dawce 40 mg w populacji pacjentów z akromegalią, którzy nie zdecydowali się, bądź nie kwalifikowali się do leczenia operacyjnego lub po zabiegu nie uzyskali kontroli choroby. Szczegóły dotyczące charakterystyki badania podano w Rozdz. 4.2.2

W trakcie leczenia, którego średni czas trwania wynosił 37,6 tygodni (średnia liczba iniekcji 9,8) u wszystkich pacjentów zaobserwowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia. Najczęściej raportowano zdarzenia związane z hiperglikemią, oraz zdarzenia związane z układem pokarmowym, takie jak biegunka (39%), nudności (27%) oraz ból brzucha (18%). AEs o stopniu nasilenia ≥ 3 lub SAE raportowano u 25% pacjentów, przy czym jedynie w przypadku 11 odnotowanych zdarzeń podejrzewano jego związek z leczeniem PAS. Najczęściej raportowanymi AEs ≥ 3 stopnia były ból brzucha oraz podwyższony poziom glukozy, z których każde zaobserwowano u 3 pacjentów (7%). Zdarzenia potencjalnie związane z terapią wystąpiły u 6 pacjentów (14%) i obejmowały podwyższony poziom glukozy, podwyższony poziom HbA1c, cukrzycę typu 2, ból brzucha, skurcze mięśni, łysienie, zapalenie trzustki, kamice trzustki oraz kamice żółciową. Terapię z powodu wystąpienia AE/zaburzeń wyników laboratoryjnych przerwało 11% chorych. Szczegółowe wyniki dotyczące najczęściej występujących AEs przedstawiono poniżej (Tabela 28).

Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią odnotowano u 20 pacjentów (46%), przy czym większość z nich miała charakter łagodny (stopień ≤ 2). W trakcie leczenia PAS zaobserwowano istotne statystycznie podwyższenie średniego poziomu HbA1c z 5,9% do 6,8% ($p = 0,0002$) oraz średniego poziomu FPG z 100,4 mg/dl do 135,9 mg/dl ($p < 0,0001$) po 3 miesiącach stosowania PAS względem *baseline*. Po 15 miesiącach stosowania PAS również odnotowano istotnie statystyczne podwyższenie średniego poziomu FPG ($p = 0,0096$) względem *baseline*. Szczegóły dotyczące zmian liczby pacjentów o podwyższonych poziomach parametrów metabolizmu glukozy oraz średnie zmiany parametrów w wyniku leczenia PAS przedstawiono poniżej (Tabela 29, Tabela 30).

Terapię przeciwcukrzycową wraz z pierwszą dawką PAS lub tuż po niej rozpoczęto u 21 pacjentów (48%). W większości przypadków (67%), do skutecznego kontrolowania AEs, związanych z hiperglikemią wystarczyło zastosowanie leków pierwszej linii (metformina, sitagliptyna).

Udział w badaniu przerwało 16 pacjentów (36%), w tym 6 osób z powodu niezadowolających efektów terapeutycznych, 5 osób w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu oraz 5 osób z powodu AEs. Wystąpienie hipoglikemii skutkowało przerwaniem terapii u 4 pacjentów.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich pacjentów otrzymujących PAS, jednakże stosunkowo rzadko raportowano AEs o stopniu nasilenia ≥ 3 , AEs skutkujące przerwaniem terapii, a także AEs związane ze stosowaną terapią. Znaczny odsetek pacjentów leczonych PAS doświadczył AE związanych z hiperglikemią, przy czym w większości charakteryzowały się one łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia i były skutecznie kontrolowane za pomocą podstawowych leków przeciwcukrzycowych.

Tabela 28.
Najczęściej występujące AE^a w badaniu ACCESS (obserwowane z częstością $\geq 7\%$)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Stopień 3	Ogółem
AE ogółem	11/44 (25)	44/44 (100)
Biegunka	0/44 (0)	17/44 (39)
Nudności	1/44 (2)	12/44 (27)
Hiperglikemia ^b	0/44 (0)	10/44 (23)
Podwyższony poziom glukozy we krwi ^c	3/44 (7)	10/44 (23)
Ból brzucha	3/44 (7)	8/44 (18)
Kamica żółciowa	0/44 (0)	8/44 (18)
Zapalenie nosogardzieli	0/44 (0)	7/44 (16)
Zmęczenie	1/44 (2)	6/44 (14)
Hipoglikemia	0/44 (0)	6/44 (14)
Cukrzyca typu II	1/44 (2)	6/44 (14)
Wymioty	1/44 (2)	6/44 (14)
Zawroty głowy	0/44 (0)	5/44 (11)

a) Raportowane jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).

b) Zgłoszona przez klinicystę.

c) Określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych.
W badaniu nie raportowano wystąpienia AEs stopnia 4.

Tabela 29.
Porównanie liczby pacjentów z podwyższonymi poziomami parametrów metabolizmu glukozy w badaniu ACCESS

Punkt końcowy	OB [mies.]	[n/N (%)]		p
		baseline	OB. [mies.]	
Podwyższony poziom HbA1c >6,4%	3	5/43 (12)	17/42 (40)	bd
	15	bd	4/10 (40)	bd
Podwyższony poziom FPG >99 mg/dl	3	18/43 (42)	39/42 (93)	bd

Tabela 30.
Wyniki porównania parametrów metabolizmu glukozy po 3 mies. i 15 mies. stosowania PAS względem *baseline* w badaniu ACCESS

Punkt końcowy	OB [mies.]	Średnia (SD ^a)				p
		N	baseline	N	OB [mies.]	
HbA1c [%]	3	42	5,9 (0,76)	42	6,8 (1,25)	0,0002
	15	10	5,8 (bd)	10	6,3 (0,75)	0,1219
FPG [mg/dl]	3	42	100,4 (19,2)	42	135,9 (45,05)	<0,0001
	15	10	102,4 (bd)	10	123,2 (15,65)	0,0096

a) wartości odczytane i obliczone na podstawie wykresu

7.3. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności na podstawie ChPL

Pasyreotyd

- U zdrowych ochotników i pacjentów leczonych pasyreotydem często zgłaszano zmiany stężenia glukozy we krwi – w badaniach obserwowano hiperglikemię i rzadziej hipoglikemię. Przed rozpoczęciem leczenia PAS należy przeprowadzić u pacjentów ocenę glikemii i monitorować ją w trakcie trwania terapii. W przypadku wystąpienia hiperglikemii zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia przeciw cukrzycowego. Jeżeli niekontrolowana hiperglikemia utrzymuje się pomimo odpowiedniego leczenia, dawkę PAS należy zmniejszyć lub przerwać terapię. U pacjentów ze słabo kontrolowaną glikemią przed i podczas leczenia należy zintensyfikować leczenie i kontrolę cukrzycy. [25]
- U pacjentów leczonych PAS często obserwuje się łagodny, przemijający wzrost aktywności aminotransferaz. Zaleca się monitorowanie czynności wątroby przed rozpoczęciem terapii PAS po tygodniu oraz po 2–3 tygodniach, a następnie co miesiąc przez 3 mies. leczenia. W przypadku wystąpienia wzrostu aktywności transaminazy należy monitorować pacjentów do chwili, gdy wynik powróci do wartości sprzed leczenia. Terapię PAS należy przerwać w przypadku wystąpienia u chorych żółtaczk lub innych objawów, które sugerowałyby klinicznie istotną dysfunkcję wątroby. Leczenia nie należy wznawiać, jeśli istnieje podejrzenie, że nieprawidłowa czynność wątroby ma związek z PAS. [25]
- Zalecane jest szczegółowe monitorowanie pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia i /lub czynnikami ryzyka bradykardii, takimi jak: istotna klinicznie bradykardia, ostry zawał mięśnia sercowego, blok serca wysokiego stopnia, zastoinowa niewydolność serca (klasa III i IV wg NYHA¹), niestabilna dusznica bolesna, utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór w wywiadzie. Konieczne może być również dostosowanie dawki leków betaandrenolitycznych, blokerów kanałów wapniowych lub produktów leczniczych stosowanych w kontrolowaniu równowagi elektrolitowej. [25]
- Należy zachować ostrożność oraz dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, stosując PAS u pacjentów narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT, takich jak: wrodzony zespół odstępu QT, niekontrolowane lub istotne choroby serca (niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dusznica bolesna lub istotna klinicznie bradykardia), hipokaliemia i/lub hipomagnezemia, przyjmowanie antyarytmicznych produktów leczniczych lub innych substancji, które prowadzą do wydłużenia odstępu QT. [25]
- Zalecane jest wykonanie badania elektrokardiogramu (EKG) przed rozpoczęciem leczenia produktem Signifor® oraz sprawdzenie wpływu PAS na odstęp QTc po 21 dniach od rozpoczęcia leczenia, a później według wskazań klinicznych. [25]
- Przed podaniem PAS należy skorygować hipokaliemię i/lub hipomagnezemię i je okresowo monitorować w trakcie leczenia. [25]

¹ Skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca, zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (NYHA).

- Konieczne jest monitorowanie i poinformowanie pacjentów o oznakach i objawach hiperkortyzolemii, a w przypadku potwierdzonego jej wystąpienia konieczne może być zastosowanie tymczasowego leczenia zastępczego egzogennymi steroidami i/lub zmniejszenie dawki, lub przerwanie leczenia PAS. [25]
- Ze względu na zwiększoną częstość zgłaszania kamicy żółciowej podczas badań klinicznych z PAS wskazane jest wykonanie badania USG pęcherzyka żółciowego przed oraz po 6 mies., a następnie w odstępach 12-miesięcznych w czasie leczenia produktem Signifor®. [25]
- Zaleca się monitorowanie czynności przysadki mózgowej przed i w trakcie leczenia produktem Signifor®. [25]
- Korzyści terapeutyczne przyjmowania PAS u pacjentek z akromegalią mogą spowodować przywrócenie płodności, zatem kobiety w wieku rozrodczym w razie konieczności powinny stosować odpowiednie środki zapobiegania ciąży podczas terapii PAS. [25]
- W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych (pochodnych kumaryny lub heparyny) i PAS należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem zmian w parametrach krzepnięcia oraz odpowiednio dostosować dawkę leków przeciwzakrzepowych. [25]
- Należy zachować ostrożność podczas stosowania PAS u pacjentów z zaburzeniami nerek ciężkiego stopnia lub ze schyłkową niewydolnością nerek. [25]

Oktreotyd LAR

- Każdego pacjenta należy dokładnie obserwować, a w przypadku pojawienia się cech rozrostu guza należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia. [26]
- Korzyści terapeutyczne przyjmowania OCT u pacjentek z akromegalią mogą spowodować przywrócenie płodności, zatem kobiety w wieku rozrodczym w razie konieczności powinny stosować odpowiednie środki zapobiegania ciąży podczas terapii OCT. [26]
- U pacjentów leczonych OCT należy kontrolować czynność wątroby, a w przypadku długoterminowego leczenia zaleca się również kontrolowanie czynności tarczycy. [26]
- Ze względu na częste przypadki bradykardii konieczne może być dostosowanie dawek niektórych leków stosowanych równolegle np.: antagonistów receptorów beta-adrenergicznych, antagonistów kanałów wapniowych lub leków stosowanych w utrzymaniu równowagi wodno-elektrolitowej. [26]
- Zalecane jest badanie ultrasonograficzne pęcherzyka żółciowego przed leczeniem oraz podczas leczenia produktem Sandostatin® LAR® w odstępach około 6-miesięcznych. W przypadku wystąpienia objawowej kamicy żółciowej, należy wdrożyć leczenie metodą rozpuszczania kamieni żółciowych z wykorzystaniem kwasów żółciowych lub chirurgicznie. [26]
- Wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności w przypadkach insulinomy, ze względu na to, że OCT może nasilić hipoglikemię i przedłużyć czas jej trwania. [26]
- Z powodu hamującego działania na hormon wzrostu, glukagon i insulinę OCT może wpływać na regulację stężenia glukozy. Możliwe jest wystąpienie upośledzenia poposiłkowej tolerancji glukozy, a w niektórych przypadkach jako wynik długotrwałego podskórnego podawania produktu leczniczego, może zostać wywołany stan przetrwałej hipoglikemii. [26]

- U pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu 1 OCT może wpływać na regulację stężenia glukozy i zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę. W przypadku pacjentów bez cukrzycy oraz pacjentów z cukrzycą typu 2 z częściowo zachowanymi rezerwami insuliny, OCT podawany podskórnym może zwiększać poposiłkowe stężenie glukozy we krwi. Zatem zalecane jest monitorowanie tolerancji glukozy i leczenia przeciwcukrzycowego. [26]
- OCT może u niektórych pacjentów zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów. [26]
- Zalecane jest monitorowanie stężenia witaminy B12 podczas leczenia, u pacjentów, u których w przeszłości występował niedobór tej witaminy. [26]

Lanreotyd autogel

- Zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem obecności kamieni żółciowych ze względu na hamowanie motoryki pęcherzyka żółciowego przez LAN. [27]
- Podczas leczenia LAN należy kontrolować stężenie glukozy we krwi oraz zmodyfikować leczenie przeciwcukrzycowe u pacjentów chorujących na cukrzycę ze względu na możliwość występowania hipoglikemii lub hiperglikemii. [27]
- Ze względu na możliwość wystąpienia zahamowania czynności tarczycy podczas stosowania LAN, w wypadku wskazań klinicznych należy przeprowadzić testy oceniające jej czynność. [27]
- Podczas stosowania LAN może dochodzić do zwolnienia akcji serca. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z bradykardią oraz z chorobami serca ze względu na ryzyko wystąpienia bradykardii zatokowej. [27]

8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz dodatkowo przeprowadzonego przeszukania sieci Internet odnaleziono 1 opracowanie wtórne przygotowane przez NHS England i opublikowane w 2016 roku, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Signifor® w leczeniu pacjentów z akromegalią (dokument w wersji do konsultacji publicznej). [20] W ramach wspomnianego opracowania wtórnego przeprowadzono przeszukiwanie systematyczne baz informacji medycznych (PubMed, Cochrane, NICE, SIGN), przy czym nie podano daty przeszukania. Do przeglądu kwalifikowano badania, w których populację stanowili pacjenci z akromegalią uprzednio nieleczeni lub z niedostateczną kontrolą choroby za pomocą poprzedniego leczenia, w tym innymi SSA. Autorzy uwzględniali doniesienia naukowe bez względu na metodykę. Ostatecznie kryteria włączenia do przeglądu spełniło 6 doniesień naukowych (4 badania RCT, 1 opis przypadku, 1 praca pogładowa). Autorzy przeglądu nie sformułowali własnych wniosków (w podsumowaniu wyników przytoczono wnioski autorów poszczególnych prac). Wiarygodność przeglądu NHS England w skali AMSTAR oceniono na niską (4/11 pkt).

9. WNIOSKI KOŃCOWE

W porównaniu bezpośrednim w populacji dorosłych pacjentów z akromegalią, nieskutecznie leczonych SSA, wykazano znamiennej statystycznie przewagę pasyreotydu nad kontynuacją leczenia za pomocą SSA. [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] Podobnie odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną wynosił 15–20% w grupie leczonej PAS 40 i PAS 60, podczas gdy w ramieniu kontrolnym żaden z pacjentów nie uzyskał kontroli biochemicznej. Istotną statystycznie przewagę PAS nad SSA wykazano również w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących GH <2,5 µg/l, normalizację IGF-1, jak również redukcję wielkości guza o co najmniej 25%. Stosowanie PAS wiązało się również z poprawą jakości życia oraz poprawą w zakresie nasilenia objawów akromegalii.

W przedłużonej fazie badania trwającej 28 tyg. wykazano, iż skuteczność PAS 40 i PAS 60 uzyskana w części randomizowanej badania utrzymywała się w dłuższym okresie obserwacji. Zmiana leczenia z SSA (grupa kontrolna) na PAS pozwoliła uzyskać kontrolę biochemiczną u 20% chorych. Również wyniki dotyczące skuteczności PAS pochodzące z przedłużonej fazy innego badania (Colao 2014) są spójne z rezultatami uzyskanymi w głównej części analizy klinicznej.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem było wyższe u pacjentów leczonych za pomocą PAS niż w grupie kontrolnej (SSA), przy czym większość z nich miała charakter łagodny do umiarkowanego. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W grupie leczonej PAS istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej raportowano epizody hiperglikemii, wystąpienie cukrzycy oraz biegunkę. Wykazano, iż wczesne rozpoczęcie leczenia przeciwcukrzycowego wpływa na poprawę kontroli glikemii. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z przedłużonej fazy badania są zgodne z wynikami uzyskanymi w fazie RCT, podobnie jak wyniki pochodzące z przedłużonej fazy innego badania (Colao 2014).

10. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze ograniczenia, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej. Niemniej wyniki te stanowią najlepsze dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianych interwencji. Do wspomnianych ograniczeń należą:

1. W badaniach klinicznych głównym punktem końcowym była kontrola biochemiczna (prawidłowy poziom GH i IGF-1), która opiera się wyłącznie na pomiarach laboratoryjnych, a więc należy do tzw. zastępczych punktów końcowych. Parametr ten jest powszechnie stosowany do oceny odpowiedzi na leczenie i pomiaru aktywności choroby, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rutynowej praktyce klinicznej. Ponadto w długoterminowych obserwacjach wykazano związek między uzyskaniem kontroli biochemicznej a redukcją śmiertelności, redukcją powikłań oraz poprawą jakości życia pacjentów.
2. W badaniu PAOLA zaślepieniu podlegała wyłącznie dawka pasyreotydu (40 mg vs 60 mg).
3. Wyniki z przedłużonej fazy badania PAOLA pochodzą z posteru oraz abstraktu konferencyjnego (brak publikacji pełnotekstowej), co stwarza ryzyko wystąpienia błędu raportowania.

Zgodnie z przyjętymi przez firmę HTA Consulting zasadami numerowania kolejnych wersji analiz efektywności i raportów HTA, numer 1.0 uzyskuje ostateczna wersja analizy przed dokonaniem ewentualnych recenzji przez zewnętrznych audytorów. Wersja ostateczna, poddana recenzjom przez ekspertów „zewnętrznych”, uzyskuje numer 2.0.

11. DYSKUSJA

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Signifor® (pasyreotyd, PAS) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem autogel w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni). Wybór komparatorów został poprzedzony analizą problemu decyzyjnego, która wykazała, że komparatorem dla ocenianej interwencji będą SSA, tj. oktreotyd LAR w dawce ≥ 30 mg oraz LAN ATG a więc terapia obecnie stosowana i refundowana w Polsce.

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2] W jego wyniku zidentyfikowano 1 badanie kliniczne (PAOLA) oceniające pasyreotyd względem analogów somatostatyny (SSA). W zidentyfikowanym badaniu klinicznym I-rzędowym punktem końcowym była ocena kontroli biochemicznej (definiowana jako $\text{GH} < 2,5 \mu\text{g/l}$ oraz normalizacja IGF-1 dostosowanego względem płci i wieku), mająca charakter zastępczego punktu końcowego, niemniej w praktyce klinicznej stanowi ona uznany miernik skuteczności terapii, a dostępne doniesienia naukowe wskazują na jej związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi, takimi jak śmiertelność czy jakość życia. [3] W badaniu PAOLA nie zastosowano wprawdzie zaślepienia w zakresie PAS vs SSA (zaślepienie obejmowało jedynie dawki: PAS 40 i PAS 60), tym niemniej wydaje się mieć to mniejsze znaczenie zwłaszcza jeśli chodzi o ocenę obiektywnych punktów końcowych, takich jak kontrola biochemiczna.

W badaniu PAOLA wykazano istotną statystycznie i klinicznie przewagę (*superiority*) pasyreotydu nad grupą kontrolną stosującą SSA pod względem odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną, którą stwierdzono u 15% pacjentów z grupy PAS 40 i u 20% chorych z grupy PAS 60 oraz u żadnego z pacjentów otrzymujących SSA. Brak odpowiedzi u pacjentów leczonych za pomocą SSA wynika najpewniej z faktu, iż do badania kwalifikowano pacjentów, u których nie uzyskano kontroli nad chorobą podczas co najmniej 6-miesięcznej terapii SSA. Istnieją doniesienia, że nawet w tej grupie chorych istnieje możliwość uzyskania kontroli nad chorobą za pomocą SSA, przy czym odpowiedź na leczenie może się pojawiać po dłuższym, nawet 12-miesięcznym, okresie leczenia. [28] Ponadto w praktyce klinicznej leczenie SSA jest często kontynuowane pomimo braku kontroli biochemicznej, gdyż zapewnia utrzymanie obniżonego poziomu GH i IGF-1 w stosunku do wartości odnotowanych przed rozpoczęciem leczenia. [7] Populację docelową w badaniu PAOLA stanowili pacjenci uprzednio nieskutecznie leczeni SSA, a więc chorzy, u których mogło dojść do powstania oporności na SSA, dlatego obserwowane w badaniu efekty terapeutyczne pasyreotydu oraz SSA są znacznie mniejsze niż w populacji nie leczonej SSA. W randomizowanym badaniu (Colao 2014), obejmującym 358 pacjentów z nieleczoną wcześniej akromegalią, również wykazano istotną

statystycznie przewagę pasyreotydu nad oktreotydem LAR w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną, przy czym bezwzględne wartości były wyższe w obu grupach (31% vs 19%, $p = 0,07$). [19]

Definicja kontroli biochemicznej na przestrzeni lat uległa zmianom co wynikało z rozwoju technik stosowanych do oznaczania poziomu GH i IGF-1. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej kontrolę biochemiczną definiuje się jako poziom IGF-1 w normie dla płci i wieku oraz średni poziom GH $< 1 \mu\text{g/l}$ lub najniższy poziom GH $< 0,4 \mu\text{g/l}$ w teście OGTT. [29, 30] W badaniu PAOLA stosowano wyższy próg dla GH ($< 2,5 \mu\text{g/l}$) w zakresie oceny kontroli biochemicznej, zgodnie z obowiązującymi wówczas standardami. Zmiana kryteriów wyrównania biochemicznego zmniejsza ogólną liczbę pacjentów uzyskujących cel terapeutyczny, przy czym efekt w większym stopniu dotyczy grupy kontrolnej niż PAS. W ramieniu PAS 40 odsetek pacjentów z GH $< 2,5 \mu\text{g/l}$ był około 2,7 razy wyższy niż dla SSA, natomiast odsetek pacjentów z GH $< 1 \mu\text{g/l}$ był przeszło 4-krotnie wyższy. Analogiczną zależność uzyskano również dla porównania wyższej dawki PAS gdzie wskaźniki skuteczności względnej wynosiły 3,25 oraz 6,28 odpowiednio dla GH $< 2,5 \mu\text{g/l}$ oraz GH $< 1 \mu\text{g/l}$.

Wyniki pochodzące z przedłużonej fazy badania PAOLA wskazują, iż skuteczność pasyreotydu obserwowana w ciągu pierwszych 6 miesięcy fazy randomizowanej utrzymywała się również w dłuższym okresie obserwacji. Ponadto, u pacjentów z grupy kontrolnej (SSA), którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej w trakcie fazy głównej, zastosowanie pasyreotydu skutkowało uzyskaniem odpowiedzi u 20% chorych, a więc na poziomie obserwowanym w badaniu RCT. [17] Podobne rezultaty obserwowano w fazie przedłużonej innego badania (Colao 2014), gdzie zastosowanie PAS po nieskutecznym leczeniu OCT skutkowało uzyskaniem kontroli biochemicznej u 17-21% pacjentów. [19, 21]


Ryzyko wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych w ramieniu PAS nie różniło się od ryzyka obserwowanego w ramieniu otrzymującym SSA pierwszej generacji, tj. oktreotyd i lanreotyd. Istotną statystycznie różnicę między pasyreotydem a grupą kontrolną obserwowano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodów hiperglikemii, cukrzycy oraz biegunki. Odsetek pacjentów, u których raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią, wynosił 67% i 61% w grupie PAS 40 i PAS 60. W badaniu Colao 2014, w populacji pacjentów z akromegalią nieleczonych wcześniej farmakologicznie, odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią w grupie pacjentów leczonych pasyreotydem był zbliżony i wynosił 57%. [19] Analiza w podgrupach pacjentów z badania PAOLA wyodrębnionych ze względu na wyjściowy status tolerancji glukozy wykazała, iż pasyreotyd istotnie statystycznie zwiększał ryzyko wystąpienia hiperglikemii w populacji ogólnej (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania) oraz u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą na początku terapii, podczas gdy u osób z właściwą tolerancją glukozy czy stanem przedcukrzycowym ryzyko wystąpienia hiperglikemii w grupie stosującej PAS oraz SSA było zbliżone (brak istotnej statystycznie różnicy między grupami). Badania przeprowadzone u zdrowych ochotników wykazały, że pasyreotyd hamuje sekrecję insuliny oraz inkretyn, co może nasilać hiperglikemię u osób z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym. [31, 32] Przeprowadzona analiza

regresji wykazała, że do czynników istotnie zwiększających ryzyko wystąpienia hiperglikemii należą: otyłość (BMI ≥ 25 kg/m²), wysoki poziom HbA1c, cukrzyca oraz dyslipidemia. Wczesne rozpoczęcie leczenia lekami przeciwcukrzycowymi u osób doświadczających hiperglikemii podczas terapii pasyreotydem prowadzi jednak do szybkiej poprawy kontroli glikemii. [8] Jednocześnie wyniki badania ACCESS dedykowane wyłącznie ocenie bezpieczeństwa PAS stosowanego u pacjentów z akromegalią, potwierdzają opisany w badaniu PAOLA profil bezpieczeństwa leku. Zdarzenia niepożądane odnotowano u wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, niemniej zdarzenia o stopniu nasilenia ≥ 3 , czy zdarzenia skutkujące przerwaniem terapii, bądź związane ze stosowanym lekiem raportowano rzadko z częstością nie przekraczającą 25%. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami były epizody hiperglikemii, przy czym miały one charakter łagodny do umiarkowanego i były skutecznie kontrolowane podstawowymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Do częstych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w trakcie terapii pasyreotydem należą też dolegliwości żołądkowo-jelitowe, przy czym mają one charakter łagodny. Zaburzenia te obserwowano rzadziej w populacji pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych SSA niż u pacjentów wcześniej nieleczonych. [7, 19] Ponadto zaobserwowano, że występują one głównie na początku leczenia za pomocą jakiegokolwiek preparatu z grupy analogów somatostatyny, a następnie ich nasilenie słabnie. [7]

Podsumowując, pasyreotyd stosowany w populacji pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny, jest terapią pozwalającą uzyskać kontrolę biochemiczną u 15–20% pacjentów, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Oceniana interwencja jest właściwą odpowiedzią na wysoką potrzebę skutecznego i bezpiecznego leczenia akromegalii po niepowodzeniu standardowo stosowanych SSA. Kontrola biochemiczna choroby uzyskana za pomocą ocenianej terapii przyczyni się do zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań akromegalii, prowadząc do wydłużenia przeżycia chorych oraz poprawy ich jakości życia.

12. BIBLIOGRAFIA

1. 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 (Dz.U. 2012 poz. 388).
Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
2. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016. AOTMiT
Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
3. 
4. Haggins J, Green S. (2011) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration
Dostęp: http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm.
5. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. (2009) AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 62(10):1013–1020.
6. Brozek J. GRADEpro v. 3.2.2.
7. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Lievre KK, Fleck J, Aout M, Pedroncelli AM, Colao A, Pasireotide C2402 Study Group. (2014) Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(11):875–884.
8. Gadelha MR. Management of pasireotide-induced hyperglycaemia with proactive monitoring and early intervention: key learnings from the phase III, 24-week PAOLA study. Poster GP-19-09. *ECE*; 2015; Dublin, Ireland. .
9. Schmid HA, Brue T, Colao A, Gadelha MR, Shimon I, Kapur K, Pedroncelli AM, Fleseriu M. (2016) Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine* 53(1):210–219.
10. Schmid H, Brue T, Colao A, Gadelha M, Shimon I, Kapur K, D'Amato L, Pedroncelli A, Fleseriu M. Effect of pasireotide on GH, IGF1, IGFBP2, IGFBP3, HbA1C and glucose in patients with inadequately controlled acromegaly: exploratory results from a multicentre, randomized, 24-week study (PAOLA). *16th European Congress of Endocrinology*; 17 kwiecień 2014; Wrocław. *Endocrine Abstracts*;35 P905.
11. Schmid H. Exploratory data evaluating the effect of pasireotide on GH, IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-3, HbA1c and glucose in patients with inadequately controlled acromegaly enrolled in a 24-week study (PAOLA). *Endocrine Society's 96th Annual Meeting and Expo*; 21 czerwiec 2014; Chicago. SUN-0615.
12. Efficacy and safety of pasireotide long acting release (LAR) versus octreotide LAR or lanreotide autogel (ATG) in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA). NCT01137682. Clinical Trials.gov.
Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01137682>.
13. A phase III, multicenter, randomized, parallel-group study to assess the efficacy and safety of double-blind pasireotide LAR 40 mg and pasireotide LAR 60 mg versus open-label octreotide LAR or lanreotide ATG in patients with inadequately controlled acromegaly. CSOM230C2402. Novartis Clinical Trial Results Website.
Dostęp: <http://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=13423>.
14. EMA. Signifor. Assessment report. EMA/CHMP/524716/2014 z dnia 25 września 2014 r. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002052/WC500179070.pdf.
15. Materiały dostraczone przez Zamawiającego. Szczegółowe wyniki pacjentów badania PAOLA.
16. Colao A. Pasireotide LAR maintains biochemical control in patients with acromegaly: results from the extension of randomised, phase III, PAOLA study. Poster EP-810. *European Congress of Endocrinology*; 2015; Dublin, Ireland. .
17. Gadelha MR. Biochemical control is maintained with pasireotide LAR in patients with acromegaly: Results from the extension of a randomized phase III study (PAOLA). Abstracts, PP09-Acromegaly. *The Endocrine Society's 97th Annual Meeting & Expo*; 5 marzec 2015; San Diego, USA. .

18. Fleseriu M, Rusch E, Geer EB, ACCESS Study Investigators. (2016) Safety and tolerability of pasireotide long-acting release in acromegaly-results from the acromegaly, open-label, multicenter, safety monitoring program for treating patients who have a need to receive medical therapy (ACCESS) study. *Endocrine* 55(1):247–255.
19. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen C-C, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M, Pasireotide C2305 Study Group. (2014) Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99(3):791–799.
20. NHS England. (2016) NHS England. Evidence review: pasireotide for acromegaly as third-line treatment (adults). Dostęp: https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/clinical-commissioning-wave4/user_uploads/a03x11-pasiretd-evidnc-rep.pdf (28.12.2016).
21. Bronstein MD, Fleseriu M, Neggers S, Colao A, Sheppard M, Gu F, Shen C-C, Gadelha M, Farrall AJ, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Freda P, Pasireotide C2305 Study Group. (2016) Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, phase III study. *BMC Endocr Disord* 16:16.
22. EMA. EMA. List of medicinal products under additional monitoring. 23 January 2017. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicines_under_additional_monitoring/2013/04/WC500142453.pdf.
23. EMA. EMA. Signifor. Additional monitoring. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002052/human_med_001547.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
24. Commissioner O of the. FDA Drug Safety Labeling Changes - Sandostatin LAR Depot (octreotide acetate for injectable suspension). marzec 2008. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm116304.htm> (22.5.2015).
25. ChPL Signifor (pasyreotyd). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002052/WC500128056.pdf.
26. ChPL Sandostatin LAR (oktreotyd). Dostęp: <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9125>.
27. ChPL Somatuline Autogel (lanreotyd). Dostęp: <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12893>.
28. Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R. (2011) Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr. Rev.* 32(2):247–271.
29. Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK, American Association of Clinical Endocrinologists. (2011) Wytyczne AACE. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly - 2011 update. *Endocr Pract* 17 Suppl 4:1–44.
30. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts SW, Ho KKY, Casanueva FF, Melmed S, Acromegaly Consensus Group. (2014) Wytyczne ACG. 2014. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 10(4):243–248.
31. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, Burke P, Ligueros-Saylan M, Mudaliar S. (2013) Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98(8):3446–3453.
32. Shenouda M, Maldonado M, Wang Y, Bouillaud E, Hudson M, Nesheiwat D, Hu K. (2014) An open-label dose-escalation study of once-daily and twice-daily pasireotide in healthy volunteers: safety, tolerability, and effects on glucose, insulin, and glucagon levels. *Am J Ther* 21(3):164–173.
33. Fleseriu M. (2014) Advances in the pharmacotherapy of patients with acromegaly. *Discovery Medicine* 17(96):329–338.
34. Colao A, Bronstein M, Brue T. (2014) Phase III, multicenter, randomized study (PAOLA) demonstrating that pasireotide LAR has superior efficacy over octreotide LAR and lanreotide ATG in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocr Rev* 34:.
35. Colao A, Pedroncelli A, Kandra A. (2015) Efficacy and safety of pasireotide long-acting release (LAR) in patients with inadequately-controlled acromegaly treated with first-generation somatostatin analogues (SSA): a study design of a phase IIIb open-label, single arm trial. *Endocrine Reviews* 36:.
36. Fleseriu M, Gadelha M, Bronstein M. (2014) Pasireotide LAR provides superior efficacy over octreotide LAR and lanreotide ATG in patients with inadequately controlled acromegaly: a phase III, multicenter, randomized study (PAOLA). *Growth Hormone and IGF Research* 24:S20–S21.
37. Fleseriu M, Rusch E, Warsi G. (2016) Safety and tolerability of pasireotide long-acting release in acromegaly-results from the acromegaly, open-label, multi-center, safety monitoring program for treating patients who have need to receive medical therapy (ACCESS) study. *Endocr Rev* 37(2):.

38. Gadelha M, Brue T, Fleseriu M. (2015) Proactive monitoring and early intervention in the management of pasireotide-induced hyperglycemia: Lessons from the phase III, 24-week paola study. *Endocr Rev* 36:.
39. Geer E, Glamocak A, Warsi G. (2015) An acromegaly, open-label, multi-center, safety monitoring program for treating patients with SOM230 (pasireotide) LAR who have need to receive medical therapy (ACCESS)-interim analysis results. *Endocr Rev* 36:.
40. Glamocak A, Warsi G, Zimmermann L. (2014) An acromegaly, open-label, multi-center, safety monitoring program for treating patients with SOM230 (pasireotide) LAR who have need to receive medical therapy (ACCESS). *Endocr Rev* 35:.
41. Luger A. (2016) Hyperglycemia in pasireotide-treated patients with acromegaly and its treatment. *Endocrine* 54(1):1–2.
42. McKeage K. (2015) Pasireotide in acromegaly: A review. *Drugs* 75(9):1039–1048.
43. (2016) Pasireotide (SIGNIFOR) in acromegaly. After treatment failure: better than pegvisomant. *Prescribe Int* 25(168):38–39.
44. Sargent J. (2014) Pharmacotherapy: pasireotide for uncontrolled acromegaly-new phase III trial data. *Nat Rev Endocrinol* 10(12):700.
45. Scudder C, Gostelow R, Schmidt H. (2015) Pasireotide for the medical management of feline hypersomatotropism. *J Vet Intern Med* 29(4):1074–1080.
46. Shen G, Darstein C, Reséndiz K. (2015) Analysis of pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) data for efficacy and safety from a randomized phase III study of pasireotide LAR in patients with acromegaly inadequately controlled on first-generation somatostatin analogs (SSA). *Endocr Rev* 36:.
47. Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, Serri O, Marinis LD, Naves L, Rozhinskaya L, Reséndiz KH, Ruffin M, Chen Y, Colao A. (2014) Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study. *Pituitary* 18(3):385–394.
48. Efficacy/safety of octreotide acetate in patients with uncontrolled acromegaly (NCT00372697). ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00372697?sect=X4301256#othr> (19.5.2015).

13. SPIS TABEL

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej-schemat PICO.....	12
Tabela 2.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej.....	22
Tabela 3.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu PAOLA.....	25
Tabela 4.	Charakterystyka pacjentów dla przedłużonej fazy badania z zamianą leczenia.....	27
Tabela 5.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu ACCESS.....	28
	30
Tabela 7.	Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną.....	31
Tabela 8.	Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną w zależności od wyjściowego poziomu GH.....	31
Tabela 9.	Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących poziom GH <2,5 µg/l lub normalizację IGF-1.....	31
Tabela 10.	Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do średniej procentowej zmiany poziomu GH i IGF-1.....	32
Tabela 11.	Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do średniej procentowej zmiany wielkości guza.....	32
Tabela 12.	Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do redukcji wielkości guza.....	32
Tabela 13.	Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do zmiany nasilenia objawów akromegalii.....	33
Tabela 14.	Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do poprawy jakości życia (AcroQoL).....	33
Tabela 15.	Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	34
Tabela 16.	Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią.....	35
Tabela 17.	Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią w zależności od wyjściowego stanu tolerancji glukozy.....	36
Tabela 18.	Zmiana poziomu FPG u pacjentów z cukrzycą leczonych PAS, u których wystąpiła hiperglikemia.....	36
Tabela 19.	Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do FPG oraz poziomu HbA1c, w zależności od wyjściowego FPG.....	36
Tabela 20.	Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do ryzyka rozwoju hiperglikemii w zależności od wyjściowego FPG w grupie niestosującej leków przeciwcukrzycowych.....	37
Tabela 21.	Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (analiza z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia).....	37
Tabela 22.	Wyniki fazy RCT oraz przedłużonej fazy badania PAOLA w odniesieniu do skuteczności terapii.....	39
Tabela 23.	Wyniki przedłużonej fazy badania PAOLA w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych [16].....	39
Tabela 24.	Wyniki skuteczności w grupie OCT LAR → PAS w trakcie trwania fazy przedłużonej (dane dychotomiczne).....	41
Tabela 25.	Wyniki skuteczności w grupie OCT LAR → PAS w trakcie trwania fazy przedłużonej (dane ciągłe).....	41
Tabela 26.	Szczegółowe AE raportowane w grupie OCT LAR → PAS w trakcie trwania fazy przedłużonej.....	41
Tabela 27.	Ocena wpływu na metabolizm glukozy w grupie OCT LAR → PAS w trakcie trwania fazy przedłużonej.....	42
Tabela 28.	Najczęściej występujące AE ^a w badaniu ACCESS (obserwowane z częstością ≥7%).....	45
Tabela 29.	Porównanie liczby pacjentów z podwyższonymi poziomami parametrów metabolizmu glukozy w badaniu ACCESS.....	45

Tabela 30. Wyniki porównania parametrów metabolizmu glukozy po 3 mies. i 15 mies. stosowania PAS względem <i>baseline</i> w badaniu ACCESS.....	45
.....	61
Tabela 32. Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane	61
Tabela 33. Wyniki wyszukiwania w bazie Embase.....	62
Tabela 34. Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych	62
Tabela 35. Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leku (data przeszukania: 4 stycznia 2017 r.).....	63
Tabela 36. Pozycje zakwalifikowane do analizy pochodzące z innych źródeł.....	63
Tabela 37. Ocena wiarygodności badań ACCESS i przedłużonej fazy badania Colao 2014 wg skali NICE	68
Tabela 38. Ocena błędu systematycznego w badaniu PAOLA	69
Tabela 39. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperglikemii w trakcie terapii PAS	70
Tabela 40. Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4.	70
Tabela 41. Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem (>5%)	71
Tabela 42. Badania wykluczone z analizy.....	73
Tabela 43. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE.....	74
Tabela 44. Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. <i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	74
Tabela 45. Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane.....	75
Tabela 46. Formularz oceny wiarygodności opracowań wtórnych (AMSTAR) – tłumaczenie własne.....	78
Tabela 47. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	79
Tabela 48. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	79
Tabela 49. Skale wykorzystywane w badaniach	80

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	21
Rysunek 2. Schemat badania Colao 2014	27

Tabela 35.
Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leku (data przeszukania: 4 stycznia 2017 r.)

Producent	Produkt leczniczy	Strona internetowa	Wynik
Novartis	Pasireotide	http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/main.jsp	6 (1)
	Octreotide LAR		7 (0)
Ipsen	Lanreotide Autogel	http://www.ipсен.com/	0 (0)

Tabela 36.
Pozycje zakwalifikowane do analizy pochodzące z innych źródeł

Inne źródła danych pierwotnych	Szczegóły (liczba zakwalifikowanych pozycji)
EMA	Raport z rejestracji produktu leczniczego Signifor (1)
clinicaltrial.gov	Raport nr NCT01137682 do badania PAOLA (1)
Materiały dostarczone przez Zamawiającego	Szczegółowe wyniki pacjentów z badania PAOLA (1)

A.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej

PAOLA [7, 8, 10–13, 16, 17]

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, w grupach równoległych, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch różnych dawek pasyreotydu (40 i 60 mg) względem aktywnej kontroli u pacjentów z niewystarczającą kontrolą akromegalii pomimo uprzedniego leczenia za pomocą SSA.

Kryteria włączenia

1) wiek ≥ 18 lat; 2) niewystarczająca kontrola akromegalii (definiowana jako średnie stężenie GH w 5-krotnych oznaczeniach w okresie 2 h $> 2,5 \mu\text{g/l}$ i stężenia IGF-1 po dostosowaniu względem płci i wieku wynoszącym $> 1,3 \times \text{UNL}$); 3) monoterapia OCT LAR 30 mg lub LAN 120 mg przez co najmniej 6 mies. przed *skriningiem*; 4) pacjenci stosujący SSA w skojarzeniu z GHRA lub DA, u których przerwano podawanie GHRA lub DA 8 tyg. przed *skriningiem*; 5) dozwolony zabieg chirurgiczny przysadki w wywiadzie

Kryteria wykluczenia

1) kompresja skrzyżowania nerwu wzrokowego; 2) napromieniowanie przysadki mózgowej w ciągu ostatnich 10 lat; 3) choroby sercowo-naczyniowe: zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dławica piersiowa, częstoskurcz komorowy, migotanie komór, zaawansowany blok serca lub ostry zawał serca w wywiadzie w ciągu ostatnich 24 tyg. przed *skriningiem*; 4) choroby wątroby, tj.: marskość wątroby, przewlekłe aktywne HCV, przewlekłe zapalenie wątroby; 5) ALT i/lub AST $> 2 \times \text{UNL}$, stężenie bilirubiny w surowicy $> 1,5 \times \text{UNL}$, stężenie albuminy w surowicy $< 0,67 \times \text{LNL}$; 6) objawowa kamica żółciowa; 6) słabo kontrolowana cukrzyca (poziom hemoglobiny glikowanej $> 8\%$)

POPULACJA	PAS 40	PAS 60	SSA	
Liczebność grup	65	65	68	
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	46,0 (18,0–80,0)	45,0 (20,0–83,0)	46,5 (18,0–74,0)	
Odsetek kobiet [%]	58%	54%	56%	
Mediana czasu od diagnozy (zakres) [mies.]	50,0 (10,1–336,9)	54,5 (7,9–356,6)	53,8 (8,1–357,4)	
Średni poziom GH (SD) [$\mu\text{g/l}$]	17,6 (35,8)	12,1 (21,8)	9,5 (12,0)	
Średni poziom IGF-1 (SD) [$\times \text{UNL}$]	2,6 (1,0)	2,8 (1,1)	2,9 (1,1)	
Wcześniejsze leczenie [%]	Operacja	77%	63%	60%

PAOLA [7, 8, 10–13, 16, 17]			
Radioterapia	3%	5%	7%
Bromokryptyna	bd	bd	bd
Kabergolina	32%	32%	32%
Lanreotyd	bd	bd	bd
Oktreotyd	bd	bd	bd
Pegwisomant	11%	15%	15%
Czas od operacji [mies.]	32,0 (3,5–336,9)	66,0 (20,5–228,8)	43,7 (5,1–239,7)
Odsetek pacjentów z cukrzycą [%]	72%	60%	69%
Odsetek pacjentów ze stanem przedcukrzycowym [%]	15%	20%	27%
SCHEMAT BADANIA			
Schemat badania	PAS 40 vs PAS 60 vs SSA		
Schemat leczenia w grupie badanej	PAS 40: PAS 40 mg co 28 dni, i.m., PAS 60: 60 mg co 28 dni, i.m. Dozwolona redukcja dawki PAS o 20 mg w zależności od tolerancji		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	SSA: kontynuacja leczenia wg schematu sprzed badania: OCT 30 mg co 28 dni (pacjenci, którzy otrzymywali OCT ≥ 6 mies. przed randomizacją) lub LAN 120 mg co 28 dni (pacjenci którzy otrzymywali LAN ≥ 6 mies. przed randomizacją) Dozwolona redukcja dawki OCT lub LAN w przypadku wystąpienia SAE związanego z leczeniem.		
Kointerwencje	bd		
Okres leczenia	24 tyg.		
Okres obserwacji	24 tyg.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	Superiority		
Randomizacja	TAK, centralna za pomocą systemu IWRS, 1:1:1, ze stratyfikacją ze względu na wcześniejsze leczenie (OCT lub LAN) i stężenie GH podczas <i>skriningu</i> (2,5–10 $\mu\text{g/l}$ i $>10 \mu\text{g/l}$)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	TAK, podwójne (zaślepienie dotyczyło jedynie dawki PAS (40 vs 60), w przypadku porównania PAS vs SSA brak zaślepienia)		
Analiza wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, i dla których dostępne były wyniki oceny bezpieczeństwa <i>post baseline</i>)		
Utrata z badania	TAK, przyczyny opisano prawidłowo <ul style="list-style-type: none"> • PAS 40: ogółem 6/65 (9,2%), 2 (3,1%) z powodu AE, 2 (3,1%) wycofanie świadomej zgody, 2 (3,1%) problemy administracyjne; • PAS 60: ogółem 8/65 (12,3%), 4 (6,2%) z powodu AE, 2 (3,1%) wycofanie świadomej zgody, 1 (1,5%) z powodu naruszenia protokołu, 1 (1,5%) problemy administracyjne; • SSA: ogółem 3/68 (4,4%), 1 (1,5%) z powodu naruszenia protokołu, 2 (2,9%) wycofanie świadomej zgody. 		
Ocena ryzyka błędu wg Cochrane	Szczegółowy opis w tabeli poniżej (Tabela 38)		
Sponsor badania	Novartis Pharma AG		

PAOLA [7, 8, 10–13, 16, 17]		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Oceniane punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów uzyskujących biochemiczną kontrolę po 24 tyg. terapii (średnie stężenie GH <2,5 µg/l i normalizacja IGF-1 dostosowanego względem płci i wieku po 24 tyg. terapii); <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli znormalizowany poziom stężenia IGF-1 w 24 tyg.; • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali średnie stężenie GH w 5-krotnych oznaczeniach w okresie 2 h >2,5 µg/l w 24 tyg.; • Redukcja objętości guza o >25%; • Zmiana nasilenia symptomów akromegalii; • Zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem (AcroQoL); <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony. 	
ACCESS [14, 18]		
Wieloośrodkowe, otwarte, prospektywne, badanie jednoramienne typu <i>expanded access</i> , prowadzone w celu zapewnienia pacjentom szybkiego dostępu do terapii pasyreotydem podczas oczekiwania na jego zatwierdzenie przez organy regulacyjne oraz oceny jego bezpieczeństwa.		
Kryteria włączenia		
1) wiek ≥18 lat; 2) potwierdzona diagnoza akromegalii, spowodowana obecnością guza przysadki, produkującego GH; 3) GH > 1µg/ml i IGF-1 > 1,3 x UNL w okresie 30 dni przed <i>skriningiem</i> ; 4) brak kontroli choroby po przeprowadzeniu operacji guza przysadki, brak zgody lub przeciwwskazania co do jej przeprowadzenia; 5) status Karnofsky'ego >60; 6) ukończony przed <i>skriningiem</i> okres wymywania uprzedniej farmakoterapii trwający 4–8 tyg.		
Kryteria wykluczenia		
1) aktualne leczenie SSA, DA lub GHRA; 2) kompresja skrzyżowania nerwu wzrokowego, która powoduje jakiegokolwiek ubytki pola widzenia wymagające interwencji chirurgicznej; 3) objawy kompresji guza, dla której wymagana jest interwencja chirurgiczna; 4) poważna operacja/zabieg chirurgiczny w okresie 4 tyg. przed <i>skriningiem</i> ; 5) radioterapia przysadki w okresie 4 tyg. przed <i>skriningiem</i> lub brak ustąpienia skutków ubocznych, wynikających z radioterapii; 6) niedoczynność tarczycy niedostatecznie kontrolowana leczeniem hormonami tarczycy w wywiadzie; 7) słabo kontrolowana cukrzyca (HbA1c > 8%)		
POPULACJA	PAS	
Liczebność grup	44	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	45,5 (14,5)	
Odsetek kobiet [%]	57	
Średni czas od diagnozy (SD) do pierwszej dawki PAS [mies.] ^a	63,6 (75,5)	
Średni poziom GH (SD) [µg/l]	bd	
Średni poziom IGF-1 (SD) [x UNL]	bd	
Wcześniejsze leczenie [%]	Operacja	82
	Radioterapia	21
	Bromokryptyna	3
	Kabergolina	39
	Lanreotyd	30
	Oktreotyd	61
	Pegwisomant	30
	Inne	15
Średni czas od operacji (SD) do pierwszej dawki PAS [mies.] ^b	62,8 (60,6)	

ACCESS [14, 18]	
Odsetek pacjentów z cukrzycą [%]	27
Odsetek pacjentów ze stanem przedcukrzycowym [%]	2
SCHEMAT BADANIA	
Schemat badania	PAS
Schemat leczenia w grupie badanej	PAS 40 mg co 28 ± 2 dni, i.m. Dozwolone zwiększenie dawki PAS o 20 mg w przypadku IGF-1 > UNL po trzeciej dawce PAS 40 mg. Dozwolona redukcja dawki o 20 mg w przypadku braku tolerancji lub zmian w zakresie parametrów laboratoryjnych, będących wynikiem stosowania PAS.
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	nd
Kointerwencje [%]	Leczenie przeciwcukrzycowe (48%)
Okres leczenia	Do utraty tolerancji pacjenta na lek lub do momentu dopuszczenia PAS do obrotu i jego refundacji. Średni (zakres) czas trwania leczenia wynosił 37,6 tyg. (4–70)
Okres obserwacji	Do utraty tolerancji pacjenta na lek lub do momentu dopuszczenia PAS do obrotu i jego refundacji. W przypadku pacjentów przerywających leczenie obserwacje prowadzono do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki PAS.
METODYKA	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	Badanie typu <i>expanded access</i> (brak kodu w klasyfikacji doniesień naukowych wg AOTMiT)
Zaprojektowane celem wykazania	nd
Analiza wyników	mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę PAS i dla których dostępny był ≥1 wynik odnośnie bezpieczeństwa)
Utrata z badania	TAK, przyczyny opisano prawidłowo: ogółem 16/44 (36%), w tym: niesatysfakcjonujące efekty terapeutyczne 6 (14%), wycofanie zgody 5 (11%), AE/nieprawidłowe wartości laboratoryjne 5 (11%)
Ocena w skali NICE	6/8
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals Corporation
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Oceniane punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia lub ciężkie zdarzenia niepożądane <u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych, życiowych lub wyników EKG

a) Dane dla 43 pacjentów.

b) Dane dla 36 pacjentów.

Przedłużona faza badania Colao 2014 [21]

Podwójnie zaślepią przedłużona faza wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepiętego badania klinicznego fazy III, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa PAS względem OCT LAR u pacjentów z uprzednio nieleczoną farmakologicznie akromegalią.

Z uwagi na przedmiot niniejszej analizy klinicznej w tabeli zaprezentowano charakterystykę pacjentów, u których z powodu braku uzyskania kontroli biochemicznej w trakcie fazy głównej badania dokonano zmiany leczenia (*cross-over*) z OCT LAR na PAS.

Kryteria włączenia^a

Przedłużona faza badania Colao 2014 [21]		
1) ukończenie 12-miesięcznego badania RCT 2) poziom GH $\geq 2,5 \mu\text{g/l}$ i/lub IGF-1 $> \text{ULN}$		
Kryteria wykluczenia^a		
bd		
POPULACJA	OCT LAR→PAS	
Liczebność grup	81	
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	45,0 (24–85)	
Odsetek kobiet [%]	47	
Mediana czasu od diagnozy (zakres) [mies.] ^b	7,1 (bd)	
Średni poziom GH (SD) [$\mu\text{g/l}$]	5,9	
Średni poziom IGF-1 (SD) [$\times \text{UNL}$]	1,9	
Wcześniejsze leczenie [%]	Operacja	43
	Radioterapia	0
	Bromokryptyna	0
	Kabergolina	0
	Lanreotyd	0
	Oktreotyd	100
	Pegwisomant	0
	Pasyreotyd	0
Mediana czasu od operacji (zakres) [mies.] ^b	6,6 (bd)	
Odsetek pacjentów z cukrzycą [%]	bd	
Odsetek pacjentów ze stanem przedcukrzycowym [%]	bd	
SCHEMAT BADANIA		
Schemat badania	OCT LAR→PAS	
Schemat leczenia w grupie badanej	PAS 40 mg co 28 dni u pacjentów, którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej w wyniku stosowania OCT LAR. Dozwolone zwiększenie dawki PAS o 20 mg w 17 lub 20 mies. przy braku uzyskania kontroli biochemicznej.	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	nd	
Kointerwencje	Leczenie przeciwcukrzycowe	
Mediana okresu leczenia (zakres) [dni]	388 (24–432)	
Okres obserwacji	13 mies.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIID	
Zaprojektowane celem wykazania	nd	
Randomizacja	nd	
Ukrycie kodu randomizacji	nd	
Zaślepienie	nd	
Analiza wyników	nd	

Przedłużona faza badania Colao 2014 [21]	
Utrata z badania	TAK, przyczyny opisano prawidłowo: <ul style="list-style-type: none"> • PAS 40/60: ogółem 31/81 (38%), w tym: AE (15%), wycofanie świadomej zgody (10%), niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny (9%), problemy administracyjne (1%), brak potrzeby dalszego leczenia (2%), nieprawidłowe wartości laboratoryjne (1,2%)
Ocena wiarygodności wg skali NICE	6/8
Sponsor badania	Novartis Pharma AG
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Oceniane punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów uzyskujących biochemiczną kontrolę po 12 mies. fazy wydłużonej badania (GH <2,5 µg/l i normalizacja IGF-1 dostosowanego względem płci i wieku); <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli znormalizowany poziom stężenia IGF-1 po 12 mies.; • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali stężenie GH < 2,5 µg/l po 12 mies.; • Zmiana objętości guza o ≥20%; • Zmiana nasilenia symptomów akromegalii; • Zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem (AcroQoL); <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony.

a) Kryteria włączenia oraz wyłączenia odnoszące się wyłącznie do fazy przedłużonej badania. Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do poprzedzającej fazy RCT dostępne są w publikacji Colao 2014. [19]
b) Do rozpoczęcia fazy RCT.

Tabela 37.

Ocena wiarygodności badań ACCESS i przedłużonej fazy badania Colao 2014 wg skali NICE

Lp	Pytanie	ACCESS [33]	Przedłużona faza badania Colao 2014 [21]
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
3.	Czy kryteria włączenia i wyłączenia zostały jasno sformułowane?	1	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
5.	Czy badanie było miało charakter prospektywny?	1	1
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	0
Podsumowanie (TAK=1, NIE=0)		6	6

Tabela 38.
Ocena błędu systematycznego w badaniu PAOLA

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
Ryzyko	NJ	N	N / W	N / W	N	NJ	N
PAOLA	Nie podano metody randomizacji.	Centralny system IVRS ^a	Brak zaślepienia dla porównania PAS vs SSA (brak informacji o osobie podającej lek) ^a . <u>Niskie ryzyko błędu</u> w odniesieniu do obiektywnych punktów końcowych, np. kontrola biochemiczna, <u>Wysokie ryzyko błędu</u> w odniesieniu do subiektywnych punktów końcowych, np. jakości życia, nasilenie objawów.	Brak zaślepienia dla porównania PAS vs SSA. <u>Niskie ryzyko błędu</u> w odniesieniu do obiektywnych punktów końcowych, np. kontrola biochemiczna, pomiary wykonywane za pomocą tego samego sprzętu laboratoryjnego, wg ujednoczonych norm. Ocena rozmiarów guza dokonywana przez jednego, niezależnego neuroradiologa, przy wykorzystaniu zautomatyzowanej techniki pomiarowej. <u>Wysokie ryzyko błędu</u> w odniesieniu do subiektywnych punktów końcowych, nasilenie objawów, jakość życia.	Analiza skuteczności ITT. Poprawnie opisana i na zbliżonym poziomie utrata pacjentów z badania (PAS 40 =9% vs PAS 60 =12% vs OCT LAR =4%). Opisano sposób postępowania z brakującymi wynikami. ^b	Podano kompletne wyniki dla większości PK, poza dotyczącymi odsetka pacjentów z GH < 1 µg/l i normalizacją IGF-1.	Nie stwierdzono.

W – wysokie ryzyko, N – niskie ryzyko, NJ – niejasne

a) Zgodnie z ChPL niektórych SSA lek może być podawany przez pacjenta (ryzyko nie stosowania zalecanej przez lekarza terapii – z ang. *non adherence*) o ile lekarz wyrazi zgodę, wydaje się to jednak mało prawdopodobne w sytuacji gdy prowadzone jest badanie kliniczne.

b) Na podstawie informacji zawartych w raporcie EMA.

A.3. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

A.3.1. Szczegółowe wyniki badania PAOLA

Tabela 39.
Czynniki ryzyka wystąpienia hiperglikemii w trakcie terapii PAS

Czynnik ryzyka	OR [CI]	p
BMI ≥ 25 kg/m ²	2,33 [1,28; 4,26]	0,006
Wzrost HbA1c	4,30 [2,14; 8,64]	<0,0005
Cukrzyca ^a	4,80 [1,66; 13,91]	0,004
Dyslipidemia ^a	3,59 [1,83; 7,05]	<0,0005

a) W baseline.

Tabela 40.
Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4.

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		p	G
					RR [95%CI]	NNT [95%CI]		
AE związane z metabolizmem glukozy								
Cukrzyca	24	PAS 40	0/63 (0)	0/66 (0)	nd	nd	nd	Ś
		PAS 60	2/62 (3)		5,32 [0,26; 108,62]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd	Ś
Hiperglikemia	24	PAS 40	7/63 (11)	0/66 (0)	15,70 [0,92; 269,35]	NNH = 9 [5; 33]	bd	Ś
		PAS 60	5/62 (8)		11,70 [0,66; 207,27]	NNH = 12 [6; 125]	bd	Ś
Hipoglikemia	24	PAS 40	0/63 (0)	0/66 (0)	nd	nd	nd	Ś
		PAS 60	1/62 (2)		3,19 [0,13; 76,88]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd	Ś
Niewłaściwa tolerancja glukozy ^a	24	PAS 40	0/63 (0)	0/66 (0)	nd	nd	nd	Ś
		PAS 60	0/62 (0)		nd	nd	nd	Ś
Podwyższony poziom glukozy	24	PAS 40	0/63 (0)	0/66 (0)	nd	nd	nd	Ś
		PAS 60	0/62 (0)		nd	nd	nd	Ś
Pozostałe AE								
Anemia	24	PAS 40	0/63 (0)	0/66 (0)	nd	nd	nd	Ś
		PAS 60	0/62 (0)		nd	nd	nd	Ś
Biegunka	24	PAS 40	0/63 (0)	1/66 (2)	0,35 [0,01; 8,41]	-0,02 [-0,06; 0,03]	bd	Ś
		PAS 60	0/62 (0)		0,35 [0,01; 8,54]	-0,02 [-0,06; 0,03]	bd	Ś
Blok przedsionkowo-komorowy I ^o	24	PAS 40	0/63 (0)	0/66 (0)	nd	nd	nd	Ś
		PAS 60	0/62 (0)		nd	nd	nd	Ś
Ból brzucha	24	PAS 40	2/63 (3)	0/66 (0)	5,23 [0,26; 106,94]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd	Ś
		PAS 60	0/62 (0)		nd	nd	nd	Ś
Ból głowy	24	PAS 40	0/63 (0)	0/66 (0)	nd	nd	nd	Ś

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		p	G
					RR [95%CI]	NNT [95%CI]		
Kamica żółciowa	24	PAS 60	0/62 (0)	0/66 (0)	nd	nd	nd	Ś
		PAS 40	0/63 (0)		nd	nd	nd	Ś
		PAS 60	0/62 (0)		nd	nd	nd	Ś
Łysienie	24	PAS 40	0/63 (0)	0/66 (0)	nd	nd	nd	Ś
		PAS 60	0/62 (0)		nd	nd	nd	Ś
Nudności	24	PAS 40	0/63 (0)	0/66 (0)	nd	nd	nd	Ś
		PAS 60	0/62 (0)		nd	nd	nd	Ś
Zapalenie nosogardzieli	24	PAS 40	0/63 (0)	0/66 (0)	nd	nd	nd	Ś
		PAS 60	0/62 (0)		nd	nd	nd	Ś
Zawroty głowy	24	PAS 40	0/63 (0)	0/66 (0)	nd	nd	nd	Ś
		PAS 60	0/62 (0)		nd	nd	nd	Ś

a) W teście OGTT.

Tabela 41.

Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem (>5%)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		p	G
					RR [95%CI]	NNT [95%CI]		
AE związane z metabolizmem glukozy								
Cukrzyca	24	PAS 40	12/63 (19)	3/66 (5)	4,19 [1,24; 14,15]	NNH = 6 [3; 27]	bd	W
		PAS 60	16/62 (26)		5,68 [1,74; 18,54]	NNH = 4 [3; 10]	bd	W
Hiperglikemia	24	PAS 40	21/63 (33)	4/66 (6)	5,50 [2,00; 15,13]	NNH = 3 [2; 6]	bd	W
		PAS 60	18/62 (29)		4,79 [1,72; 13,37]	NNH = 4 [2; 9]	bd	W
Hiperglikemia w stopniu 3. lub 4.	24	PAS 40	7/63 (11)	0/66 (0)	15,70 [0,92; 269,35]	NNH = 9 [5; 33]	bd	Ś
		PAS 60	5/62 (8)		11,70 [0,66; 207,27]	NNH = 12 [6; 125]	bd	Ś
Podwyższony poziom glukozy	24	PAS 40	3/63 (5)	0/66 (0)	7,33 [0,39; 139,08]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd	Ś
		PAS 60	4/62 (6)		9,57 [0,53; 174,20]	0,06 [-0,002; 0,13]	bd	Ś
Pozostałe AE								
Biegunka	24	PAS 40	7/63 (11)	1/66 (2)	7,33 [0,93; 57,92]	NNH = 10 [5; 77]	bd	Ś
		PAS 60	12/62 (19)		12,77 [1,71; 95,37]	NNH = 5 [3; 13]	bd	W
Ból brzucha	24	PAS 40	4/63 (6)	0/66 (0)	9,42 [0,52; 171,51]	0,06 [-0,002; 0,13]	bd	Ś
		PAS 60	3/62 (5)		7,44 [0,39; 141,26]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd	Ś
Kamica żółciowa	24	PAS 40	6/63 (10)	8/66 (12)	0,79 [0,29; 2,14]	-0,03 [-0,13; 0,08]	bd	Ś
		PAS 60	7/62 (11)		0,93 [0,36; 2,42]	-0,01 [-0,12; 0,10]	bd	Ś
Łysienie	24	PAS 40	1/63 (2)	0/66 (0)	3,14 [0,13; 75,69]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd	Ś
		PAS 60	4/62 (6)		9,57 [0,53; 174,20]	0,06 [-0,002; 0,13]	bd	Ś

A.4. Badania kliniczne w toku

Nie odnaleziono badań w toku.

A.5. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 42.
Badania wykluczone z analizy

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Bronstein 2016 [21]	Typ publikacji	Praca pogładowa.
2.	Colao 2014 [34]	Inne	Abstrakt do włączonego badania PAOLA. Brak dodatkowych danych.
3.	Colao 2015 [35]	Metodyka	Pacjenci stosujący wcześniej OCT LAR w dawce 30–40 mg, publikacja w postaci abstraktu.
4.	Fleseriu 2014 [36]	Inne	Abstrakt do włączonego badania PAOLA. Brak dodatkowych danych.
5.	Fleseriu 2016 [37]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonego badania ACCESS. Brak dodatkowych danych.
6.	Gadella 2015 [38]	Inne	Abstrakt do włączonego badania PAOLA. Brak dodatkowych danych.
7.	Geer 2015 [39]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonego badania ACCESS, analiza wstępna.
8.	Glamocak 2014 [40]	Typ publikacji	Abstrakt do włączonego badania ACCESS. Brak dodatkowych danych.
9.	Luger 2016 [41]	Typ publikacji	Komentarz do badania Schmidt 2016.
10.	McKeage 2015 [42]	Typ publikacji	Praca pogładowa
11.	Pasireotide (SIGNIFOR) in acromegaly 2016 [43]	Typ publikacji	Praca pogładowa
12.	Sargent 2014 [44]	Typ publikacji	Opis badania PAOLA. Brak dodatkowych danych.
13.	Scudder 2015 [45]	Populacja	Badanie prowadzone na zwierzętach.
14.	Shen 2015 [46]	Inne	Abstrakt do włączonego badania PAOLA. Brak dodatkowych danych
15.	Sheppard 2015 [47]	Populacja	Wydłużona faza do badania w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych. Wyniki dla pacjentów wcześniej nieleczonych.

ANEKS B. FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ

A.6. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych oraz do opracowań wtórnych

Tabela 43.
Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE

Lp.	Pytanie	Wynik
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5.	Czy badanie było miało charakter prospektywny?	
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
Podsumowanie (TAK=1, NIE=0)		

Tabela 44.
Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. *Risk of Bias, RoB*) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 45.
Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
PROCES RANDOMIZACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (random number table); • System komputerowy (computer random number generator); • Rzut monetą (coin tossing); • Tasowanie kart lub kopert (shuffling cards or envelopes); • Rzut kośćmi (throwing dice); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (drawing of lots); • Minimalizacja*. <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki. <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
UKRYCIE KODU ALOKACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.
	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwarty system alokacji (np. listy kodów); • Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste);

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
	<ul style="list-style-type: none"> • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakikolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zabezpieczenia).
ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU	
Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
Którekolwiek z poniższych:	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania; • Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.
Którekolwiek z poniższych:	
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania; • Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obciążony jest błędem wykonania.
Którekolwiek z poniższych:	
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania; • W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.
ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI	
Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.	
Którekolwiek z poniższych:	
Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania; • Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.
Którekolwiek z poniższych:	
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania; • Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obciążony jest błędem detekcji.
Którekolwiek z poniższych:	
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji; • W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.
NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	
Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.	
Którekolwiek z poniższych:	
Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.	<ul style="list-style-type: none"> • Brak utraty z badania; • Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem; • Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne; • W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji; • W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji; • Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

	Którekolwiek z poniższych:
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.	<ul style="list-style-type: none"> Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych); W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji; W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji; W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji; Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.
	Którekolwiek z poniższych:
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów utraty.	<ul style="list-style-type: none"> Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania); W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.

RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

	Którekolwiek z poniższych:
Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.	<ul style="list-style-type: none"> Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole; Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.
	Którekolwiek z poniższych:
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.	<ul style="list-style-type: none"> Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych; Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole; Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych; Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizy; Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów raportowania.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.

INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej.

Kryteria określające niskie ryzyko błędów.	Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.
	Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.	<ul style="list-style-type: none"> Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań; Potencjalne ryzyko sfałszowania badań; Inne.
	Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów.	<ul style="list-style-type: none"> Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów; Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.

Tabela 46.
Formularz oceny wiarygodności opracowań wtórnych (AMSTAR) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy założenia przeglądu były przedstawione „a priori”?</p> <p>Pytanie badawcze i kryteria włączenia powinny być ustalone przed przeprowadzeniem przeglądu. <i>Ważne: Aby zaznaczyć „tak” w dokumencie musi znaleźć się odwołanie do protokołu, zatwierdzenie poprawności etycznej lub wcześniej opisane/opublikowane cele badania.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>2. Czy wybór badań do przeglądu i ekstrakcja danych były przeprowadzane przez dwóch niezależnych analityków?</p> <p>Wyniki badań powinny być ekstrahowane przez co najmniej 2 niezależnych analityków, a wszystkie niezgodności powinny być ustalane za pomocą konsensusu. <i>Ważne: 2 osoby powinny przeprowadzać selekcję badań, 2 osoby powinny przeprowadzać ekstrakcję wyników, ostateczny wynik powinien być ustalony na drodze konsensusu lub na zasadzie sprawdzenia poprawności przez drugiego analityka</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>3. Czy przeprowadzono obszerne przeszukiwanie literatury?</p> <p>Przeszukanie co najmniej dwóch elektronicznych źródeł danych. W treści przeglądu powinny być zawarte nazwy użytych baz danych (np. Central, EMBASE, MEDLINE) oraz daty przeszukań (rok). Należy też podać słowa kluczowe / definicje MESH oraz, jeśli to możliwe, pełną strategię wyszukiwania. Przeszukanie powinno być uzupełnione o aktualne dane, przeglądy, podręczniki, specjalistyczne rejestry, stanowiska ekspertów w danej dziedzinie, oraz poprzez przegląd referencji w odnalezionych badaniach. <i>Ważne: Jeśli co najmniej 2 bazy danych zostały użyte do wyszukiwania, plus jedno źródło dodatkowe, zaznacz „tak” (Cochrane register/Central liczą się jako 2 bazy, „szara literatura” liczy się jako źródło dodatkowe).</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>4. Czy status publikacji był brany pod uwagę jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni określić, czy przeszukiwanie było przeprowadzone niezależnie od statusu publikacji i czy jakiegokolwiek prace były wykluczane z powodu statusu lub języka w jakim była pisana. <i>Ważne: Jeżeli w przeglądzie podkreślono, że przeszukiwano także „szarą” lub niepublikowaną literaturę, zaznacz „tak”</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>5. Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?</p> <p>Autorzy powinni przedstawić listę wszystkich badań włączonych i wykluczonych. <i>Ważne: Akceptowalne jest umieszczenie badań wykluczonych w referencjach. Jeżeli dostęp do listy badań przedstawiono w formie linku do strony internetowej, ale odnośnik nie działa – zaznacz „nie”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>6. Czy przedstawiono charakterystyki włączonych badań?</p> <p>Charakterystyki powinny być przedstawione w formie zbiorczej (np. w tabeli) i zawierać informacje na temat uczestników badania, interwencji i wyników. Charakterystyki wszystkich włączonych badań powinny zawierać zakres istotnych informacji np. wiek pacjenta, rasę, płeć, istotne dane społeczno-ekonomiczne, stan choroby, jej czas trwania i nasilenie, a także informacje o chorobach współistniejących. <i>Ważne: Format charakterystyk inny niż tabela jest akceptowalny, o ile wszystkie istotne informacje są zawarte.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>7. Czy jakość włączonych badań została oceniona i udokumentowana?</p> <p>Metody oceny badań powinny być przedstawione „a priori”. <i>Ważne: Do oceny badań można użyć narzędzi oceny jakości takich jak skala Jadad, oszacowanie ryzyka błędów, analiza wrażliwości itd. lub opisu jakości poszczególnych elementów badania. Rezultat należy podać dla każdego badania osobno (opisanie jako „wysoka” lub „niska” jakość jest akceptowalne).</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>8. Czy jakość metodologiczna włączonych badań została wzięta pod uwagę przy formułowaniu wniosków z przeglądu?</p> <p>We wnioskach należy wziąć pod uwagę jakość metodologiczną badań; ocena jakości powinna też być wyraźnie podkreślona przy formułowaniu zaleceń. <i>Ważne: Akceptowalne jest zdanie „Należy ostrożnie interpretować uzyskanie wyniki w związku z niską jakością włączonych badań”. Nie można zaznaczyć „tak”, jeżeli w pytaniu 7 zaznaczono „nie”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>9. Czy metody użyte w celu uzyskania łącznych wyników badań są odpowiednie?</p> <p>Dla wyników skumulowanych należy wykonać test, w celu oszacowania homogeniczności badań (np. test zgodności Chi-kwadrat dla homogeniczności, I2). Jeżeli istnieje heterogeniczność, należy użyć modelu z efektem zmiennym (random-effect model) i/lub rozważyć kliniczną stosowność kumulacji wyników. <i>Ważne: Zaznacz „tak” jeśli heterogeniczność jest wspomniana lub opisana (np. jeśli znajduje się informacja że, wyniki nie mogą być kumulowane ze względu na wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami).</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>10. Czy w przeglądzie znalazła się ocena prawdopodobieństwa błędów?</p>	<input type="checkbox"/> Tak

Pytanie	Odpowiedź
<p>Ocena błędów publikacji powinna być przedstawiona zarówno w formie graficznej (np. wykres lejkowy; funnel plot) i/lub wynik testu statystycznego (np. test regresji Eggera, Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Ważne: Jeżeli w przeglądzie nie zawarto testu statystycznego lub wykresu lejkowego, zaznacz „nie”. Jeśli autorzy podkreślili, że błąd publikacji nie może być oceniony z powodu małej liczby włączonych badań (<10), zaznacz „tak”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>11. Czy w przeglądzie wspomniano o konflikcie interesów?</p> <p>Autorzy powinni jasno określić potencjalne źródła finansowania, zarówno odnoszące się do ocenianego przeglądu jak i do poszczególnych badań włączonych do przeglądu.</p> <p><i>Ważne: Jeżeli autorzy wskazują źródło finansowania / wsparcia dla przeglądu systematycznego oraz dla wszystkich włączonych badań, zaznacz „tak”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy

Interpretacja wyników: <5 pkt. – niska wiarygodność; ≥5 pkt. – umiarkowana wiarygodność; ≥9 pkt. – wysoka wiarygodność

A.7. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 47.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		p ^a
				n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 48.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	Kontrola	p ^a

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

A.8. Skale stosowane w badaniach klinicznych

Tabela 49.
Skale wykorzystywane w badaniach

Skala	Informacje ogólne / oceniany obszar	Interpretacja wyniku	MICD	Informacje o walidacji w populacji pacjentów z akromegalią
AcroQoL (Acromegaly Quality of Life Questionnaire) [7, 48]	Kwestionariusz oceniający jakość życia pacjentów z akromegalią, zawierający 22 pytania: 8 z zakresu sprawności fizycznej oraz 14 oceniających sprawność psychiczną. Każda z domen oceniana była za pomocą 5-stopniowej skali Likerta, oceniającej częstość występowania (zawsze; przez większość czasu; czasem; rzadko; nigdy) lub stopień, w jakim ankietowany zgadza się ze stwierdzeniem (całkowicie się zgadzam; raczej się zgadzam; ani się zgadzam, ani się nie zgadzam; raczej się nie zgadzam; całkowicie się nie zgadzam).	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Maksymalna liczba punktów wynosi 110 pkt. (100%), a minimalna to wynik 22 pkt. (0%). Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia	bd	bd
Objawy akromegalii (Scores for Symptoms and Signs of Acromegaly) [7, 48]	Skala oceniająca nasilenie objawów akromegalii, takie jak: ból głowy, zmęczenie, nadmierna potliwość, parestezje, ból stawów, zespół cieśni nadgarstka. Każda z domen (symptomów) oceniana jest według 5-stopniowej skali (0, brak; 1, łagodne; 2, średnie; 3, ciężkie, ale niepowodujące niesprawności; 4, ciężkie i powodujące niesprawność).	Wyższy wynik oznacza gorszy stan zdrowia	bd	bd

BD – brak danych; MICD – minimalnie istotna klinicznie różnica