



IGNORANTIA NOCET

Signifor[®] (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Novartis Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 03.10.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszeko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 03.10.2019 r. Analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.47.2019.AKP.4

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz oraz selekcja abstraktów i pełnych tekstów; • Selekcja abstraktów i pełnych tekstów; • Opis oraz ocena krytyczna badań pierwotnych włączonych do analizy; • Kontrola obliczeń; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; • Opracowywanie podsumowań, wniosków, ograniczeń i dyskusji
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz oraz selekcja abstraktów i pełnych tekstów; • Selekcja abstraktów i pełnych tekstów; • Opracowywanie wyników; • Kontrola obliczeń • Opis punktów końcowych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowywanie wyników.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Selekcja abstraktów

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel analizy.....	17
2. Metodyka.....	17
3. Przegląd systematyczny	19
3.1. Źródła danych	19
3.2. Selekcja odnalezionych badań	20
3.3. Strategia wyszukiwania	20
3.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	21
3.4.1. Etap I	21
3.4.2. Etap II.....	24
3.5. Badania włączone	26
3.5.1. Etap I	26
3.5.2. Etap II.....	29
3.6. Ocena jakości badań.....	31
3.7. Włączone badania pierwotne	31
3.7.1. Charakterystyka badań włączonych	31
3.7.2. Punkty końcowe	34
3.7.3. Ocena homogeniczności badań	45
3.8. Ekstrakcja danych.....	72

3.9. Ocena jakości informacji	73
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	75
3.11. Ocena skuteczności	75
3.11.1. Jakość życia.....	76
3.11.2. Stężenie mUFC.....	77
3.11.3. Stężenie ACTH	87
3.11.4. Stężenie kortyzolu.....	88
3.11.5. Objawy kliniczne CD	89
3.11.6. Objętość guza przysadki	93
3.12. Ocena bezpieczeństwa	96
3.12.1. Zgony	97
3.12.2. Zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) związane z badanym lekiem.....	97
3.12.3. Zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) o podejrzanym związku z badanym lekiem	98
3.12.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	99
3.12.5. Zdarzenia niepożądane.....	100
3.12.6. Parametry laboratoryjne	115
3.12.7. Stosowanie leków przeciwcukrzycowych.....	118
3.13. Porównanie PAS względem braku leczenia	119
3.13.1. Przegląd systematyczny.....	120
3.13.2. Badania włączone	121
3.13.3. Naturalny przebieg choroby (brak leczenia)	124

3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	125
3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	130
3.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	131
3.15.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu wydanego przez FDA .	139
3.15.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	141
3.15.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	142
4. Ograniczenia.....	144
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	145
6. Dyskusja.....	154
7. Załączniki	159
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	159
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	160
7.2.1. Etap I	160
7.2.2. Etap II.....	161
7.2.3. Naturalny przebieg choroby (brak leczenia)	162
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	163
7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	164
7.4.1. Badanie dotyczące pasyreotydu.....	164
7.4.2. Badania dotyczące kabergoliny	167
7.4.3. Badania dotyczące ketokonazolu	175
7.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	180
7.5.1. Etap I	180

7.5.2. Etap II.....	185
7.5.3. Naturalny przebieg choroby.....	190
7.6. Skale oceny jakości badań.....	193
7.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	196
7.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	197
8. Spis tabel	200
9. Spis rysunków	203
10. Bibliografia.....	203

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACTH	ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> – kortykotropina, hormon peptydowy przysadki mózgowej
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
CD	ang. <i>Cushing's disease</i> – choroba Cushinga
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach <i>The Cochrane Library</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRH	ang. <i>corticotropin-releasing hormone</i> – kortykoliberyna
CTC	ang. <i>Common Toxicity Criteria</i> – powszechne kryteria toksyczności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CushingQoL	ang. <i>Cushing's Quality of Life</i> – kwestionariusz jakości życia przeznaczony do oceny chorych z chorobą Cushinga
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FPG	ang. <i>fasting plasma glucose</i> – stężenie glukozy w osoczu na czczo
ft4	wolna tyroksyna
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górną granicę normy
GGT	gammaglutamylotransferaza
GIP	ang. <i>glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i> - polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy
GLP-1	ang. <i>glucagon-like peptide-1</i> - glukagonopodobny peptyd 1
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	ang. <i>high-density lipoproteins</i> – lipoproteiny o wysokiej gęstości

Skrót	Rozwinięcie
i.m.	ang. <i>intramuscular</i> – domięśniowo
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wersja 10
IGF-1	ang. <i>insulin-like growth factor</i> – insulinopodobny czynnik wzrostu, typ 1.
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp kwartylny
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key word</i> – słowo kluczowe
KAB	kabergolina
KET	ketokonazol
LDL	ang. <i>low-density-lipoprotein</i> – lipoproteiny o niskiej gęstości
MCS	ang. <i>Mental Component Summary</i> – składowa dotycząca zdrowia psychicznego
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MET	metyrapon
MID	ang. <i>minimal important difference</i> – minimalna istotna różnica
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NCI CTCAE	ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – Narodowy Instytut Raka, powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PAS	pasyreotyd
PCS	ang. <i>Physical Component Summary</i> – składowa dotycząca zdrowia fizycznego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PBRER/PSUR	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczące oceny stosunku korzyści do ryzyka
PT	ang. <i>prothrombin time</i> – czas protrombinowy
PTT	ang. <i>partial thromboplastin time</i> – czas częściowej tromboplastyny

Skrót	Rozwinięcie
QTcF	ang. <i>QT Interval Corrected by the Fridericia Correction Formula</i> – odstęp QT skorygowany o wzór Fridericii
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
ROI	ang. <i>region of interest</i> – obszar zainteresowania
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDS	ang. <i>standard deviation score</i> – wskaźnik odchylenia standardowego
SF12v2	ang. <i>The 12-item Short Form General Health Survey version 2</i> – skrócony kwestionariusz oceny jakości życia składający się z 12 pytań, wersja 2.
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TSH	hormon tyreotropowy
UFC	ang. <i>urinary free cortisol</i> – wolny kortyzol w moczu
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) 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 (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Signifor® (pasyreotydyd) stosowanego w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem wykonano opisową porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.*

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYNIKI

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia do analizy.

Do analizy włączono jedno wysokiej jakości randomizowane badanie *Lacroix 2018* dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydydu podawanego we wstrzyknięciach domięśniowych w dawkach PAS 10 mg i PAS 30 mg. Analizę uzupełniono o dodatkowe dane wskazane w *ChPL Signifor®* oraz dokumencie *EMA 2017*. Ponadto dokonano oceny stosunku korzyści do ryzyka na podstawie dokumentu PSUR.

Dla komparatorów włączono łącznie 7 badań, spośród których 4 dotyczyły oceny kabergoliny (badanie *Godbout 2010*, badanie *Ferriere 2017*, badanie *Pivonello 2009*, badanie *Vilar 2010*)

oraz 3 dotyczące ketokonazolu (badanie *Espinosa-de-Los-Monteros 2017*, badanie *Castinetti 2014*, badanie *Castinetti 2008*).

Nie zidentyfikowano żadnego badania spełniającego kryteria włączenia do analizy dla metyraponu.

Z kolei dodatkową analizę bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Signifor® przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z *ChPL Signifor®*, dokumentu *EMA 2017*, dokumentu *FDA 2019* oraz rekordów zidentyfikowanych w bazach ADRReports oraz WHO UMC. Ponadto od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka/okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PBRR/PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report*).

Ocena skuteczności

Analiza skuteczności została przeprowadzona w odniesieniu do oceny jakości życia (kwestionariusz CushingQoL), odpowiedzi na leczenie definiowanej zmianą stężenia mUFC, oraz na podstawie oceny stężeń ACTH i kortyzolu, objawów klinicznych choroby Cushinga a także objętości guza przysadki.

Uzyskane wyniki wskazują na wysoką skuteczność pasyreotydu i.m. Wykazano znamiennej statystycznie poprawę jakości życia względem wartości początkowych w czasie 7 i 12 miesięcy w obydwu poddanych analizie grupach chorych, tj. PAS 10 mg i PAS 30 mg.

Całkowitą odpowiedź na leczenie (definiowaną jako częstość występowania stężenia mUFC \leq GGN w 7. miesiącu badania powyżej 15% chorych) w 7. miesiącu badania odnotowano u 41,9% chorych z grupy PAS 10 mg oraz 40,8% chorych z grupy PAS 30 mg a w 12. miesiącu badania całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano odpowiednio u 64,5% i 48,4% chorych. Uzyskane wyniki można uznać za istotne klinicznie. Częściową odpowiedź na leczenie definiowaną jako mUFC powyżej GGN i co najmniej 50% zmniejszenie stężenia mUFC względem wartości początkowych w 7. miesiącu badania odnotowano u 5,4% chorych z grupy PAS 10 mg i 13,2% chorych z grupy PAS 30 mg a w miesiącu 12 - odpowiednio u 10,8% chorych z grupy PAS 10 mg i 17,1% chorych z grupy PAS 30 mg. Całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie obserwowano także w etapie przedłużonym badania, aż do 24. miesiąca.

Wykazano, że chorzy poddani terapii KAB przez okres 6 miesięcy w zależności od analizowanego badania uzyskiwali całkowitą odpowiedź na leczenie porównywalnie często (ok. 37%) lub rzadziej (25%) niż chorzy poddani terapii PAS przez 7 miesięcy (ok. 40%).

Zestawienie wyników dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy wykazało wyższe odsetki chorych ze stwierdzoną całkowitą odpowiedzią na leczenie wśród poddanych terapii KAB (ok. 40-50%¹) w porównaniu do tych leczonych PAS (od ok. 25% do ok. 35%). Podobne wyniki uzyskano w czasie 24 miesięcy. Należy jednak podkreślić, że wyniki uzyskane dla KAB dotyczą grup badanych o niskich liczebnościach co wpływa na ograniczoną wiarygodność tych danych.

Wyniki dla ketokonazolu możliwe były do przedstawienia wyłącznie dla dłuższego okresu obserwacji, tj. 24 miesięcy, przy czym należy podkreślić, że okresy obserwacji w badaniach dla ketokonazolu zostały przedstawione jako średnie/mediany a część chorych była poddana tej terapii znacznie dłużej, przez co wnioskowanie może być obarczone znacznym ryzykiem przeszacowania wielkości efektu zdrowotnego uzyskanego w tej grupie osób.

W badaniach dla ketokonazolu całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u ok. 49% do ok. 93% chorych, przy czym spośród 3 analizowanych badań najwyższą wiarygodnością cechuje się badanie *Castinetti 2014*, w którym odsetek ten wyniósł 49,4% chorych w porównaniu do ok. 23% chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź podczas terapii PAS. Wyniki uzyskane z pozostałych 2 badań dotyczą grup o niskich liczebnościach, w związku z czym należy je traktować jako dane o ograniczonej wiarygodności.

W badaniach dla KAB i KET przedstawiono również odsetki chorych, u których stwierdzono $\geq 50\%$ redukcję stężenia UFC bez jego normalizacji (częściowa odpowiedź na leczenie). W czasie 12 miesięcy częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie u chorych poddanych terapii PAS była wyższa niż u chorych leczonych KAB (odpowiednio ok. 11-17% vs 7,5%). Z kolei w czasie 24 miesięcy odsetek chorych z częściową odpowiedzią na leczenie był wyższy u chorych poddanych terapii KET (odpowiednio ok. 6% vs ok. 23%).

Istotnym jest również fakt, iż w badaniu *Lacorix 2018* chorzy, którzy zaprzestali udziału w badaniu byli określani jako chorzy bez odpowiedzi na leczenie w danych punkcie czasowym, następującym po zaprzestaniu przez nich udziału w badaniu. Z kolei w badaniach dotyczących

¹ wynik wynoszący 50% wykazany w badaniu *Pivonello 2009* należy traktować z ostrożnością ze względu na fakt, iż mógł być spowodowany bardzo małą liczebnością grupy (N=20)

komparatorów wyniki raportowano dla każdego chorego jako ostatni dostępny wynik. Zestawienie tych wyników może prowadzić do mylnych, niekorzystnych dla interwencji badanej wniosków. Dodatkowo niekorzystny wpływ na analizę wyników ma niewątpliwie fakt, iż w badaniach dla komparatorów okresy obserwacji są przedstawione w postaci median/średnich, co oznacza, że każdy chory mógł być oceniany w innym punkcie czasu a nie tak jak w badaniu *Lacroix 2018*, w konkretnym czasie określonym protokołem badania.

Wyniki wskazują również na skuteczność analizowanej interwencji w zakresie redukcji stężenia ACTH w czasie 7. i 12. miesięcy. W czasie 12 miesięcy badania mediana redukcji stężenia wynosiła 22,5% w grupie PAS 10 mg i 17,4% w grupie PAS 30 mg. Z kolei analiza dotycząca częstości występowania wartości stężenia nocnego kortyzolu w ślinie w zakresie normy wskazuje na wzrost odsetków w stosunku do wartości początkowych (dla oceny w 7. i 12. mies. badania odsetki te wzrosły odpowiednio z 13,2% do 30,2% i 25,0% w grupie chorych PAS 10 mg oraz z 4,3% do 15% i 20,8% w grupie PAS 30 mg). Wyniki dotyczące oceny stężenia nocnego kortyzolu w ślinie oraz stężenia kortyzolu w osoczu wskazują, iż pod wpływem zastosowanej terapii (w obydwu grupach) odnotowano ich redukcję w czasie 7 miesięcy. W przypadku pomiaru stężenia nocnego kortyzolu w ślinie redukcję odnotowano również w czasie 12 miesięcy i wyniosła ona 30,7% w grupie PAS 10 mg i 23,7% w grupie PAS 30 mg (mediana). W grupie chorych stosujących PAS 10 mg w czasie 12 miesięcy stwierdzono redukcję stężenia kortyzolu w osoczu względem wartości początkowych wynoszącą 9,2% (mediana), natomiast w grupie PAS 30 mg odnotowano wzrost stężenia wynoszący 0,1% (mediana).

U większości chorych stwierdzono poprawę lub brak zmian w odniesieniu do obserwowanych objawów choroby Cushinga w czasie 7 i 12 miesięcy.

Wykazano skuteczność PAS w zakresie poprawy parametrów oceniających objawy kliniczne choroby Cushinga w 7. miesiącu badania, wśród których wskazać należy takie parametry jak skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, masa ciała, obwód w pasie, BMI, całkowity skład ciała, stężenie cholesterolu ogółem, frakcje LDL oraz HDL (średnie stężenie HDL w grupie PAS 30 mg pozostało bez zmian), a także stężenie trójglicerydów (jedynie w grupie PAS 10 mg średnie stężenie trójglicerydów pozostało bez zmian). Poprawa ta w większości przypadków utrzymywała się aż do 12. miesiąca badania. Na podstawie 95% CI określono, iż większość obserwowanych zmian była istotna statystycznie. Dane pochodzące z EMA 2017 wskazują, iż korzystny efekt terapeutyczny w zakresie poprawy objawów przedmiotowych i podmiotowych

choroby Cushinga obserwowana podczas 12-miesięcznego etapu podstawowego badania utrzymywała się długoterminowo (także w etapie przedłużonym badania).

Analiza dotycząca pomiarów objętości guza wykazała, że w czasie 12 miesięcy wykazano w grupach PAS 10 mg i PAS 30 mg jego redukcję o co najmniej 20% (odpowiednio u 42,9% i 47,4% chorych). Zmianę objętości guza o mniej niż 20% stwierdzono u 48,6% i 42,1% chorych a wzrost objętości guza o co najmniej 20% odpowiednio u 8,6% i 10,5% chorych.

Na podstawie danych z *EMA 2017* wykazano, że objętość guza przysadki uległa dalszej redukcji w etapie przedłużonym badania – ogółem o 23,3% w 18. miesiącu oraz o 25,2% w 24. miesiącu badania.

Ocena bezpieczeństwa

W wyniku analizy bezpieczeństwa nie odnotowano zgonów mających związek ze stosowaną interwencją. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) związanych z badanym lekiem oceniano łącznie dla wszystkich chorych (PAS 10 mg i PAS 30 mg). Najczęściej (u 7,3% chorych) w czasie 12 miesięcy odnotowano reakcje związane z potencjalnym ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznej/ immunogeniczności². Z kolei ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem odnotowano w czasie 12 miesięcy u 10,8% chorych z grupy PAS 10 mg i u 5,3% chorych z grupy PAS 30 mg.

W obu grupach chorych stosujących PAS, w czasie 12 miesięcy odnotowano łącznie 93,3% zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem. Wśród nich zaobserwowano hiperglikemię (46,7%), biegunkę (32,0%), kamicę żółciową (31,3%), cukrzycę (20,7%), nudności (14,7%), ból brzucha (11,3%) i zmęczenie (10,0%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 28,4% chorych z grupy PAS 10 mg oraz u 22,4% chorych z grupy PAS 30 mg. Najczęściej obserwowano kamicę żółciową – po ok. 3% chorych w każdej z grup oraz zespół Cushinga zależny od przysadki – łącznie u 2,0% chorych stosujących PAS.

Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u 98,6% chorych z grupy PAS 10 mg oraz u wszystkich chorych z grupy PAS 30 mg. Najczęściej obserwowano hiperglikemię, biegunkę, kamicę żółciową, cukrzycę i nudności. Większość spośród obserwowanych zdarzeń

² w tym takie zdarzenia jak złuszczenie skóry, obrzęk obwodowy, niedociśnienie, rumień i nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia

niepożądanych miała łagodny stopień nasilenia (stopień 1.-2.). Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym o 3.-4. stopniu nasilenia była cukrzyca.

Istotnym jest, iż poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby Cushinga obserwowana podczas 12-miesięcznego etapu podstawowego badania (np. skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, masa ciała, BMI, obwód talii i stężenie cholesterolu całkowitego) utrzymywała się długoterminowo (także w etapie przedłużonym badania) i jest istotna klinicznie, gdyż wiąże się ze znaczącą poprawą w stosunku ryzyka sercowo-naczyniowego, co wykazano w badaniach przeprowadzonych wśród chorych na cukrzycę typu 2.

Dane zaprezentowane dla kabergoliny, pochodzące z badania retrospektywnego *Ferriere 2017* wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie 7 miesięcy (mediana; zakres od 1 do 105 mies.) wynosiła ok. 30%. Analiza poszczególnych zaburzeń wykazała wyższą częstość występowania zawrotów głowy oraz astenii u chorych poddanych terapii KAB w porównaniu do chorych leczonych PAS oraz wyższą częstość raportowania nudności i bólu brzucha u chorych poddanych terapii PAS. Uzyskane wyniki nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznego wniosku w odniesieniu do porównania profili bezpieczeństwa pasyreotydu względem kabergoliny. Wnioskowanie jest ponadto obciążone wysokim ryzykiem niepewności wynikającym z faktu przeprowadzenia jedynie analizy jakościowej wyników.

Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią wystąpiły ogółem u 71,6% chorych stosujących PAS 10 mg i 81,6% chorych z grupy PAS 30 mg. Jak wskazano w publikacji *EMA 2017*, w czasie pierwszych czterech miesięcy leczenia, można było zauważyć tendencję do nieznacznie większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią u chorych stosujących wyższe dawki PAS.

Zdarzenia niepożądane związane z woreczkiem żółciowym lub żółcią odnotowano w grupie PAS 10 mg i PAS 30 mg odpowiednio u 24,3% i 44,7%, natomiast zdarzenia niepożądane związane z wątrobą odpowiednio u 20,3% i 19,7% chorych. U żadnego z chorych w obu grupach nie odnotowano żółtaczk i innych objawów nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby.

Nowo powstałe wydłużenie odstępu QTcF >480 ms odnotowano u 2 (2,6%) chorych z grupy PAS 30 mg. Zdarzenia te były sporadyczne i zostały rozwiązywane bez konieczności przerwania leczenia. U żadnego chorego, u którego odnotowano wydłużenie odstępu QTcF

>480 ms nie występowała arytmia lub objawy kliniczne związane z epizodami wydłużenia odstępu QTcF.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa pasyreotydu i.m. jest zgodny z profilem klasy analogów somatostatyny, poza większym nasileniem i częstością występowania hiperglikemii obserwowaną po domięśniowym podaniu pasyreotydu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wskazanymi w ChPLP Signifor® były hiperglikemia, biegunka, kamica żółciowa i cukrzyca.

We wszystkich analizowanych dokumentach wskazywano na zbliżone ryzyka związane z zastosowaniem pasyreotydu. Wymieniono m.in. ryzyko dotyczące występowania zmian stężenia glukozy we krwi (głównie hiperglikemii), zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, wystąpienia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego (głównie bradykardii, wydłużenia odstępu QT), hipokortyzolemii, kamicy żółciowej i zdarzeń związanych z pęcherzykiem żółciowym oraz zaburzeń wynikających z niedoboru hormonów przysadki.

Zgodnie z danymi pochodzącymi ze zgromadzonych źródeł najczęściej w trakcie terapii PAS odnotowywano przypadki zdarzeń z kategorii zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądka i jelit.

Wnioski

Pasyreotyd podawany w postaci iniekcji domięśniowych jest lekiem skutecznym w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania pasyreotydu i.m. w populacji docelowej i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że jego profil bezpieczeństwa jest akceptowalny a stosunek korzyści do ryzyka – za korzystny.

Wnioski z jakościowego porównania analizowanej interwencji względem kabergoliny i ketokonazolu są niejednoznaczne i obarczone stosunkowo wysokim ryzykiem niepewności. Istotnym jest natomiast podkreślenie, że populację docelową stanowią osoby z chorobą rzadką, u których dostępne aktualnie opcje terapeutyczne i dostęp do leczenia są ograniczone.

Na podstawie zgromadzonych informacji wydaje się być zasadne objęcie finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej interwencji, zwłaszcza w aktualnej sytuacji, w której chorzy zostali pozbawieni dostępu do refundowanej w analizowanym wskazaniu technologii lekowej.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Signifor® (pasyreotyd), stosowanego w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;

- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;

- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [APD Signifor], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa pasyreotydu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA,

europajska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków³ (ADRReports), FDA, WHO oraz URPLWMIpB.

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu.

Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.4.

3.3. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (choroba Cushinga) oraz interwencji badanej (pasyreotyd). Ze względu na fakt, iż przedmiotem analizy jest interwencja stosowana w chorobie rzadkiej odstąpiono od zastosowania zapytań dotyczących metodyki badań.

W celu zwiększenia swoistości strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskrytor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskrytor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

³ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

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

Na stronach EMA, FDA, ADRReports, WHO oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

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

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3

3.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

3.4.1. Etap I

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- ⊕ pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;

- ⊕ druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, akromegalia
Interwencja	Pasyreotyd (PAS) w postaci roztworu do wstrzykiwań, podawany we wstrzyknięciu domięśniowym (i.m.) Zalecana dawka początkowa w leczeniu choroby Cushinga wynosi 10 mg pasyreotydu podawana w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym, co 4 tygodnie. Dawkę można stopniowo dostosować co 2 do 4 miesięcy, w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji. Maksymalna dawka produktu leczniczego Signifor® w chorobie Cushinga wynosi 40 mg, co 4 tygodnie.	Inna niż wymieniona, np. pasyreotyd podawany we wstrzyknięciu podskórnym (s.c.)
Komparatory⁴	<ul style="list-style-type: none"> • ketokonazol (zalecana dawka podczas rozpoczynania leczenia u dorosłych to 400-600 mg/ dobę przyjmowane p.o., w dwóch lub trzech podzielonych dawkach. Dawkę tę można szybko zwiększyć do 800-1200 mg/dobę, podawanych w dwóch lub trzech dawkach podzielonych; • metyrapon (zalecana dawka wynosi od 250 do 1 000 mg/dobę zależnie od nasilenia hiperkortyzolizmu i przyczyny zespołu Cushinga; możliwe jest rozpoczęcie terapii od 750 mg/dobę a u chorych z ciężkim nasileniem objawów choroby nawet od 1 500 mg/dobę. Dawka podtrzymująca waha się od 500 do 6 000 mg/dobę. Dawkę należy podawać w trzech lub czterech dawkach podzielonych; • kabergolina (zgodnie z wytycznymi ES 2015 dawka dobową u chorych z zespołem Cushinga jest wyższa niż w przypadku wskazania rejestracyjnego – hiperprolaktynemii i wynosi do 7 mg). 	Niezgodny z kryteriami włączenia
Komparatory⁴	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie	n/d

⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • stężenie mUFC; • stężenie ACTH; • stężenie kortyzolu; • objawy kliniczne CD; • objętość guza przysadki; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁵)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d

⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.2. Etap II

Etap II przeglądu przeprowadzono ze względu na fakt, iż w wyniku etapu I nie zidentyfikowano żadnego badania dotyczącego bezpośredniego porównania pasyreotydu i.m. względem komparatorów. Co więcej, w etapie I nie odnaleziono również żadnego badania, które umożliwiłoby podjęcie próby wykonania porównania pasyreotydu i.m. poprzez dowolny komparator względem wybranych ketokonazolu (KET), metyraponu (MET) czy kabergoliny (KAB).

W związku z powyższym uznano za zasadne podjęcie próby zidentyfikowania badań pierwotnych dotyczących populacji docelowej, dotyczących wybranych komparatorów, na podstawie których możliwe byłoby opracowanie jakościowego zestawienia wyników z tymi pochodzącymi z badania *Lacroix 2018*.

W celu zachowania spójności strategii wyszukiwania wykorzystano zapytania dla populacji użyte w I etapie przeglądu systematycznego a następnie strategię uzupełniono o słowa kluczowe dotyczące wskazanych powyżej komparatorów.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – Etap II

2.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Komentarz: populacja zbliżona do populacji chorych włączonych do badania <i>Lacroix 2018</i>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, chorzy, u których nie przeprowadzone zostało wcześniej leczenie operacyjne, chorzy z zespołem Cushinga pochodzenia nadnerczowego lub ektopowego
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ◦ ketokonazol (zalecana dawka podczas rozpoczynania leczenia u dorosłych to 400-600 mg/ dobę przyjmowane p.o., w dwóch lub trzech podzielonych dawkach. Dawkę tę można szybko zwiększyć do 800-1200 mg/dobę, podawanych w dwóch lub trzech dawkach podzielonych; ◦ metyrapon (zalecana dawka wynosi od 250 do 1000 mg/dobę zależnie od nasilenia hiperkortyzolizmu i przyczyny zespołu Cushinga; możliwe jest rozpoczęcie terapii od 750 mg/dobę a u chorych z ciężkim nasileniem objawów choroby nawet od 1500 mg/dobę. Dawka podtrzymująca waha się od 500 do 6 000 mg/dobę. Dawkę należy podawać w trzech lub czterech dawkach podzielonych; ◦ kabergolina (zgodnie z wytycznymi <i>ES 2015</i> dawka dobową u chorych z zespołem Cushinga jest wyższa niż w przypadku wskazania rejestracyjnego – hiperprolaktynemii i wynosi do 7 mg). 	Inna niż wymieniona, np. dowolna interwencja aktywna
Komparatory	Dowolny (w przypadku badań z grupą kontrolną)	n/d
	Brak (w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy)	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i zgodne z analizowanymi w badaniu <i>Lacroix 2018</i> , tj.: <ul style="list-style-type: none"> ◦ jakość życia; ◦ stężenie mUFC; ◦ stężenie ACTH; ◦ stężenie kortyzolu; ◦ objawy kliniczne CD; ◦ objętość guza przysadki; ◦ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Opracowania wtórne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.5. Badania włączone

3.5.1. Etap I

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 421 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 19 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 189 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 0 publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC⁶, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 7 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryterium populacji i interwencji podanych w rozdziale 3.4 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Do analizy włączono jedno badanie randomizowane *Lacroix 2018*, w którym przedstawiono wyniki dotyczące 2 dawek pasyreotydu (10 i 30 mg) stosowanego w postaci głębokiej iniekcji domięśniowej.

Ze względu na fakt, iż w wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych innych badań pierwotnych, w tym również danych dotyczących skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, zdecydowano o uzupełnieniu wyników o dodatkowe dane zawarte w publikacji *EMA 2017* oraz te pochodzące z *ChPL Signifor®* (wskazane poniżej jako odnalezione

⁶ ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

w wyniku przeszukiwania baz dodatkowych). Postępowanie to miało na celu umożliwienie przedstawienia jak najszerszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa PAS i.m.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 2 publikacje ze strony EMA [EMA 2017 ⁷i ChPL Signifor®];
- 1 publikację FDA [FDA 2019];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADRReports 2019];
- 1 wpis w basie WHO UMC [WHO UMC 2019].

Ponadto od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka/okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PBRER/PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report*).

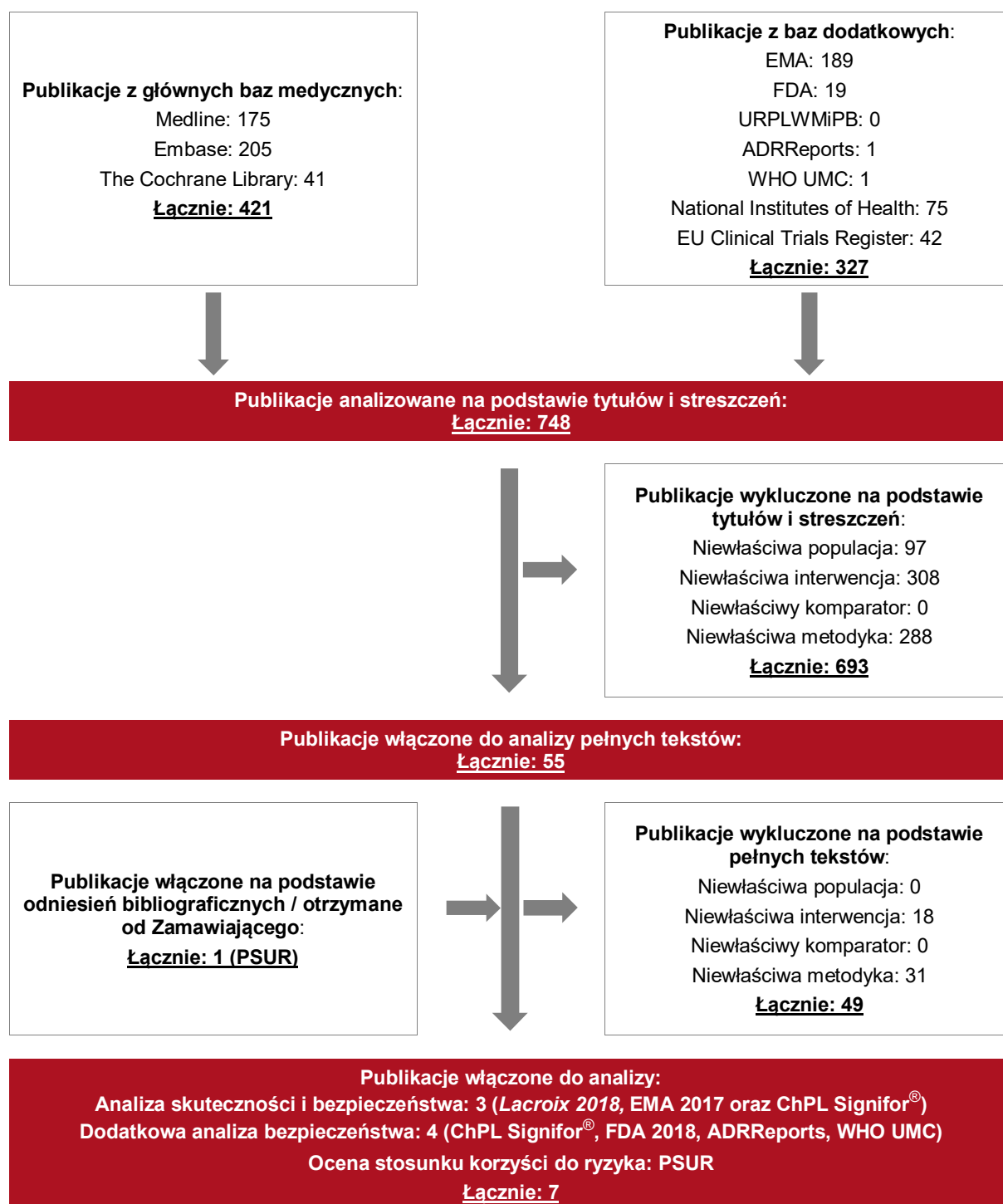
Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono jedno zakończone (nieopublikowane) badanie będące w trakcie rekrutacji chorych, które zostało przedstawione w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.5.

⁷ publikacja EMA 2017 została wykorzystana wyłącznie do uzupełnienia wyników analizy głównej o dodatkowe dane. W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane zawarte w ChPL Signifor®

Rysunek
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (Etap I)

1.



3.5.2. Etap II

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 898 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku selekcji abstraktów a następnie pełnych tekstów do analizy zostały włączone badania pierwotne spełniające kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2., których wyniki mogą zostać zestawione z tymi uzyskanymi z badania *Lacroix 2018*.

Do zestawienia wyników z tymi uzyskanymi dla pasyreotydu włączono:

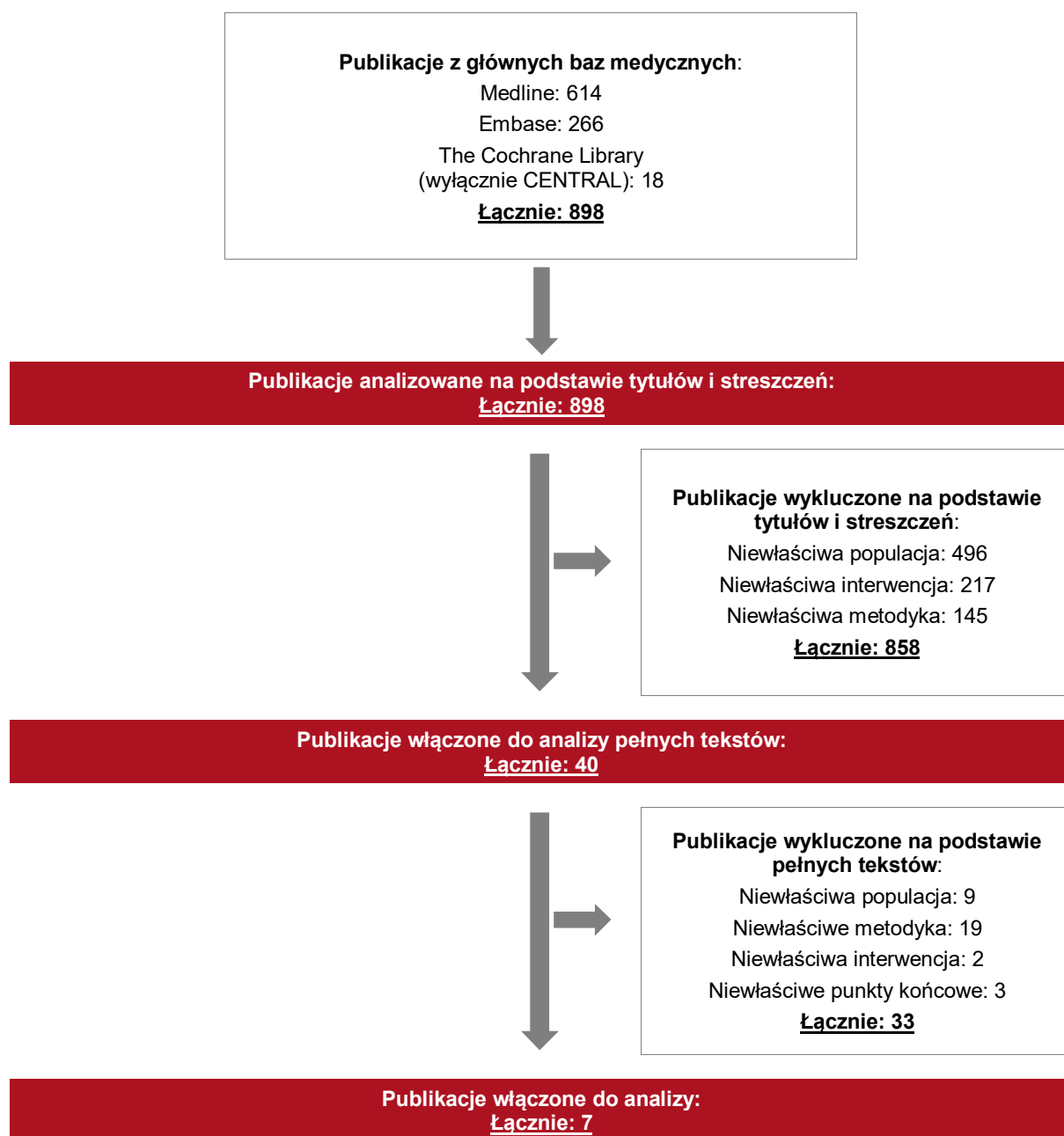
- 1) 3 badania dotyczące ketokonazolu:
 - ⊕ badanie *Espinosa-de-Los-Monteros 2017*;
 - ⊕ badanie *Castinetti 2014*;
 - ⊕ badanie *Castinetti 2008*.
- 2) 4 badania dotyczące kabergoliny:
 - ⊕ badanie *Godbout 2010*;
 - ⊕ badanie *Ferriere 2017*;
 - ⊕ badanie *Pivonello 2009*;
 - ⊕ badanie *Vilar 2010*.

Nie zidentyfikowano żadnego badania dla metyraponu, którego wyniki można byłoby zestawić z wynikami uzyskanymi z badania *Lacroix 2018*.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.5.

Rysunek
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (Etap II)

2.



3.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996] a badania jednoramienne - za pomocą skali NICE [NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2011].

W załączniku 7.6 przedstawiono wzory skal.

3.7. Włączone badania pierwotne

3.7.1. Charakterystyka badań włączonych

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie dotyczące pasyreotydu oraz łącznie 7 badań, z których uzyskano wyniki dla komparatorów, tj. dla ketokonazolu oraz kabergoliny. Nie zidentyfikowano odpowiednich badań dla metyraponu.

Badanie *Lacroix 2018* jest randomizowanym, podwójnie zaślepionym⁸, badaniem fazy III, którego celem była ocena skuteczności zastosowanej interwencji (PAS w dwóch dawkach: 10 mg oraz 30 mg), a także ocena jej bezpieczeństwa. Badanie nie było zaprojektowane w celu porównania dawek, dlatego też nie było możliwe podjęcie próby wykonania porównania pośredniego.

Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy, z opcjonalnym otwartym etapem przedłużonym, przeznaczonym dla chorych, którzy w opinii badacza mogli odnieść korzyść kliniczną z kontynuowania terapii.

Badanie to zostało poddane ocenie wiarygodności w skali Jadad, w wyniku której ze względu na brak opisu zaślepienia uzyskało 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów. Populację uczestników badania stanowili dorośli chorzy na przetrwałą, nawracającą lub *de novo* chorobę Cushinga, o potwierdzonym przysadkowym pochodzeniu.

⁸ biorąc pod uwagę, iż zaślepienie był również osoby analizujące dane, badanie można uznać za potrójnie zaślepienie

Do badania kwalifikowano chorych, u których stężenie mUFC wynosiło 1,5-5,0 x GGN (obliczone na podstawie trzech 24-godzinnych próbek pobranych w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania) oraz u których stężenie ACTH oznaczane rano w osoczu było w zakresie normy lub powyżej normy.

Z badania wykluczano chorych poddanych wcześniej terapii PAS, naświetlaniu przysadki w okresie 10 lat przed rozpoczęciem udziału w badaniu, terapii mitotanem w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem udziału w badaniu.

W badaniu nie mogli uczestniczyć również chorzy, u których stwierdzono nieprawidłowo kontrolowaną cukrzycę, ucisk skrzyżowania wzrokowego oraz inne choroby współistniejące, takie jak kamica żółciowa, choroby wątroby, a także czynniki ryzyka chorób serca. Z badania wykluczano również chorych będących uprzednio kandydatami do leczenia operacyjnego.

W badaniu uczestniczyło 150 chorych, których zrandomizowano do 2 grup: 74 (49,3%) chorych otrzymywało PAS domięśniowo w dawce 10 mg oraz 76 (50,7%) chorych otrzymywało PAS domięśniowo w dawce 30 mg. Chorzy przyjmowali lek raz na 28 dni przez okres 12 miesięcy. Zanim podano chorym pierwszą dawkę PAS, ustalono 30 dniowy okres wymywania wcześniej stosowanych leków. Dopuszczano do zwiększenia dawki przyjmowanego PAS w miesiącu 4., w przypadku kiedy stężenie mUFC wynosiło >1,5 x GGN, lub w miesiącu 7., 9. albo 12. (aż do maksymalnej dawki 40 mg) w przypadku kiedy stężenie mUFC wynosiło >1,0 x GGN. Zwiększenie dawki dozwolone było jedynie w przypadku braku problemów z tolerancją na lek, w przeciwnym razie możliwa była jednorazowa redukcja dawki, w okresie pierwszych 7 miesięcy badania. Większość chorych przeszła uprzednio zabieg chirurgiczny.

Punkty końcowe przedstawione w badaniu *Lacroix 2018* opisane zostały w rozdziale 3.7.2, a szczegółową charakterystykę badania zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.4.1).

Spośród 7 badań obserwacyjnych włączonych w celu zestawienia danych dla komparatorów z tymi pochodzącymi z badania *Lacroix 2018* trzy dotyczyły wyników uzyskanych przez chorych poddanych terapii ketokonazolem oraz 4 – poddanych terapii kabergoliną.

W celu analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji dorosłych chorych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem do analizy klinicznej włączono 4 badania obserwacyjne, dotyczące leczenia choroby Cushinga z zastosowaniem kabergoliny.

Dwa badania (*Ferriere 2017* i *Godbout 2010*) były badaniami retrospektywnymi, wielośrodkowymi, które uzyskały wysokie oceny w odpowiedniej skali: skala NICE: 7/8 (punkt odjęto z uwagi na brak stwierdzenia, że chorzy włączani byli kolejno). We wszystkich badaniach (*Ferriere 2017*, *Godbout 2010*, *Vilar 2010* i *Pivonello 2009*) analizowaną populację stanowili leczeni kabergoliną dorośli chorzy na chorobę Cushinga, u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Główne kryteria włączenia do każdego z badań obejmowały potwierdzoną diagnozę choroby Cushinga oraz podwyższone stężenie UFC w badaniu przesiewowym.

We wszystkich analizowanych badaniach, dawka początkowa kabergoliny mieściła się w zakresie od 0,5 do 1 mg/tydz. W każdym badaniu następowało stopniowe zwiększanie dawki, w zależności od osiągnięcia przez chorego prawidłowego stężenia UFC. Maksymalna dawka podawana chorym różniła się dla poszczególnych badań i tak odpowiednio wynosiła: >4 mg/tydz., 6 mg/tydz., 3 mg/tydz. oraz 7 mg/tydz. dla badań: *Ferriere 2017*, *Godbout 2010*, *Vilar 2010* i *Pivonello 2009*.

W badaniach skuteczność terapii oceniano w różnych okresach obserwacji, najkrótszy z nich występował w badaniu *Pivonello 2009* (3 miesiące – obserwacja krótkookresowa), natomiast najdłuższy w badaniu *Godbout 2010* (średnio 37 miesięcy). Badanie *Pivonello 2009* uwzględniało także dłuższy okres obserwacji (12-24 miesiące – obserwacja długookresowa), natomiast badanie *Vilar 2010* uwzględniało okres obserwacji równy 6 miesięcy. Dla badania *Ferriere 2017* uwzględniono okres obserwacji 7 miesięcy (mediana, zakres od 1 do 105 miesięcy).

Wspólnym punktem końcowym analizowanym we wszystkich wspomnianych badaniach była odpowiedź na leczenie wyrażona za pomocą stężenia UFC.

Spośród badań włączonych dla ketokonazolu 2 badania (*Castinetti 2008* i *Castinetti 2014*) były badaniami retrospektywnymi, które uzyskały wysokie oceny w skali NICE, odpowiednio 6 i 7 na 8 możliwych punktów. W badaniu *Castinetti 2008* odjęto 2 punkty z uwagi na fakt, że badanie prowadzone było w jednym ośrodku oraz brak stwierdzenia, że chorzy włączani byli kolejno, natomiast w badaniu *Castinetti 2014* nie przyznano 1 punktu z powodu braku stwierdzenia, że chorzy włączani byli kolejno. Badanie *Espinosa-de-los-Monteros 2017* było badaniem obserwacyjnym, które otrzymało 6 z 8 możliwych punktów w skali NICE (punkty odjęto z uwagi na fakt, że było to badanie jednośrodkowe oraz brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno). We wszystkich badaniach (*Espinosa-de-los-Monteros 2017*, *Castinetti 2008* i *Castinetti 2014*) analizowaną populację stanowili leczeni ketokonazolem dorośli chorzy

na chorobę Cushinga, u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Główne kryteria włączenia do każdego z badań obejmowały potwierdzoną diagnozę choroby Cushinga oraz podwyższone stężenie UFC w badaniu przesiewowym.

We wszystkich analizowanych badaniach, dawka początkowa ketokonazolu mieściła się w zakresie od 200 do 1200 mg/dobę. W każdym badaniu następowało stopniowe zwiększanie dawki, w zależności od osiągnięcia przez chorego prawidłowego stężenia UFC. Maksymalna dawka podawana chorym w 2 badaniach (*Castinetti 2008* i *Castinetti 2014*) wynosiła 1200 mg/dzień, natomiast w badaniu *Espinosa-de-los-Monteros 2017* wynosiła ona 800 mg/dzień.

W badaniach skuteczność terapii oceniano w różnych okresach obserwacji, najkrótszy z czasów stosowania terapii występował w badaniu *Castinetti 2008* (średnio 22,9 miesięcy). Badania *Espinosa-de-los-Monteros 2017* oraz *Castinetti 2014* uwzględniały odpowiednio średni okres trwania terapii równy 26 i 24,8 miesięcy.

Wspólnym punktem końcowym analizowanym we wszystkich wspomnianych badaniach była odpowiedź na leczenie wyrażona za pomocą stężenia UFC (we wszystkich badaniach za odpowiedź na leczenie uznawano pomiar stężenia UFC znajdujący się w granicach wyznaczonej normy).

Szczegółowa charakterystyka każdego z badań została zamieszczona w Załączniku (rozdział 7.4).

3.7.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniu *Lacroix 2018*, dotyczącym oceny skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu.

W ramach oceny skuteczności w raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ stężenie mUFC;
- ⊕ stężenie ACTH;
- ⊕ stężenie kortyzolu;
- ⊕ objawy kliniczne CD;
- ⊕ objętość guza przysadki.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa oceniano:

- ⊕ zgony;
- ⊕ zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) związane z badanym lekiem;
- ⊕ zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) o podejrzanym związku z badanym lekiem;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ parametry laboratoryjne;
- ⊕ stosowanie leków przeciwcukrzycowych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była częstość występowania stężenia mUFC \leq GGN, w 7. miesiącu badania (całkowita odpowiedź na leczenie), uzyskana niezależnie od modyfikacji dawki w 4. miesiącu, natomiast kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była częstość występowania stężenia mUFC \leq GGN w 7. miesiącu badania bez wcześniejszego zwiększenia dawki w miesiącu 4.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w analizowanym badaniu oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej.

Tabela **3.**
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania Lacroix 2018

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Jakość życia	Lacroix 2018 (Lacroix 2018, EMA 2017, ChPL Signifor®)	<p>Ocena jakości życia związana ze zdrowiem, została dokonana przez samych chorych, na podstawie kwestionariusza CushingQoL (ang. <i>Cushing's Quality of Life questionnaire</i> – kwestionariusz jakości życia w chorobie Cushinga). Punktacja w kwestionariuszu wynosi od 0 (wynik najgorszy) do 100 (wynik najlepszy). Oceny dokonywano na początku badania, w 2., 4., 7., 10. i 12. miesiącu.</p> <p>Na podstawie dokumentów EMA 2017 i ChPL Signifor® uwzględniono także wyniki dot. oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza SF12v2 (ang. <i>The 12-item Short Form General Health Survey version 2</i> – skrócony kwestionariusz oceny jakości życia składający się z 12 pytań, wersja 2.). Oceniano składową dotyczącą zdrowia psychicznego (MCS, ang. <i>Mental Component Summary</i>) oraz fizycznego (PCS, ang. <i>Physical Component Summary</i>).</p> <p>Ocena jakości życia stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p>	<p>Im wyższy otrzymany wynik w kwestionariuszu CushingQoL i SF12v2, tym lepsza jakość życia w opinii chorego oraz wyższa skuteczność zastosowanej terapii.</p>	<p>Jakość życia stanowi istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>Minimalna istotna różnica (MID, ang. <i>minimal important difference</i>) została określona dla kwestionariusza CushingQoL jako zmiana względem wartości z początku badania wynosząca 10,1 punktów [EMA 2017], natomiast dla domen MCS, czy PCS kwestionariusza SF12v2 MID wynosiła 3,0 punkty [EMA 2017, Janzen 2013].</p>
Stężenie mUFC	Lacroix 2018 (Lacroix 2018, EMA 2017)	<p>W badaniu oceniano częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia mUFC oraz zmiany stężeń mUFC. <u>Pierwszorzędnym punktem końcowym</u> w badaniu była ocena częstości występowania stężenia mUFC ≤GGN, w 7. miesiącu badania (całkowita odpowiedź na leczenie), niezależnie od modyfikacji dawki w miesiącu 4 (oceny dokonywano w centralnym laboratorium).</p> <p><u>Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym</u> była częstość występowania stężenia mUFC ≤ GGN w 7. miesiącu badania bez wcześniejszego zwiększenia dawki w miesiącu 4.</p>	<p>Im większa redukcja stężenia mUFC (do granic normy), tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im częstsze występowanie odpowiedzi na leczenie, tym większa</p>	<p>Normalizacja stężenia kortyzolu jest kluczowym celem leczenia chorych na CD, który może korzystnie wpłynąć na wskaźnik śmiertelności tych chorych w stosunku do populacji ogólnej [Lacroix 2018].</p> <p>W badaniu określono, iż wynik dot. częstości występowania</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę częstości występowania stężenia mUFC \leqGGN w każdym miesiącu badania, ocenę częstości występowania stężenia mUFC \leqGGN w 7. miesiącu badania w podziale na podgrupy wydzielone ze względu na stężenie mUFC zastosowane podczas stratyfikacji oraz ocenę zmian stężenia mUFC względem wartości początkowych w każdym miesiącu badania. W badaniu oceniano także częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie (mUFC $>$GGN i \geq50% zmniejszenie stężenie mUFC względem wartości początkowych) oraz częściowej i całkowitej odpowiedzi na leczenie. Stężenie mUFC $>$GGN oznaczało brak odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Ocena częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego w podgrupach wydzielonych ze względu na płeć stanowiła eksploracyjny punkt końcowy w badaniu.</p> <p>Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego w podgrupach wydzielonych ze względu na operację przysadki w wywiadzie i maksymalną średnicę guza na początku badania, a także zmianę stężenia mUFC względem wartości początkowych do 12. miesiąca badania w podgrupie chorych wyodrębnionych ze względu na zmianę w objętości guza względem wartości początkowych do 12. miesiąca badania oceniano w ramach <u>analizy post-hoc</u>.</p> <p>Wartości stężeń mUFC określono za pomocą ultra-wysokosprawnej chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (normalne stężenie zdefiniowano jako stężenie z zakresu 15,9-166,5 nmol/dobę (5,8-60,3 μg/dobę) w centralnych laboratoriach. Stężenie mUFC obliczano jako średnią z trzech próbek zebranych w ciągu 2 tygodni. Dla 4., 7., 9. i 12. miesiąca próbki mUFC były zbierane w okresie od 7 do 19 dni po podaniu poprzedniej dawki leku (tj. odpowiednio po: 4., 7., 9. i 12. iniekcji), aby zapewnić wystarczający czas na przebadanie ich w laboratorium oraz w celu zapewnienia dostępności wyników na czas wydania decyzji dotyczących zmiany dawki. Podczas wszystkich pozostałych wizyt próbki pobierano 14-28 dni po podaniu poprzedniej dawki leku.</p>	<p>skuteczność zastosowanej terapii.</p>	<p>pierwszorzędnego i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego uznawano za istotny klinicznie, gdy dolna granica 95% CI wynosiła $>$15% [EMA 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Średnie stężenia mUFC obliczano dla chorych, dla których dostępne były pomiary w określonym punkcie czasowym. Obliczenia zmian bezwzględnych lub procentowych wykonano tylko dla tych chorych, dla których dostępne były pomiary z początku badania oraz w późniejszym punkcie czasowym.		
Stężenie ACTH	<i>Lacroix 2018</i>	<p>Ocena zmian stężenia ACTH w osoczu stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy w badaniu</u>. Próbkę krwi pobierano z rana, na czczo, po czym badano je na obecność ACTH w osoczu w centralnym laboratorium (Immulite 2000, ACTH PIL2KAC-15, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, USA). Stężenie oceniane było co miesiąc aż do 12. miesiąca badania.</p> <p>Prawidłowe poranne stężenie ACTH w osoczu wynosi 0-10 pmol/l.</p> <p>Medianę stężenia ACTH w osoczu obliczano dla chorych, dla których dostępne były pomiary w określonym punkcie czasowym. Obliczenia zmian bezwzględnych lub procentowych wykonano tylko dla tych chorych, dla których dostępne były pomiary z początku badania oraz w późniejszym punkcie czasowym.</p>	Im większa redukcja stężenia ACTH w osoczu (do granic normy), tym większa skuteczność zastosowanej terapii.	U chorych na CD podwyższone stężenie ACTH stymuluje nadnercza do nadmiernej produkcji kortyzolu, prowadząc w ten sposób do późniejszego rozwoju klinicznych objawów hiperkortyzolemii [EMA 2017]. Biorąc pod uwagę powyższe można wnioskować, iż wspomniany parametr może mieć wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak jakość życia chorych.
Stężenie kortyzolu	<i>Lacroix 2018</i>	<p>Ocena zmian stężenia kortyzolu w osoczu (pomiar poranny) stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy w badaniu</u>. Ocena zmian stężenia nocnego kortyzolu w ślinie względem wartości początkowych stanowiła eksploracyjny punkt końcowy w badaniu.</p> <p>Stężenie nocnego kortyzolu w ślinie analizowano w centralnym laboratorium za pomocą ultra-wysokosprawnej chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas. Stężenie oceniane było co miesiąc do 7. miesiąca, a następnie w 9. i 12. miesiącu.</p> <p>Stężenie kortyzolu w osoczu oceniano po pobraniu próbek krwi rano, na czczo. Analizę przeprowadzono w centralnym laboratorium za pomocą ultra-wysokosprawnej chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas. Stężenie oceniane było co miesiąc aż do 12. miesiąca badania.</p>	<p>Im większa częstość występowania wartości stężenia nocnego kortyzolu w ślinie w zakresie normy, tym większa skuteczność zastosowanej terapii.</p> <p>Im większa redukcja stężenia kortyzolu (do granic normy), tym większa skuteczność</p>	U chorych na CD nadnercza produkują nadmiernie kortyzol, prowadząc w ten sposób do późniejszego rozwoju klinicznych objawów hiperkortyzolemii [EMA 2017]. Biorąc pod uwagę powyższe stężenie kortyzolu może mieć wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak jakość życia chorych. Ocena stężenia kortyzolu w ślinie może służyć jako surogatowy punkt końcowy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Prawidłowe stężenie porannego kortyzolu w osoczu wynosi 146,2-532,2 nmol/l, natomiast nocnego kortyzolu w ślinie wynosi 0,2-3,2 nmol/l (7,4-116,0 ng/dl).</p> <p>Medianę stężenia kortyzolu obliczano dla chorych, dla których dostępne były pomiary w określonym punkcie czasowym. Obliczenia zmian bezwzględnych lub procentowych wykonano tylko dla tych chorych, dla których dostępne były pomiary z początku badania oraz w późniejszym punkcie czasowym.</p>	zastosowanej terapii.	dla oceny wolnego kortyzolu w osoczu [Arafah 2007].
Objawy kliniczne CD	Lacroix 2018 (Lacroix 2018, EMA 2017)	<p>Ocena objawów klinicznych CD stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu.</p> <p>Dokonano oceny objawów klinicznych CD, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zaczerwienienie twarzy; ⊕ hirsutyzm (u kobiet); ⊕ rozstępy; ⊕ siniaczenie; ⊕ występowanie poduszczek tłuszczowych nad obojczykami; ⊕ występowanie grzbietowych poduszczek tłuszczowych; ⊕ siła mięśniowa; ⊕ redukcja ciśnienia skurczowego krwi w pozycji leżącej $\geq 5\%$ względem wartości początkowych; ⊕ redukcja ciśnienia rozkurczowego krwi w pozycji leżącej $\geq 5\%$ względem wartości początkowych; ⊕ redukcja masy ciała $\geq 5\%$ względem wartości początkowych. <p>Oceniono także zmiany w parametrach oceniających objawy kliniczne CD, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ skurczowe ciśnienie krwi; ⊕ rozkurczowe ciśnienie krwi; ⊕ masa ciała; ⊕ obwód w pasie; ⊕ BMI; ⊕ całkowity skład ciała; 	<p>Zmniejszenie częstotliwości występowania poszczególnych objawów klinicznych CD świadczy o skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Im parametry laboratoryjne i fizykalne bardziej zbliżone do wartości normalnych, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Wymienione parametry dot. objawów klinicznych CD mogą mieć wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. na jakość życia chorych.</p> <p>Zmniejszenie rozkurczowego i skurczowego ciśnienia krwi o 2-5 mm Hg może zmniejszyć ryzyko udaru o 12-13%. Z kolei, nawet niewielka utrata masy ciała (5-10%) wiąże się ze znaczącą poprawą w stosunku do ryzyka sercowo-naczyniowego, co wykazano w badaniach przeprowadzonych wśród chorych na cukrzycę typu 2 (zmiany istotne klinicznie) [Lacroix 2018].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Stężenie cholesterolu frakcji LDL, HDL oraz cholesterolu ogółem; ⊕ stężenie trójglicerydów. <p>Za poprawę względem wartości początkowych uznawano zmniejszenie stopnia nasilenia danego objawu obserwowane w miesiącu 7. lub 12. badania.</p> <p>Objawy hiperkortyzolizmu (zaczerwienienie twarzy, nadobojczykowe/grzbietowe poduszeczki tłuszczowe) oceniono na podstawie zdjęć, według skali od 0 do 3 (0 – brak objawów, 1 – łagodny stopień nasilenia, 2 – umiarkowany stopień nasilenia, 3 – ciężki stopień nasilenia) na początku badania oraz w 7. i 12. miesiącu.</p> <p>Siła mięśniowa została oceniona na podstawie zdolności chorego do wstania z niskiej pozycji siedzącej z wyciągniętymi ramionami (0 – chory może łatwo wstać z wyciągniętymi ramionami, 1 – chory wstaje z pewną trudnością bez użycia rąk jako pomocy, 2 – chory może wstać podpierając się rękami, 3 – chory jest całkowicie niezdolny do wstania).</p> <p>Ciśnienie krwi, masę ciała, obwód w pasie i BMI oceniano podczas każdej wizyty w badaniu.</p> <p>Średnie zmiany w parametrach oceniających objawy kliniczne CD obliczano dla chorych, dla których dostępne były pomiary w określonym punkcie czasowym. Obliczenia zmian bezwzględnych lub procentowych wykonano tylko dla tych chorych, dla których dostępne były pomiary z początku badania oraz w późniejszym punkcie czasowym.</p>		
Objętość guza przysadki	<i>Lacroix 2018 (Lacroix 2018, EMA 2017)</i>	<p>Ocena objętości guza przysadki stanowiła <u>eksploracyjny punkt końcowy</u> w badaniu.</p> <p>Zmianę objętości guza w podgrupach wydzielonych ze względu na maksymalną średnicę guza na początku badania oraz częstość występowania $\leq 20\%$ lub $>20\%$ zmiany (wzrost lub spadek) w objętości guza względem wartości początkowych w podgrupie</p>	Im większa redukcja objętości guza, tym skuteczniejsze leczenie.	Ocena objętości guza za pomocą MRI może mieć wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. na jakość życia chorych.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>chorych wydzielonych ze względu na maksymalną średnicę guza na początku badania oceniano w ramach <u>analizy post-hoc</u>.</p> <p>Objętości guza przysadki oceniono na podstawie rezonansu magnetycznego (MRI, ang. <i>magnetic resonance imaging</i>), który wykonano na początku badania oraz w 7. i 12. miesiącu. Skany oceniał zaślepiiony badacz (określony jako centralny).</p> <p>Badania MRI przeprowadzono w poszczególnych ośrodkach badawczych, a skany przesłano do centralnego badacza. Odczyt został wykonany przez jednego niezależnego radiologa, który był zaślepiiony względem dawki leku i punktu czasowego, w którym został wykonany skan. Granice guza przysadki zostały oznaczone w celu określenia obszaru zainteresowania (ROI ang. <i>region of interest</i>). Całkowita objętość wokseli zawartych w ROI została automatycznie wyprowadzona dla każdego obrazu i zsumowana przez oprogramowanie, w celu uzyskania całkowitej objętości guza.</p> <p>W przypadku wcześniejszej operacji przysadki, jeśli badacz odczytujący skany stwierdził, że zmiany pooperacyjne nie ustąpiły i zdawało się, że zmiany objętości przysadki wydają się być zmienione, badacz zadeklarował wartość nieznaną w danym punkcie czasowym. Średnie procentowe zmiany objętości guza względem wartości początkowych do 12. miesiąca badania były oceniane dla wszystkich chorych z możliwymi do oceny pomiarami oraz oceniane względem maksymalnej średnicy guza na początku badania (<6 mm, ≥6 do <10 mm i ≥10 mm).</p> <p>Medianę zmian w objętości guza przysadki obliczano dla chorych, dla których dostępne były pomiary w określonym punkcie czasowym. Obliczenia zmian bezwzględnych lub procentowych wykonano tylko dla tych chorych, dla których dostępne były pomiary z początku badania oraz w późniejszym punkcie czasowym.</p>		

Bezpieczeństwo				
Bezpieczeństwo	Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [<i>Higgins 2011</i>] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; ⊕ Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; ⊕ Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; ⊕ Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; ⊕ Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊕ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊕ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im parametry laboratoryjne bardziej zbliżone do wartości normalnych, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im mniejsza częstość stosowania leków przeciwcukrzycowych, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2009].</p>

		<p>samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊕ 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> ⊕ umiarkowane; ⊕ łagodne. 		
	<p><i>Lacroix 2018</i> (<i>Lacroix 2018</i>, <i>EMA 2017</i>)</p>	<p>Ocena profilu bezpieczeństwa i tolerancji leku stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> w badaniu.</p> <p>W badaniu oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zgony; ⊕ zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) związane z badanym lekiem; ⊕ zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) o podejrzanym związku z badanym lekiem; ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane; ⊕ zdarzenia niepożądane; ⊕ parametry laboratoryjne; ⊕ stosowanie leków przeciwcukrzycowych. <p>Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie oceny zdarzeń niepożądanych raportowanych do momentu odcięcia danych (10 listopada 2015 r.), włączając dane uzyskane po czasie 12 miesięcy dla wybranych chorych. Zdarzenia niepożądane zdefiniowano za pomocą MedDRA, wersja 18.1 (ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów), a stopień ich nasilenia oceniono zgodnie z NCI CTCAE, wersja 3.0 (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – Narodowy Instytut</p>		

		<p>Raka, powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano zgodnie ze standardowymi definicjami.</p> <p>Definicja statusu cukrzycowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ cukrzyca – wcześniej stwierdzona cukrzyca w wywiadzie lub przyjmowanie leków przeciwcukrzycowych lub stężenie HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol) lub stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG ang. <i>fasting plasma glucose</i>) ≥ 126 mg/dl ($\geq 6,9$ mmol/l); ⊕ stan przedcukrzycowy – nie kwalifikuje się jako cukrzyca oraz stężenie FPG z zakresu 100 do < 126 mg/dl (5,5 do $< 6,9$ mmol/l) lub stężenie HbA1c z zakresu 5,7 do $< 6,5\%$ (39 do < 48 mmol/mol); ⊕ normalna tolerancja glukozy – nie kwalifikuje się jako cukrzyca lub stan przedcukrzycowy oraz stężenie FPG < 100 mg/dl ($< 5,5$ mmol/l) i/lub stężenie HbA1c $< 5,7\%$ (< 39 mmol/mol). <p>Stężenie IGF-1 w osoczu mierzono stosując chemiluminescencyjny test immunometryczny (Immuliite® 2000; Diagnostic Products Corp. (Siemens), Los Angeles, CA, USA), którego wyniki analizowane były w centralnych laboratoriach. Zastosowano wartości referencyjne specyficzne dla płci i wieku w celu określenia IGF SDS (ang. <i>standard deviation score</i> – wskaźnik odchylenia standardowego) dla każdego chorego.</p>		
--	--	---	--	--

3.7.3. Ocena homogeniczności badań

W celu oceny homogeniczności badań włączonych do analizy w pierwszej kolejności dokonano zestawienia podstawowych charakterystyk badania *Lacroix 2018* i badań włączonych dla komparatorów (zestawienia opracowano oddzielnie dla badań dotyczących ketokonazolu i kabergoliny). W wyniku tych zestawień wstępnie stwierdzono homogeniczność badań. Dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 4.
Ocena homogeniczności badania *Lacroix 2018* względem badań włączonych dla ketokonazolu

Charakterystyka	Badanie			
	<i>Lacroix 2018</i>	<i>Castinetti 2008</i>	<i>Castinetti 2014</i>	<i>Espinosa-de-los-Monteros 2017</i>
Metodyka	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, fazy III	Badanie obserwacyjne, retrospektywne	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe	Badanie obserwacyjne, retrospektywne
Populacja	<p>Do badania włączono dorosłych chorych na przetrwałą, nawracającą lub de novo chorobą Cushinga, o potwierdzonym przysadkowym pochodzeniu, zdefiniowanym jednym z trzech wymienionych sposobów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ potwierdzona w MRI obecność gruczolaka przysadki o średnicy >6 mm, z pozytywnym wynikiem testu dynamicznego; ⊗ gradient stężeń uzyskany podczas cewnikowania zatok skalistych dolnych (ang. inferior petrosal sinus sampling) wynoszący ≥ 3 po stymulacji CRH/desmopresyną lub ≥ 2, stwierdzony na początku badania (w przypadku chorych z gruczolakiem przysadki o średnicy ≤ 6 mm); ⊗ histopatologicznie potwierdzona obecność gruczolaka wydzielającego adrenokortykotropinę (w przypadku chorych po poprzednim chirurgicznym leczeniu przysadki). 	<p>Do badania włączono chorych leczonych ketokonazolem w czasie od 1995 do 2005 r.</p> <p>W badaniu wzięło udział 38 chorych, którzy byli leczeni KET w szpitalu uniwersyteckim La Timone we Francji.</p> <p>Rozpoznanie choroby obejmowało:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocenę objawów klinicznych; ⊗ podwyższone 24-godzinne mUFC (obliczone na podstawie trzech próbek); ⊗ podwyższone stężenie kortyzolu oraz ACTH w osoczu; ⊗ prawidłowy wynik klasycznego testu hamowania deksametazonem (2 mg/dobę przez 2 dni) oraz testu hamowania dużą dawką deksametazonu (8 mg/dobę przez 2 dni); ⊗ w przypadku braku potwierdzonej w MRI obecności gruczolaka przysadki wykonywano cewnikowanie zatok skalistych dolnych (ang. <i>inferior petrosal sinus sampling</i>). <p>17 chorych otrzymało ketokonazol jako drugą linię</p>	<p>Do badania włączono 200 chorych leczonych ketokonazolem w monoterapii w 14 ośrodkach we Francji w czasie od 1995 do 2012 r.</p> <p>Chorobę Cushinga diagnozowano w oparciu o kryteria zawarte w wytycznych Towarzystwa Endokrynologicznego z 2003 r.</p> <p>Diagnozę potwierdzono badaniem MRI, a w przypadku negatywnego wyniku wykonywano cewnikowanie zatok skalistych dolnych.</p> <p>Badanie MRI wykazało występowanie mikrogruczolaka u 106 (53%) chorych, makrogruczolaka u 36 (18%) chorych, a u 58 (29%) chorych brak widocznego gruczolaka. W momencie rozpoczęcia badania wszyscy chorzy wykazywali objawową postać choroby Cushinga.</p> <p>40 chorych leczonych było KET przed operacją chirurgiczną.</p> <p>W przypadku pozostałej grupy 160 chorych: 32 (20%) chorych otrzymało KET w ramach pierwszej linii leczenia ze względu</p>	<p>Do badania włączono chorych leczonych ketokonazolem w czasie od 1991 do 2014 r.</p> <p>Łącznie w badaniu uczestniczyło 84 chorych.</p> <p>Rozpoznanie choroby obejmowało:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ podwyższone 24-godzinne UFC wraz z wynikiem <1,8 $\mu\text{g/dl}$ badania po 1 mg deksametazonu przeprowadzonego w przeddzień wieczorem; ⊗ podwyższone stężenie ACTH w osoczu. ⊗ Potwierdzenie choroby Cushinga zależnej od ACTH spowodowanej przez gruczolaka przysadki mózgowej opierano na następujących kryteriach: ⊗ wynik >68% hamowania kortyzolu w osoczu przez noc po dawce 8 mg deksametazonu oraz gruczolak przysadki o wielkości >6 mm potwierdzony w badaniu MRI; lub

Charakterystyka	Badanie			
	<i>Lacroix 2018</i>	<i>Castinetti 2008</i>	<i>Castinetti 2014</i>	<i>Espinosa-de-los-Monteros 2017</i>
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Aby spełniać kryteria włączenia do badania, należało także wykazać stężenie mUFC wynoszące 1,5-5,0 x GGN (obliczone na podstawie trzech 24-godzinnych próbek pobranych w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania) oraz stężenie ACTH oznaczane rano w osoczu, w zakresie normy lub większe niż norma. ⊗ Liczebność populacji badania wynosiła 150 chorych, z podziałem na 2 grupy: 74 (49,3%) chorych otrzymujących PAS domięśniowo w dawce 10 mg raz na 28 dni przez 12 miesięczny okres obserwacji oraz 76 (50,7%) chorych otrzymujących PAS domięśniowo w dawce 30 mg raz na 28 dni 	<p>leczenia, po zastosowanym wcześniej leczeniu chirurgicznym.</p>	<p>na przeciwwskazania do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub ze względu na nie wyrażenie zgody na jego przeprowadzenie. U 128 chorych KET zastosowano w ramach drugiej linii leczenia, w tym u 93 (58%) ze względu na niepowodzenie zabiegu chirurgicznego, a u 35 chorych (22%) w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby podczas oczekiwania na skuteczność przeprowadzonej radioterapii.</p> <p>Wyniki przedstawiono w podziale na podgrupę chorych stosujących KET przed operacją (40 chorych) oraz podgrupę pozostałych chorych (160 chorych).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ cewnikowanie zatok skalistych dolnych z początkowym stężeniem ACTH >2 lub >3 po podaniu deksametazonu. <p>KET zastosowano u 15 chorych, z czego u 2 chorych 4 i 10 miesięcy przed zabiegiem chirurgicznym. U pozostałych 13 chorych KET zastosowano w ramach 2 linii leczenia. U 7 z 13 chorych zastosowanie KET wskazane było ze względu na nawrót choroby. W przypadku 6 chorych z tej grupy KET zastosowano w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby podczas oczekiwania na skuteczność przeprowadzonej radioterapii.</p> <p>W podgrupie 15 chorych leczonych KET badanie MRI wykazało występowanie mikrogruczolaka u 7 (46,6%) chorych, makrogruczolaka u 1 (6,6%) chorych, a u 7 (46,6%) chorych brak widocznego gruczolaka.</p>





Charakterystyka	Badanie			
	<i>Lacroix 2018</i>	<i>Castinetti 2008</i>	<i>Castinetti 2014</i>	<i>Espinosa-de-los-Monteros 2017</i>
Interwencja	PAS domięśniowo w dwóch dawkach: 10 mg oraz 30 mg raz na 28 dni przez 12 miesięczny okres obserwacji	Początkowa dawka KET wynosiła 200-400 mg/dobę. Chorych leczono według schematu dostosowywania dawki, tj. dawka KET była zwiększana zgodnie z odpowiedzią na zastosowane leczenie (UFC oceniane po miesiącu leczenia, a następnie w odstępach 1-4 miesięcznych) w razie potrzeby dawka KET była zwiększana o 200 mg/dobę co 10-15 dni, do maksymalnej dawki 1200 mg/dobę.	W podgrupie 160 chorych początkowa średnia dawka KET wynosiła 542,7 (SD: 198,7; zakres: 200-1200) mg/dobę. W razie potrzeby badacz podejmował decyzję o zwiększeniu dawki KET o 200 mg/dobę co 7-28 dni.	Początkowa dawka KET wynosiła 400 mg/dobę u 13 chorych oraz 600 mg/dobę u 2 chorych. Dawka została zwiększona do 660 i 800 mg/dobę u odpowiednio 6 i 2 chorych.
Komparator	brak	brak	brak	ponowna operacja, radioterapia, adrenalectomia
Punkty końcowe	<p>W ramach oceny skuteczności w raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ stężenie mUFC; ⊗ stężenie ACTH; ⊗ stężenie kortyzolu; ⊗ objawy kliniczne CD; ⊗ objętość guza przysadki. <p>W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w raporcie oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zgony; ⊗ zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) związane z badanym lekiem; ⊗ zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) o podejrzanym związku z badanym lekiem; ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane; 	<p>W ramach oceny skuteczności w raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kontrola choroby definiowana jako normalizacja 24-godzinnego mUFC. 	<p>W ramach oceny skuteczności w raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stężenie UFC; ⊗ objawy hiperandrogenizmu (nadciśnienie, cukrzyca, hipokalcemia). <p>W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w raporcie oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zdarzenia niepożądane. 	<p>W ramach oceny skuteczności w raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stężenie UFC; ⊗ objawy choroby; <p>W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w raporcie oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zdarzenia niepożądane.

Charakterystyka	Badanie			
	<i>Lacroix 2018</i>	<i>Castinetti 2008</i>	<i>Castinetti 2014</i>	<i>Espinosa-de-los-Monteros 2017</i>
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zdarzenia niepożądane; ⊗ parametry laboratoryjne; ⊗ stosowanie leków przeciwcukrzycowych. 			
Okres obserwacji	12 miesięcy, z opcjonalnym otwartym etapem przedłużonym, dla chorych, którzy w opinii badacza mogli odnieść korzyść kliniczną z kontynuowania terapii.	Średni czas trwania terapii w podgrupie chorych po zabiegu chirurgicznym wynosił 22,9 miesiące (zakres od 3 do 72 miesięcy).	Średni czas trwania terapii wynosił 24,8 miesiące (SD: 33,6; zakres: 0,2-135) miesięcy.	Mediana czasu trwania terapii po zabiegu chirurgicznym wynosiła 6,3 lata (IQR: 3,5; 11,6; zakres od 1 do 23,6 lat). W podgrupie 13 chorych stosujących KET w drugiej linii leczenia mediana czasu trwania terapii wynosiła 26 miesięcy (zakres:7; 47).

Tabela 5.
Ocena homogeniczności badania *Lacroix 2018* względem badań włączonych dla kabergoliny

Charakterystyka	Badanie				
	<i>Lacroix 2018</i>	<i>Ferriere 2017</i>	<i>Godbout 2010</i>	<i>Vilar 2010</i>	<i>Pivonello 2009</i>
Metodyka	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, fazy III	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe	Badanie obserwacyjne, prospektywne	Badanie obserwacyjne, prospektywne
Populacja	Do badania włączono dorosłych chorych na przetrwałą, nawracającą lub <i>de novo</i> chorobę Cushinga, o potwierdzonym przysadkowym pochodzeniu, zdefiniowanym jednym z	Do badania włączono chorych leczonych kabergoliną w czasie od 2003 do 2015 r. W badaniu wzięło udział 62 chorych, którzy byli leczeni KAB w 13 szpitalach	Do badania włączono 30 chorych leczonych kabergoliną w monoterapii w 1 ośrodku w Buenos Aires i 1 ośrodku w Montrealu w czasie od 2002 do 2006 r.	Do badania włączono 12 chorych z przetrwałą chorobą Cushinga po niepowodzeniu leczenia chirurgicznego, leczonych ambulatoryjnie w 2 ośrodkach w Brazylii.	Do badania włączono 20 chorych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Chorobę Cushinga diagnozowano w oparciu o:

Charakterystyka	Badanie				
	Lacroix 2018	Ferriere 2017	Godbout 2010	Vilar 2010	Pivonello 2009
	<p>trzech wymienionych sposobów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ potwierdzona w MRI obecność gruczolaka przysadki o średnicy >6 mm, z pozytywnym wynikiem testu dynamicznego; ⊕ gradient stężeń uzyskany podczas cewnikowania zatok skalistych dolnych (ang. inferior petrosal sinus sampling) wynoszący ≥ 3 po stymulacji CRH/desmopresyną lub ≥ 2, stwierdzony na początku badania (w przypadku chorych z gruczolakiem przysadki o średnicy ≤ 6 mm); ⊕ histopatologicznie potwierdzona obecność gruczolaka wydzielającego adrenokortykotropinę (w przypadku chorych po uprzednim chirurgicznym leczeniu przysadki). <p>Aby spełniać kryteria włączenia do badania, należało także wykazać stężenie mUFC wynoszące 1,5-5,0 x GGN (obliczone</p>	<p>uniwersyteckich we Francji i Belgii.</p> <p>Kryteria włączenia obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ aktywną kliniczną chorobę Cushinga powiązaną z podwyższonym stężeniem UFC w czasie rozpoczęcia stosowania KAB; ⊕ dowody na obecność choroby Cushinga: gruczolak zidentyfikowany w badaniu histologicznym immunobarwienia ACTH przeprowadzonym po operacji lub jednoznaczny wynik gradientu ACTH w cewnikowaniu zatok skalistych dolnych lub jednoznaczna obecność guza w badaniu MRI powiązana z pozytywną odpowiedzią na zarówno test hamowania dużą dawką deksametazonu oraz 	<p>Chorobę Cushinga diagnozowano w oparciu o:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ podwyższoną wartość stężenia 24-godzinnego pomiaru UFC z niewłaściwym bądź wysokim stężeniem ACTH w osoczu; ⊕ nieprawidłowe tłumienie kortyzolu oznaczone w teście hamowania deksametazonem w niskiej dawce i/lub teście hamowania dużą dawką deksametazonu; ⊕ oraz dowody na przysadkowe wydzielanie ACTH w trakcie cewnikowania zatok skalistych dolnych lub potwierdzenie obecności gruczolaka przysadki w badaniu MRI. ⊕ Przetrwałość lub nawrót choroby Cushinga po przeprowadzeniu operacji określono poprzez: ⊕ histologiczne i immunohistologiczne potwierdzenie 	<p>Rozpoznanie choroby obejmowało potwierdzenie hyperkortyzolizmu poprzez przynajmniej 2 z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zwiększenie stężenia UFC (dziennego) i/lub stężenie kortyzolu mierzone o godzinie 00.00 (≥ 2 x GGN) i niepowodzenie testu hamowania kortyzolu deksametazonem w niskiej dawce (wynik $< 1,8$ $\mu\text{g}/\text{dl}$); ⊕ stężenie ACTH w osoczu > 20 pg/ml; ⊕ wynik testu hamowania kortyzolu dużą dawką deksametazonu $\geq 50\%$ i/lub wynik testu hamowania CRH lub stymulacji desmopresyną $\geq 35\%$; ⊕ udowodniona obecność gruczolaka przysadki w badaniu MRI lub w 	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ zwiększone stężenie UFC ≥ 2 x GGN oraz zwiększone stężenie ACTH (> 20 pg/ml); ⊕ brak hamowania kortyzolu (< 18 $\mu\text{g}/\text{l}$) w teście hamowania kortyzolu niską dawką deksametazonu, ale $> 50\%$ spadek w wyniku testu hamowania kortyzolu dużą dawką deksametazonu; ⊕ potwierdzenie obecności gruczolaka przysadki w badaniu MRI lub w trakcie cewnikowania zatok skalistych dolnych. ⊕ Przetrwałość choroby Cushinga po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym potwierdzono za pomocą: ⊕ udokumentowanej obecności zmiany przysadkowej (gruczolak lub przerost) w badaniu histologicznym i immunohistochemicznym (stwierdzone u 19 chorych) lub utrzymanie się przedoperacyjnego zespołu klinicznego, wzorca hormonalnego i guza przysadki (1 chory); ⊕ podwyższonego stężenia UFC.

Charakterystyka	Badanie				
	Lacroix 2018	Ferriere 2017	Godbout 2010	Vilar 2010	Pivonello 2009
	<p>na podstawie trzech 24-godzinnych próbek pobranych w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania) oraz stężenie ACTH oznaczane rano w osoczu, w zakresie normy lub większe niż norma. Liczebność populacji badania wynosiła 150 chorych, z podziałem na 2 grupy: 74 (49,3%) chorych otrzymujących PAS domięśniowo w dawce 10 mg raz na 28 dni przez 12 miesięczny okres obserwacji oraz 76 (50,7%) chorych otrzymujących PAS domięśniowo w dawce 30 mg raz na 28 dni</p>	<p>testu stymulacyjnego CRH;  przyjmowanie KAB przez czas minimum 1 miesiąca (jako monoterapii lub terapii uzupełniającej). 53 chorych otrzymało kabergolinę w monoterapii (w tym 9 chorych jako pierwszą linię leczenia, natomiast 44 chorych po zastosowanym wcześniej leczeniu chirurgicznym).</p>	<p>gruczolaka kortykotropowego w próbce pobranej w czasie operacji;  oraz utrzymujące się podwyższone stężenie UFC i nieprawidłowe tłumienie kortyzolu po teście hamowania deksametazonem z objawami klinicznymi hiperkortyzolizmu. U 6 chorych stwierdzono udokumentowaną hiperprolaktynemię, a gruczolak przysadki został wyraźnie zidentyfikowany u 23 chorych (u 19 mikrogruczolak, u 4 makrogruczolak). Obecność małego mikrogruczolaka radiologicznego podejrzewano u 2 chorych, a u 5 chorych nie zidentyfikowano żadnej zmiany w obrazie MRI. Kabergolinę zastosowano jako pierwszą linię terapii u 3 chorych, a u 27 wprowadzono ją z powodu przetrwałej choroby Cushinga lub jej nawrotu po przeprowadzonej wcześniej operacji.</p>	<p>cewnikowaniu zatok skalistych dolnych. Zdiagnozowania przetrwałej choroby Cushinga po przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego dokonano w oparciu o utrzymujące się wysokie stężenie UFC. Kryteria włączenia do badania: przetrwałość choroby Cushinga po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym oraz stężenie UFC $\geq 1,5$ x GGN. Badanie MRI wskazywało na obecność mikrogruczolaków u 6 (50%) z 12 chorych, ze średnią średnicą równą 4,5 mm (zakres od 3 do 6 mm), podczas gdy u pozostałych chorych nie potwierdzono obecności gruczolaka.</p>	<p>Kryteria włączenia do badania obejmowały:  przetrwałość choroby Cushinga po wcześniejszym zastosowaniu leczenia chirurgicznego;  zwiększone stężenie UFC $\geq 1,5$ x GGN. Obecność gruczolaka została wykryta u 15 z 20 badanych chorych.</p>

Charakterystyka	Badanie				
	Lacroix 2018	Ferriere 2017	Godbout 2010	Vilar 2010	Pivonello 2009
Interwencja	PAS domięśniowo w dwóch dawkach: 10 mg oraz 30 mg raz na 28 dni przez 12 miesięczny okres obserwacji	Dawka początkowa kabergoliny wynosiła 1mg/tydz. (zakres od 0,5 do 6,0 mg), natomiast dawka podtrzymująca wynosiła 2,3 mg (zakres: 0,5-6,0 mg).	Dawka początkowa kabergoliny mieściła się w zakresie od 0,5 do 1,0 mg/tydz. Następnie dostosowywano ją o 0,5-1 mg/tydz. co 1-2 miesiące w oparciu o stężenie UFC aż do uzyskania normalizacji UFC lub maksymalnej dawki 6,0 mg/tydz. W związku z tym, że badanie nie posiadało formalnego protokołu, decyzja o przerwaniu lub zwiększeniu dawki KAB u indywidualnych chorych spoczywała na lekarzu.	Początkowa dawka KAB wynosiła 1 mg/tydz. (po 0,5 mg dwa razy w tygodniu). Dawka ta była stopniowo podnoszona o 1 mg co miesiąc aż do znormalizowania stężenia UFC lub otrzymania dawki maksymalnej wynoszącej 3 mg/tydz. (po 1,5 mg dwa razy w tyg., przed snem). W przypadku długo utrzymującego się wysokiego stężenia UFC, po 6 miesiącach leczenia, do dotychczasowej terapii dodawano ketokonazol. Jego początkowa dawka wynosiła 100 mg/dzień. Stopniowo zwiększano ją o 100 mg każdego miesiąca do czasu znormalizowania stężenia UFC lub otrzymania maksymalnej dawki wynoszącej 400 mg/dzień (po 200 mg dwa razy dziennie, po posiłkach).	Początkowa dawka KAB wynosiła 1 mg/tydz. Dawkę tę zwiększano o 1 mg co miesiąc do momentu osiągnięcia normalnego stężenia UFC lub maksymalnej dawki wynoszącej 7 mg/tydz. (1 mg/dzień).
Komparator	brak	brak	brak	brak	brak

Charakterystyka	Badanie				
	Lacroix 2018	Ferriere 2017	Godbout 2010	Vilar 2010	Pivonello 2009
Punkty końcowe	<p>W ramach oceny skuteczności w raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ jakość życia; ⊕ stężenie mUFC; ⊕ stężenie ACTH; ⊕ stężenie kortyzolu; ⊕ objawy kliniczne CD; ⊕ objętość guza przysadki. <p>W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w raporcie oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zgony; ⊕ zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) związane z badanym lekiem; ⊕ zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) o podejrzanym związku z badanym lekiem; ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane; ⊕ zdarzenia niepożądane; ⊕ parametry laboratoryjne; ⊕ stosowanie leków przeciwcukrzycowych. 	<p>W ramach oceny skuteczności w raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ kontrola choroby zdefiniowana jako normalizacja stężenia UFC. <p>W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w raporcie oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zdarzenia niepożądane. 	<p>W ramach oceny skuteczności w raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako normalizacja stężenia UFC; ⊕ stężenie UFC; <p>W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w raporcie oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zdarzenia niepożądane. 	<p>W ramach oceny skuteczności w raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ kontrola choroby zdefiniowana jako normalizacja stężenia UFC. <p>W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w raporcie oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zdarzenia niepożądane. 	<p>W ramach oceny skuteczności w raporcie uwzględniono następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako normalizacja stężenia UFC. <p>W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w raporcie oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zdarzenia niepożądane.

Charakterystyka	Badanie				
	<i>Lacroix 2018</i>	<i>Ferriere 2017</i>	<i>Godbout 2010</i>	<i>Vilar 2010</i>	<i>Pivonello 2009</i>
Okres obserwacji	12 miesięcy, z opcjonalnym otwartym etapem przedłużonym, dla chorych, którzy w opinii badacza mogli odnieść korzyść kliniczną z kontynuowania terapii.	Mediana czasu trwania terapii w podgrupie chorych po zabiegu chirurgicznym wynosiła 7 miesięcy (zakres od 1 do 105 miesięcy).	Średni czas trwania terapii wynosił 6 miesięcy. Oceny długookresowej dokonano dla średniego okresu obserwacji 37 miesięcy.	Czas trwania terapii kabergoliną w monoterapii wynosił 6 miesięcy.	Ocena skuteczności terapii KAB nastąpiła w 2 okresach obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ po 3 miesiącach terapii (obserwacja krótkookresowa); ⊕ po 12-24 miesiącach terapii (obserwacja długookresowa).

Następnie podjęto decyzję o szczegółowej analizie homogeniczności na podstawie m.in. zestawienia charakterystyk demograficznych uczestników badań.

Dane zestawione w poniższych tabelach wskazują na istnienie różnic w szczegółowych charakterystykach analizowanych badań, jednak uznano, że rozbieżności te nie powinny stanowić przyczyny odstąpienia od wykonania zestawień wyników. Należy mieć jednak na uwadze fakt, że zestawienia te będą oparte na porównaniu wyników uzyskanych z badania RCT względem tych pochodzących z badań obserwacyjnych.

Szczegółowe zestawienia danych znajdują się w poniższych tabelach.

Tabela 6.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Lacroix 2018*, *Castinetti 2008*, *Castinetti 2014* i *Espinosa-de-los-Monteros 2017*

Cecha		Porównywane badania					
		<i>Lacroix 2018</i>		<i>Castinetti 2008</i>	<i>Castinetti 2014</i>	<i>Espinosa-de-los-Monteros 2017</i>	
		Grupy badane (PAS 10 mg)	Grupy badane (PAS 30 mg)	Podgrupa chorych po operacji (KET)	Grupa badana (KET)	Grupa badana	
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	74	76	17	200	84	
	Liczba mężczyzn (%)	16 (21,6)	16 (21,1)	3 (17,6)	44 (22,0)	7 (8,3) ^{&&}	
	Wiek, średnia (SD) [lata]	38,3 (12,5)	38,6 (13,0)	42 (18; 66)	b/d	b/d	
	Wiek, mediana (CI) [lata]	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	
	Czas od diagnozy, mediana (IQR) [miesiące]	22,3 (9,5; 53,7)	22,4 (5,0; 64,3)	b/d	b/d	b/d	
	Wiek w czasie diagnozy, średnia, (SD; zakres) [lata]	b/d	b/d	b/d	41,9 (SD: 15,8; zakres: 8; 87)	b/d	
	Wiek w czasie diagnozy, mediana (IQR; zakres) [miesiące]	b/d	b/d	b/d	b/d	34 (IQR: 28; 41; zakres: 16; 54) ^s	
	Czas trwania choroby, mediana (IQR; zakres) [lata]	b/d	b/d	b/d	b/d	3,0 (IQR: 1; 5; zakres: 0,5; 12)	
	Czas trwania choroby, n (%)	0,5-4 lata	b/d	b/d	b/d	b/d	55 (65,5)
		5-8 lat	b/d	b/d	b/d	b/d	22 (26,2)
		9-12 lat	b/d	b/d	b/d	b/d	7 (8,3)
	Gruczolak przysadki, n (%)	Mikrogruczolak	34 (45,9) ^{**}	34 (44,7) ^{**}	b/d	106 (53,0) ^{^^}	61 (72,6) ^{&&}
		Makrogruczolak	20 (27,0) ^{**}	29 (38,2) ^{**}	b/d	36 (18,0) ^{^^}	8 (9,5) ^{&&}
	Stężenie kortyzolu w surowicy w badaniu przesiewowym, [nmol/l]		539 ^{***}	558 ^{***}	b/d	b/d	b/d
Stężenie kortyzolu w moczu pomiar o godzinie 8.00, średnia (zakres) [nmol/d]		b/d	b/d	637 (269; 908)	b/d	b/d	

Cecha		Porównywane badania				
		Lacroix 2018		Castinetti 2008	Castinetti 2014	Espinosa-de-los-Monteros 2017
		Grupy badane (PAS 10 mg)	Grupy badane (PAS 30 mg)	Podgrupa chorych po operacji (KET)	Grupa badana (KET)	Grupa badana
Stężenie kortyzolu w moczu pomiar o godzinie 00.00, średnia (zakres) [nmol/d]		b/d	b/d	501 (186; 960)	b/d	b/d
Stężenie mUFC w badaniu przesiewowym, n (%)	1,5 do <2,0 x GGN	25 (33,8)	25 (32,9)	b/d	b/d	b/d
	2,0 do 5,0 x GGN	49 (66,2)	51 (67,1)	b/d	b/d	b/d
Stężenie mUFC w badaniu przesiewowym, średnia (SD; zakres) [x GGN]		2,8 (1,5)	2,9 (2,0)	b/d	4,1 (SD: 5,3; zakres: 1,1; 40) ^{^^^}	b/d
Stężenie mUFC w badaniu przesiewowym, mediana (IQR) [x GGN]		2,5 (1,7; 3,8)	2,2 (1,6; 3,6)	b/d	b/d	4 (3; 5,5)
Stężenie mUFC w badaniu przesiewowym, średnia (zakres) [nmol/d]		b/d	b/d	2124 (248; 12500)	b/d	b/d
Stężenie mUFC w badaniu przesiewowym, mediana (IQR) [µg/d]		b/d	b/d	b/d	b/d	480 (309; 643)
Stężenie ACTH w moczu pomiar o godzinie 8.00, średnia (zakres) [pg/ml]		b/d	b/d	76 (17; 149)	b/d	b/d
Stężenie ACTH w moczu pomiar o godzinie 00.00, średnia (zakres) [pg/ml]		b/d	b/d	73 (17, 190)	b/d	b/d
Stężenie ACTH, mediana (IQR) [pg/ml]		b/d	b/d	b/d	b/d	44 (24,5; 60,6)
Wartość Nadir [^] , mediana (CI) [dni]		b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Niedoczynność przysadki, n (%)	Niedoczynność tarczycy	b/d	b/d	b/d	b/d	15 (20,0)/N=75
	Hipogonadyzm	b/d	b/d	b/d	b/d	5 (6,8)/N=73
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Leczenie chirurgiczne	59 (79,7)	64 (84,2)	17 (100,0)	144 (72,0)	b/d

Cecha			Porównywane badania				
			<i>Lacroix 2018</i>		<i>Castinetti 2008</i>	<i>Castinetti 2014</i>	<i>Espinosa-de-los-Monteros 2017</i>
			Grupy badane (PAS 10 mg)	Grupy badane (PAS 30 mg)	Podgrupa chorych po operacji (KET)	Grupa badana (KET)	Grupa badana
Choroby towarzyszące, n (%)	Farmakoterapia	32 (43,2)	30 (39,5)	b/d	b/d	b/d	
	Naświetlanie przysadki	n/d	n/d	b/d	47 (23,5)	b/d	
	Nadciśnienie	b/d	b/d	b/d	116 (66,7)/N=174 ^{&}	b/d	
	Cukrzyca	27 (36,5)	33 (43,4)	b/d	55 (31,6)/N=174 ^{&}	b/d	
	Hipokalcemia	b/d	b/d	b/d	39 (22,4)/N=174 ^{&}	b/d	

Cecha	Porównywane badania				
	Lacroix 2018		Castinetti 2008	Castinetti 2014	Espinosa-de-los-Monteros 2017
	Grupy badane (PAS 10 mg)	Grupy badane (PAS 30 mg)	Podgrupa chorych po operacji (KET)	Grupa badana (KET)	Grupa badana
Interwencja	<p>Dawka początkowa: PAS 10 mg. W 4. miesiącu badania dawkę można było zwiększyć do 30 mg, jeżeli stężenie UFC >1,5 GGN oraz w 7., 9. i 12. miesiącu, jeżeli stężenie UFC >1,0 GGN.</p>	<p>Dawka początkowa: PAS 30 mg. W 4. miesiącu badania dawkę można było zwiększyć do 40 mg, jeżeli stężenie UFC >1,5 GGN oraz w 7., 9. i 12. miesiącu, jeżeli stężenie UFC >1,0 GGN.</p>	<p>KET dawka początkowa: 200-400 mg/dobę, dawka końcowa: do 1200 mg/dobę.</p>	<p>W podgrupie 40 chorych stosujących KET przed operacją początkowa średnia dawka KET wynosiła 585 (SD: 242,4; zakres: 200-1200) mg/dobę, a końcowa średnia dawka KET wynosiła 755 (SD: 284; zakres: 200-1200) mg/dobę.</p> <p>W podgrupie pozostałych 160 chorych początkowa średnia dawka KET wynosiła 542,7 (SD: 198,7; zakres: 200-1200) mg/dobę, a końcowa średnia dawka KET wynosiła 779,5 (SD: 292,2; zakres: 200-1200) mg/dobę.</p>	<p>Początkowa dawka KET wynosiła 400 mg/dobę u 13 chorych oraz 600 mg/dobę u 2 chorych. Dawka została zwiększona do 600 i 800 mg/dobę u odpowiednio 6 i 2 chorych.</p>
Wspólne punkty końcowe, definicja	<p>Stężenie kortyzolu: ocena zmian stężenia kortyzolu w osoczu (pomiar poranny) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Lacroix 2018</i>. Stężenie kortyzolu w osoczu oceniano po pobraniu próbki krwi rano, na czczo. Analizę przeprowadzono w</p>		<p>U chorych stwierdzano remisję, jeżeli podczas dwóch kolejnych wizyt 24-godzinne</p>	<p>U chorych stwierdzano remisję, jeżeli podczas dwóch kolejnych wizyt 24-godzinne UFC</p>	<p>Wartości stężeń UFC w latach 1994-2000 oznaczano metodą radioimmunologiczną (GGN wynosiła</p>

Cecha	Porównywane badania				
	Lacroix 2018		Castinetti 2008	Castinetti 2014	Espinosa-de-los-Monteros 2017
	Grupy badane (PAS 10 mg)	Grupy badane (PAS 30 mg)	Podgrupa chorych po operacji (KET)	Grupa badana (KET)	Grupa badana
	<p>centralnym laboratorium za pomocą ultra-wysokosprawnej chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas. Stężenie oceniane było co miesiąc aż do 12. miesiąca badania. Prawidłowe stężenie porannego kortyzolu w osoczu wynosi 146,2-532,2 nmol/l.</p> <p>Stężenie UFC: wartości stężeń mUFC określono w badaniu <i>Lacroix 2018</i> za pomocą ultra-wysokosprawnej chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (normalne stężenie zdefiniowano jako stężenie z zakresu 15,9-166,5 nmol/dobę (5,8-60,3 µg/dobę) w centralnych laboratoriach. Stężenie mUFC obliczano jako średnią z trzech próbek zebranych w ciągu 2 tygodni. Dla 4., 7., 9. i 12. miesiąca próbki mUFC były zbierane w okresie od 7 do 19 dni po podaniu poprzedniej dawki leku (tj. odpowiednio po: 4., 7., 9. i 12. iniekcji), aby zapewnić wystarczający czas na przebadanie ich w laboratorium oraz w celu zapewnienia dostępności wyników na czas wydania decyzji dotyczących zmiany dawki. Podczas wszystkich pozostałych wizyt próbki pobierano 14-28 dni po podaniu poprzedniej dawki leku.</p> <p>Stężenie ACTH: ocena zmian stężenia ACTH w osoczu stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Lacroix 2018</i>. Próbkę krwi pobierano z rana, na czczo, po czym badano je na obecność ACTH w</p>		<p>UFC mieściło się w granicach normy.</p> <p>Stężenie UFC mierzono wykorzystując zestawy do metody radioimmunologicznej (Beckman-Coulter-Immunotech, Marsylia, Francja). Czulość metody pomiaru kortyzolu wynosiła 10 nmol/l, a współczynnik zmienności wewnątrz i między -seryjnej odpowiednio 2,8-5,1% i 5,3-9,2%.</p>	<p>mieściło się w granicach normy.</p> <p>Częściową odpowiedź zdefiniowano jako obniżenie stężenia UFC o co najmniej 50%, jednak powyżej GGN. Brak odpowiedzi zdefiniowano jako obniżenie stężenia UFC o mniej niż 50% lub/i natychmiastową nietolerancję KET prowadzącą do konieczności przerwania leczenia.</p> <p>Ocena objawów hiperandrogenizmu obejmowała, badanie nadciśnienia, hipokalcemii, cukrzycy. Poprawę nadciśnienia zdefiniowano jako obniżenie o co najmniej 10 mm Hg skurczowego i/lub rozkurczowego</p>	<p>100 µg/dobę), natomiast w latach 2000-2008 wartości stężeń UFC oznaczano za pomocą badania chemiluminescencyjnego (referencyjne stężenie zdefiniowano jako stężenie z zakresu 10-40 µg/dobę). W ciągu ostatnich 8 lat stosowano badanie elektrochemiluminescencyjne po ekstrakcji dichlorometanem, w przypadku którego współczynnik zmienności wewnątrz i między -seryjnej wynosił odpowiednio 2,4% i 2,9%, a prawidłowy zakres 36-137 µg/dobę.</p>

Cecha	Porównywane badania				
	Lacroix 2018		Castinetti 2008	Castinetti 2014	Espinosa-de-los-Monteros 2017
	Grupy badane (PAS 10 mg)	Grupy badane (PAS 30 mg)	Podgrupa chorych po operacji (KET)	Grupa badana (KET)	Grupa badana
	<p>osoczu w centralnym laboratorium (Immulite 2000, ACTH PIL2KAC-15, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, USA). Stężenie oceniane było co miesiąc aż do 12. miesiąca badania. Prawidłowe poranne stężenie ACTH w osoczu wynosi 0-10 pmol/l.</p> <p>Analizę bezpieczeństwa: w badaniu <i>Lacroix 2018</i> przeprowadzono ją na podstawie oceny zdarzeń niepożądanych raportowanych do momentu odcięcia danych (10 listopada 2015 r.), włączając dane uzyskane po czasie 12 miesięcy dla wybranych chorych. Zdarzenia niepożądane zdefiniowano za pomocą MedDRA, wersja 18.1 (ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów), a stopień ich nasilenia oceniono zgodnie z NCI CTCAE, wersja 3.0 (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – Narodowy Instytut Raka, powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano zgodnie ze standardowymi definicjami.</p>			<p>ciśnienia krwi u chorych z nadciśnieniem.</p> <p>Poprawę kontroli glikemicznej definiowano jako spełnienie jednego z następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zmniejszenie dawki insuliny (>10% całkowitej dawki); ⊕ zmniejszenie liczby stosowanych leków przeciwcukrzycowych; ⊕ poprawa stężenia hemoglobiny A1c (>0,5%) bez konieczności stosowania dodatkowych leków przeciwcukrzycowych. 	

Cecha		Porównywane badania				
		Lacroix 2018		Castinetti 2008	Castinetti 2014	Espinosa-de-los-Monteros 2017
		Grupy badane (PAS 10 mg)	Grupy badane (PAS 30 mg)	Podgrupa chorych po operacji (KET)	Grupa badana (KET)	Grupa badana
Metodyka badania	Randomizacja	Tak, chorych przydzielono losowo, w stosunku 1:1 za pomocą systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej do grupy otrzymującej PAS w dawce 10 mg lub PAS w dawce 30 mg. Randomizacja blokowa (wielkość bloku: cztery), stratyfikowana względem stężenia mUFC w badaniu przesiewowym (1,5 do <2,0 x GGN i 2,0 do 5,0 x GGN).		n/d	n/d	n/d
	Zaślepienie	Podwójne		n/d	n/d	n/d
	Liczba ośrodków	57 (w 19 krajach)		1 (Francja)	14 (Francja)	1 (Meksyk)
	Ocena w skali	Jadad: 4/5 (brak opisu zaślepienia)		Skala NICE: 6/8 (badanie prowadzone było w jednym ośrodku, brak stwierdzenia o tym, że chorzy włączani byli kolejno)	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia o tym, że chorzy włączani byli kolejno)	Skala NICE: 6/8 (badanie prowadzone było w jednym ośrodku, brak stwierdzenia o tym, że chorzy włączani byli kolejno)

*dane określone zostały wyłącznie dla rozważanej grupy badanej (KET w leczeniu CD stosowany po niepowodzeniu leczenia chirurgicznego/radioterapii) z pominięciem innych grup badanych

**chorzy z możliwym do oceny pomiarem guza na początku badania; 3 (4,1%) chorych z grupy PAS 10 mg i 1 (1,3%) chorego z grupy PAS 30 mg nie poddano ocenie MRI na początku badania. Rozmiar gruczolaka przysadki określono na podstawie maksymalnej średnicy (mikrogruczolak >0 do <10 mm, a makrogruczolak ≥10 mm)

***średnie wartości odczytane z wykresu

^stan maksymalnego zmniejszenia ilości neutrofilów

^^w przypadku pozostałych 58 (29,0) chorych stwierdzono brak widocznego gruczolaka

^^^w podgrupie 160 chorych stężenie mUFC w badaniu przesiewowym wynosiło: średnia 3,3 (SD: 2,14) x GGN

&w podgrupie 128 chorych otrzymujących KET w ramach drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu operacji chirurgicznej lub w oczekiwaniu na efekty radioterapii) u 67 chorych stwierdzono w badaniu przesiewowym nadciśnienie, u 27 cukrzycę, a u 19 hipokalcemię; w podgrupie 32 chorych stosujących KET ze względu

na przeciwwskazania do operacji lub brak zgody na jej przeprowadzenie u 23 chorych stwierdzono w badaniu przesiewowym nadciśnienie, u 12 cukrzycę, a u 7 hipokalcemię

&& w przypadku pozostałych 15 (17,9) chorych stwierdzono brak widocznego gruczolaka; w podgrupie chorych stosujących KET występowanie mikrogruczolaka stwierdzono u 7 chorych, makrogruczolaka u jednego chorego, a brak widocznego gruczolaka u 7 chorych

&&&w podgrupie chorych stosujących KET były tylko kobiety

§w podgrupie chorych stosujących KET mediana wieku wynosiła 36 lat (IQR: 28; 45)

Tabela

Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Lacroix 2018, Pivonello 2009, Godbout 2010, Vilar 2010 i Ferriere 2017*

7.

Cecha		Porównywane badania						
		Lacroix 2018		Pivonello 2009	Godbout 2010	Vilar 2010	Ferriere 2017	
		Grupy badane (PAS 10 mg)	Grupy badane (PAS 30 mg)	Grupa badana	Grupa badana	Grupa badana	Grupa badana	
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	74	76	20	30	12	62	
	Liczba mężczyzn (%)	16 (21,6)	16 (21,1)	5 (25,0)	5 (16,7)	4 (33,3)	12 (19,4)	
	Wiek, średnia (SD) [lata]	38,3 (12,5)	38,6 (13,0)	b/d	b/d	42,8 (6,2)	b/d	
	Wiek, średnia (zakres) [lata]	b/d	b/d	b/d (24; 60)	b/d (20; 67)	42,8 (34; 52)	b/d	
	Czas od diagnozy, mediana (IQR) [miesiące]	22,3 (9,5; 53,7)	22,4 (5,0; 64,3)	b/d	b/d	b/d	b/d	
	Czas od diagnozy, mediana (zakres) [lata]	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	7,0 (0; 30,0)	
	Wiek w czasie diagnozy, mediana (zakres) [lata]	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	37,5 (7,0; 78,0)	
	Gruczolak przysadki, n (%)	Mikrogruczolak	34 (45,9)*	34 (44,7)*	b/d	19 (63,3)**	6 (50,0)***	30 (48,4)#
		Makrogruczolak	20 (27,0)*	29 (38,2)*	b/d	4 (13,3)**	0 (0,0)	20 (32,3)#
		Brak widocznej zmiany w MRI	b/d	b/d	5 (25,0)	5 (16,7)	6 (50,0)	12 (19,4)
	Stężenie kortyzolu w surowicy w badaniu przesiewowym, [nmol/l]	539##	558##	b/d	b/d	b/d	b/d	
	Stężenie kortyzolu w surowicy o godzinie 00.00 w badaniu przesiewowym, średnia (zakres) [nmol/l]/N	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	372,9 (52; 803)/41	
	Stężenie mUFC w badaniu przesiewowym, n (%)	1,5 do <2,0 x GGN	25 (33,8)	25 (32,9)	b/d	b/d	b/d	b/d
2,0 do 5,0 x GGN		49 (66,2)	51 (67,1)	b/d	b/d	b/d	b/d	

Cecha		Porównywane badania					
		Lacroix 2018		Pivonello 2009	Godbout 2010	Vilar 2010	Ferriere 2017
		Grupy badane (PAS 10 mg)	Grupy badane (PAS 30 mg)	Grupa badana	Grupa badana	Grupa badana	Grupa badana
	>2,0 x GGN	b/d	b/d	20 (100,0)	b/d	12 (100,0)	b/d
	1,1 do 2,0 x GGN	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	30 (48,4) [#]
	2,1 do 4,0 x GGN	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	20 (32,3) [#]
	>4,0 x GGN	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	12 (19,4) [#]
Stężenie mUFC w badaniu przesiewowym, średnia (SD) [x GGN]		2,8 (1,5)	2,9 (2,0)	b/d	b/d	b/d	b/d
Stężenie mUFC w badaniu przesiewowym, średnia (zakres) [x GGN]		b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	2,1 (1,2; 29,4)
Stężenie mUFC w badaniu przesiewowym, mediana (IQR) [x GGN]		2,5 (1,7; 3,8)	2,2 (1,6; 3,6)	b/d	b/d	b/d	b/d
Stężenie mUFC w badaniu przesiewowym, średnia (SD) (zakres) [µg/d]		b/d	b/d	b/d	b/d	637,8 (245,7) (226; 991) ^{###}	b/d
Stężenie UFC w badaniu przesiewowym, średnia (zakres) [% GGN]		b/d	b/d	b/d	283 (105; 692)	b/d	b/d
Stężenie CDC w badaniu przesiewowym, średnia (zakres) [nmol/l]/N		b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	471,8 (173; 969)/54
Stężenie ACTH w osoczu pomiar o godzinie 08.00, średnia (zakres) [pmol/l]/N		b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	13,7 (2,9; 40,0)/46
Stężenie prolaktyny w osoczu, średnia (zakres) [ng/ml]/N		b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	13,0 (1,3; 57,4)/30
Stężenie prolaktyny w osoczu >20 ng/ml, n (%)/N		b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	8 (26,7)/30 [#]
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Leczenie chirurgiczne	59 (79,7)	64 (84,2)	20 (100,0) [^]	27 (90,0) ^{^^}	b/d	52 (83,9) [#]

Cecha			Porównywane badania					
			Lacroix 2018		Pivonello 2009	Godbout 2010	Vilar 2010	Ferriere 2017
			Grupy badane (PAS 10 mg)	Grupy badane (PAS 30 mg)	Grupa badana	Grupa badana	Grupa badana	Grupa badana
Choroby towarzyszące, n (%)	Farmakoterapia	32 (43,2)	30 (39,5)	b/d	b/d	b/d	b/d	
	Naświetlanie przysadki	n/d	n/d	b/d	b/d	b/d	16 (25,8) [#]	
	Nadwaga/otyłość	b/d	b/d	7 (87,5)/N=8	b/d	b/d	39 (69,6)/N=56 [#]	
	Nadciśnienie	b/d	b/d	13 (65,0) ^{^^}	b/d	b/d	35 (60,3)/N=58 [#]	
	Cukrzyca	27 (36,5)	33 (43,4)	2 (25,0) ^{&} /N=8	b/d	b/d	23 (38,3) [#] /N=60	
	Nieprawidłowa tolerancja glukozy	b/d	b/d	2 (37,5) ^{&} /N=8	b/d	b/d	b/d	
	Hipokalcemia	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	4 (6,7) [#] /N=60	
	Hiperprolaktynemia	b/d	b/d	9 (45,0) ^{&&}	6 (20,0)	0 (0,0)	b/d	
Interwencja			Dawka początkowa: PAS 10 mg. W 4. miesiącu badania dawkę można było zwiększyć do 30 mg, jeżeli stężenie UFC >1,5 GGN oraz w 7., 9. i 12. miesiącu, jeżeli stężenie UFC >1,0 GGN.	Dawka początkowa: PAS 30 mg. W 4. miesiącu badania dawkę można było zwiększyć do 40 mg, jeżeli stężenie UFC >1,5 GGN oraz w 7., 9. i 12. miesiącu, jeżeli stężenie UFC >1,0 GGN.	Dawka początkowa KAB wynosiła 1 mg/tydz. Dawka ta była zwiększana o 1 mg co miesiąc do momentu osiągnięcia znormalizowani a stężenia UFC lub maksymalnej dawki wynoszącej 7	Początkowa dawka KAB mieściła się w zakresie od 0,5 do 1,0 mg/tydz.. Następnie dostosowywano ją (dawka maksymalna 6,0 mg/tydz.) w oparciu o wynik stężenia UFC. W związku z tym, że badanie nie posiadało formalnego	Początkowa dawka KAB wynosiła 1 mg/tydz. (po 0,5 mg dwa razy na tydz.). Dawkę zwiększano o 1 mg co miesiąc do osiągnięcia normalizacji stężenia UFC lub osiągnięcia maksymalnej dawki wynoszącej 3 mg/tydz. (po 1,5	W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia chirurgicznego, którzy przyjmowali KAB w monoterapii początkowa dawka KAB mieściła się w zakresie od 0,5 do 6,0 mg/tydz. Dawka podtrzymująca wynosiła ogółem

Cecha	Porównywane badania					
	Lacroix 2018		Pivonello 2009	Godbout 2010	Vilar 2010	Ferriere 2017
	Grupy badane (PAS 10 mg)	Grupy badane (PAS 30 mg)	Grupa badana	Grupa badana	Grupa badana	Grupa badana
			mg/tydz. (1 mg/dzień).	protokołu, decyzja o przerwaniu lub zwiększeniu dawki KAB u indywidualnych chorych spoczywała na lekarzu.	mg dwa razy w tyg. wieczorem). W przypadku długo utrzymującego się wysokiego stężenia UFC po 6 miesiącach leczenia, do terapii dodawano ketokonazol w dawce początkowej wynoszącej 100 mg/dzień, którą zwiększono o 100 mg co miesiąc aż do uzyskania normalizacji stężenia UFC lub podania maksymalnej dawki wynoszącej 400 mg/dzień (po 200 mg dwa razy dziennie po posiłku).	2,3 mg/tydz. (<2 mg/tydz. u 41%, od 2 do 3,5 mg/tydz. u 20% chorych oraz ≥3,5 mg/tydz. u 39% chorych. Jedynie 2 (3,8%) z 53 chorych stosowało KAB w dawce >4,0 mg/tydz. W razie potrzeby dawkę KAB zwiększano o od 0,5 do 1,5 mg/tydz. (w zależności od oceny badacza) do czasu normalizacji UFC.
Wspólne punkty końcowe, definicja	Stężenie kortyzolu: ocena zmian stężenia kortyzolu w osoczu (pomiar poranny) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>Lacroix 2018</i> . Stężenie kortyzolu w osoczu oceniano		W badaniu oceniano odpowiedź chorych na leczenie (po 3	U chorych stwierdzano całkowitą odpowiedź na leczenie, jeżeli	W badaniu oceniano odpowiedź chorych na leczenie, którą	W badaniu oceniano odpowiedź chorych na leczenie,

Cecha	Porównywane badania					
	Lacroix 2018		Pivonello 2009	Godbout 2010	Vilar 2010	Ferriere 2017
	Grupy badane (PAS 10 mg)	Grupy badane (PAS 30 mg)	Grupa badana	Grupa badana	Grupa badana	Grupa badana
	<p>po pobraniu próbki krwi rano, na czczo. Analizę przeprowadzono w centralnym laboratorium za pomocą ultra-wysokosprawnej chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas. Stężenie oceniane było co miesiąc aż do 12. miesiąca badania. Prawidłowe stężenie porannego kortyzolu w osoczu wynosi 146,2-532,2 nmol/l.</p> <p>Stężenie UFC: wartości stężeń mUFC określono w badaniu <i>Lacroix 2018</i> za pomocą ultra-wysokosprawnej chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (normalne stężenie zdefiniowano jako stężenie z zakresu 15,9-166,5 nmol/dobę (5,8-60,3 µg/dobę) w centralnych laboratoriach. Stężenie mUFC obliczono jako średnią z trzech próbek zebranych w ciągu 2 tygodni. Dla 4., 7., 9. i 12. miesiąca próbki mUFC były zbierane w okresie od 7 do 19 dni po podaniu poprzedniej dawki leku (tj. odpowiednio po: 4., 7., 9. i 12. iniekcji), aby zapewnić wystarczający czas na przebadanie ich w laboratorium oraz w celu zapewnienia dostępności wyników na czas wydania decyzji dotyczących zmiany dawki. Podczas wszystkich pozostałych wizyt próbki pobierano 14-28 dni po podaniu poprzedniej dawki leku.</p> <p>Stężenie ACTH: ocena zmian stężenia ACTH w osoczu stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w</p>		<p>miesiącach terapii), którą zdefiniowano jako normalizację stężenia UFC (całkowita odpowiedź na leczenie). Chorych, u których zanotowano $\geq 25\%$ zmniejszenie stężenia UFC, bez normalizacji, oznaczono jako chorych z częściową odpowiedzią na leczenie, natomiast chorzy ze zmniejszeniem stężenia UFC $< 25\%$ zostali uznani za opornych na działanie KAB. W długookresowej ocenie stosowanej</p>	<p>podczas dwóch kolejnych pomiarów (w odstępie od 1 do 3 miesięcy) stężenie UFC mieściło się w granicach normy. Częściową odpowiedzią na leczenie zdefiniowano jako spadek stężenia UFC $< 125\%$ GGN bez całkowitej normalizacji. Stężenie UFC $\geq 125\%$ GGN uważano za brak odpowiedzi na leczenie. Stężenie UFC mierzono wykorzystując test immunoenzymatyczny lub radioimmunologiczny po wcześniejszym przeprowadzeniu ekstrakcji dichlorometanem.</p>	<p>zdefiniowano jako normalizację stężenia UFC (całkowita odpowiedź na leczenie). Chorych, u których odnotowano $\geq 25\%$ zmniejszenie stężenia UFC, bez normalizacji, określano jako chorych z częściową odpowiedzią na leczenie, natomiast chorzy ze zmniejszeniem stężenia UFC $< 25\%$ zostali uznani za opornych na działanie KAB. Chorych poddawano ocenie klinicznej i za pomocą rutynowych hormonalnych oznaczeń,</p>	<p>zdefiniowaną jako normalizację stężenia UFC w dwóch kolejnych powtórzeniach lub niewydolność korykotropowa (całkowita odpowiedź). Niewydolność korykotropową rozumiano jako otrzymanie wartości stężenia ACTH w osoczu o 08.00 rano < 140 nmol/l i/lub szczyt kortyzolu poniżej 500 nmol/l po teście stymulacji ACTH. Uzyskanie $\geq 50\%$ zmniejszenia stężenia UFC w dwóch kolejnych testach, bez unormowania uznawano za częściową odpowiedź na leczenie. Pierwszą ocenę po rozpoczęciu stosowania KAB</p>

Cecha	Porównywane badania					
	Lacroix 2018		Pivonello 2009	Godbout 2010	Vilar 2010	Ferriere 2017
	Grupy badane (PAS 10 mg)	Grupy badane (PAS 30 mg)	Grupa badana	Grupa badana	Grupa badana	Grupa badana
	<p>badaniu <i>Lacroix 2018</i>. Próbkę krwi pobierano z rana, na czczo, po czym badano je na obecność ACTH w osoczu w centralnym laboratorium (Immulite 2000, ACTH PIL2KAC-15, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, USA). Stężenie oceniane było co miesiąc aż do 12. miesiąca badania. Prawidłowe poranne stężenie ACTH w osoczu wynosi 0-10 pmol/l.</p> <p>Analizę bezpieczeństwa: w badaniu <i>Lacroix 2018</i> przeprowadzono ją na podstawie oceny zdarzeń niepożądanych raportowanych do momentu odcięcia danych (10 listopada 2015 r.), włączając dane uzyskane po czasie 12 miesięcy dla wybranych chorych. Zdarzenia niepożądane zdefiniowano za pomocą MedDRA, wersja 18.1 (ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów), a stopień ich nasilenia oceniono zgodnie z NCI CTCAE, wersja 3.0 (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – Narodowy Instytut Raka, powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano zgodnie ze standardowymi definicjami.</p>		<p>terapii (12-24 mies.) jedynym kryterium świadczącym o odpowiedzi na leczenie było stężenie UFC w granicach normy.</p> <p>W celu otrzymania wartości stężenia UFC dokonywano 3 pomiarów w trzech różnych, nie następujących po sobie dniach tego samego tygodnia, z których następnie liczone średnią.</p> <p>Pomiarów stężenia UFC dokonywano za pomocą konkurencyjnego chemiluminescencyjnego testu immunoenzymatycznego w fazie</p>	<p>W czasie badania i okresu obserwacji z powrotem dokonano od 1 do 3 24-godzinnych pomiarów stężenia UFC w odstępach od 1 do 2 miesięcy w oparciu o wskazania kliniczne.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została na podstawie raportowanych zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>dokonywanych raz w miesiącu.</p> <p>Stężenie UFC mierzone za pomocą konkurencyjnego chemiluminescencyjnego testu immunoenzymatycznego w fazie stałej.</p> <p>Prawidłowy zakres stężenia UFC: od 10 do 90 µg/dzień.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została na podstawie raportowanych zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>przeprowadzono w czasie 1 miesiąca, 3 miesięcy i 6 miesięcy u 40, 75 i 100% chorych (mediana: 2,0 miesięcy, zakres: 0,5-6,0). W momencie kiedy nastąpiło znormalizowanie stężenia UFC, pomiarów dokonywano z medianą częstotliwości 3,0 miesiąca (zakres: 1,0-6,0).</p> <p>Stężenie UFC mierzone w laboratorium referencyjnym dotyczącym hormonów we wszystkich ośrodkach, stosując różne testy w okresie badania. Wartości analizowano przez porównanie z normalnymi zakresami</p>

Cecha		Porównywane badania					
		Lacroix 2018		Pivonello 2009	Godbout 2010	Vilar 2010	Ferriere 2017
		Grupy badane (PAS 10 mg)	Grupy badane (PAS 30 mg)	Grupa badana	Grupa badana	Grupa badana	Grupa badana
				stałej. Zakres prawidłowy stężenia UFC wynosił 35-135 µg/dzień, który ustalono dokonując pomiarów stężenia UFC w dużej grupie zdrowych osób będących w różnym wieku. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została na podstawie raportowanych zdarzeń niepożądanych.			stosowanymi w każdym teście. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została na podstawie raportowanych zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano za pomocą kryteriów CTCAE (wersja 4.02).
Metodyka badania	Randomizacja	Tak, chorych przydzielono losowo, w stosunku 1:1 za pomocą systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej do grupy otrzymującej PAS w dawce 10 mg lub PAS w dawce 30 mg. Randomizacja blokowa (wielkość bloku: cztery), stratyfikowana względem stężenia mUFC w badaniu przesiewowym (1,5 do <2,0 x GGN i 2,0 do 5,0 x GGN).		n/d	n/d	n/d	n/d
	Zaślepienie	Podwójne		n/d	n/d	n/d	n/d

Cecha	Porównywane badania					
	Lacroix 2018		Pivonello 2009	Godbout 2010	Vilar 2010	Ferriere 2017
	Grupy badane (PAS 10 mg)	Grupy badane (PAS 30 mg)	Grupa badana	Grupa badana	Grupa badana	Grupa badana
Liczba ośrodków	57 (w 19 krajach)		1 (Włochy)	2 (Buenos Aires i Montreal)	2 (Brazylia)	13 (Francja, Belgia)
Ocena w skali	Jadad: 4/5 (brak opisu zaślepienia)		Skala NICE: 6/8 (badanie przeprowadzone w 1 ośrodku, brak stwierdzenia, że chorzy włączani byli kolejno)	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy włączani byli kolejno)	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy włączani byli kolejno)	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy włączani byli kolejno)

*chorzy z możliwym do oceny pomiarem guza na początku badania; 3 (4,1%) chorych z grupy PAS 10 mg i 1 (1,3%) chorego z grupy PAS 30 mg nie poddano ocenie MRI na początku badania. Rozmiar gruczolaka przysadki określono na podstawie maksymalnej średnicy (mikrogruczolak >0 do <10 mm, a makrogruczolak ≥10 mm)

**ponadto u 2 chorych podejrzewano obecność radiologicznie małego mikrogruczolaka

***mediana średnicy zmian wynosiła 4,5 mm (zakres od 3 do 6 mm)

#wartości odliczono na podstawie podanego w publikacji odsetka chorych

##średnie wartości odczytane z wykresu

###w innym miejscu w publikacji podano inne wartości stężenia mUFC w badaniu przesiewowym (średnia (SD) [µg/d]: 592,4 (224,6)), przyczyna rozbieżności nie jest znana

^chorzy, których uwzględniono w badaniu byli poddani operacji w czasie od 0,5 do 5 lat przed rozpoczęciem badania: ta część chorych, która poddana została operacji na więcej niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania leczona była ketokonazolem od 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania

^^kabergolina wykorzystana została jako pierwsza linia leczenia u 3 chorych, natomiast u 27 chorych stosowano ją w celu leczenia przetrwałej lub nawracającej choroby Cushinga po uprzednim leczeniu chirurgicznym. Stosowanie KAB rozpoczęto 9 miesięcy po leczeniu chirurgicznym u 2 chorych z chorobą Cushinga. U innych chorych stosowanie KAB rozpoczęto od 2 do 17 lat po nawrocie choroby, który nastąpił po początkowej remisji po zastosowaniu leczenia chirurgicznego. U jednego chorego stosowanie KAB rozpoczęto 4 lata po leczeniu chirurgicznym i 3 lata po naświetlaniu przysadki

^^^nadciśnienie leczono kombinacją różnych leków na nadciśnienie

&chorzy na cukrzycę byli leczeni odpowiednią dietą z lub bez zastosowania metforminy

&&hiperprolaktynemia o łagodnym nasileniu

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████████ – wyniki dla PAS; ██████████ – wyniki dla komparatorów) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Signifor] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.7).;
- ⊕ ze względu na brak innych badań dotyczących analizowanej interwencji podawanej w iniekcji domięśniowej zdecydowano o uwzględnieniu wyników *post-hoc*.
W badaniu *Lacroix 2018* przedstawiono precyzyjną informację dotyczącą założeń przyjętych w stosunku do danych *post-hoc*. Autorzy wskazali, że w analizie *post-hoc* uwzględniono chorych, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy i chorych tych przeanalizowano pod względem danych dotyczących zabiegu operacyjnego przysadki i maksymalnych rozmiarów guza na początku udziału w badaniu. Ponadto analizę dokonano względem zmiany maksymalnej objętości guza względem wartości początkowej, odsetków chorych ze zmianą objętości guza względem wartości początkowej poniżej 20%, równą 20% lub powyżej 20% z uwzględnieniem maksymalnej jego objętości na początku badania. Ocenie poddano także stężenie mUFC od początku udziału badania do 12 miesiąca zgodnie ze zmianą objętości guza od początku udziału badania do 12 miesiąca.
- ⊕ Uwzględniano wyniki dla 7 i 12 miesięcy obserwacji oraz w przypadku dostępności wyników dla przedłużonej fazy badania uzupełniano wyniki z dodatkowych źródeł;
- ⊕ Nie sumowano wyników dla PAS 10 i 30; wyniki przedstawione łącznie dla obydwu dawek uwzględniano wyłącznie w przypadku, kiedy w takiej postaci były opisane przez autorów publikacji i nie podano dla danego punktu końcowego danych w podziale ze względu na dawkę, np. w EMA (założenie dotyczy wyłącznie tych punktów końcowych, dla których nie przedstawiono wyników oddzielnie dla PAS 10 i 30). Nie przedstawiano danych łącznych w przypadku, kiedy dostępne były dane dla poszczególnych dawek;

- ⊕ Przedziały ufności uwzględniano wyłącznie dla 1-rzędowego punktu końcowego, ponieważ dotyczył on założenia o skuteczności leczenia w badaniu oraz dla kluczowego 2-rzędowego punktu końcowego;
- ⊕ Jeśli dla tego samego punktu końcowego autorzy przedstawili zarówno wartości końcowe, jak i zmianę wyników względem wartości początkowych, w analizie uwzględniano wyłącznie wyniki przedstawione w postaci zmiany;
- ⊕ W przypadku niezgodności wyników w treści publikacji (np. dla wyników tego samego punktu końcowego przedstawionych w tekście i na wykresie) w analizie uwzględniono dane pochodzące z tekstu przyjmując, że cechują się one wyższą wiarygodnością;
- ⊕ Zestawień wyników PAS z wynikami dla komparatorów dokonywano wyłącznie w przypadku pełnej zgodności co do definicji analizowanego punktu końcowego oraz co najmniej zbliżonego okresu obserwacji.

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *Lacroix 2018* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku.

W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnieniem kodu randomizacji, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego z selekcją chorych do badania, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Ze względu na brak przedstawienia danych na temat zastosowanej metody zaślepienia, ryzyko związane ze znajomością interwencji oraz oceną punktów końcowych określono jako niejasne.

Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w analizowanym badaniu.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania randomizowanego wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	Lacroix 2018	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Badanie randomizowane, chorych przydzielono do grup PAS 10 mg vs PAS 30 mg w stosunku 1:1 za pomocą systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej. Randomizacja blokowa (wielkość bloku: cztery), stratyfikowana względem stężenia mUFC w badaniu przesiewowym (1,5 do <2,0 x GGN i 2,0 do 5,0 x GGN).	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Badanie randomizowane, przydział losowy do grup za pomocą systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej. Randomizacja blokowa (wielkość bloku: cztery) ze stratyfikacją.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepieni zostali m.in. badacze, chorzy oraz personel badawczy względem przydziału chorych do grup i stosowanej dawki leku aż do zamknięcia bazy danych w 12. miesiącu badania (tj. po tym, jak wszyscy chorzy osiągnęli 12. miesiąc badania lub zostali wycofani z badania). Zespół zatrudniony przez sponsora badania został zaślepiony względem przydziału chorych do grup, aż do zamknięcia bazy danych w 7. miesiącu badania.	Niejasne ryzyko błędu (brak danych na temat zastosowanej metody zaślepienia)
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Zaślepieniu podlegały także osoby oceniające wyniki ⁹ .	Niejasne ryzyko błędu (brak danych na temat zastosowanej metody zaślepienia)
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT. Raportowano utratę chorych z badania oraz przyczyny utraty.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu

⁹ biorąc pod uwagę, iż zaślepienie był również osoby analizujące dane, badanie można uznać za potrójnie zaślepienie

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oceniono wykorzystując program Microsoft Excel 2016.

Badanie *Lacroix 2018* nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic między analizowanymi dawkami PAS, z tego powodu w niniejszej analizie zestawiono jedynie wyniki dla obu analizowanych dawek leku, nie obliczając różnic między grupami.

Istotność statystyczną dla zmian względem wartości początkowych określano na podstawie danych przedstawionych przez autorów wykorzystanych w analizie źródeł, m.in. na podstawie przedziałów ufności

Przedstawione w analizie dane dla komparatorów zostały zaimplementowane do tabel wynikowych wyłącznie w celu wykonania jakościowego zestawienia danych. Analiza porównawcza analizowanej interwencji względem komparatorów z zastosowaniem odpowiednich metod statystycznych ze względu na rodzaj włączonych do analizy badań nie była możliwa.

3.11. Ocena skuteczności

Analizę skuteczności PAS podawanego domięśniowo u dorosłych chorych na CD przeprowadzono na podstawie badania *Lacroix 2018*. W badaniu tym chorych losowo przydzielono do grup stosujących lek w dawce początkowej wynoszącej 10 mg lub 30 mg podawanej co 4 tygodnie¹⁰. Badanie *Lacroix 2018* nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic między analizowanymi dawkami PAS, z tego powodu w niniejszej analizie zestawiono jedynie wyniki dla obu analizowanych dawek leku, nie obliczając różnic między

¹⁰ dawki PAS zwiększano z 10 mg do 30 mg lub z 30 mg do 40 mg w 4. miesiącu badania, jeśli stężenie mUFC wynosiło >1,5 x GGN lub w 7., 9. lub 12. miesiącu (do dawki maksymalnej wynoszącej 40 mg), jeśli stężenie mUFC wynosiło >1,0 x GGN, o ile u chorych nie występowały problemy z tolerancją leczenia. Dozwolone było pojedyncze zmniejszenie dawki leku w czasie pierwszych 7 miesięcy badania, ze względu na kwestie związane z tolerancją leku. Po rozwiązaniu problemów związanych z tolerancją leku chorzy powracali do stosowania dawki przydzielonej losowo na początku badania lub przerwali leczenie, jeśli problem się utrzymywał. Dalsza redukcja dawki była dozwolona po 7. miesiącu badania. Jeśli dawka 5 mg nie była tolerowana, chory przerywał leczenie

grupami. Wyniki uzupełniono o dane z *ChPL Signifor®* oraz z publikacji *EMA 2017*, w której zamieszczono także wyniki dla otwartego etapu przedłużonego badania¹¹.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ stężenie mUFC;
- ⊕ stężenie ACTH;
- ⊕ stężenie kortyzolu;
- ⊕ objawy kliniczne CD;
- ⊕ objętość guza przysadki.

Ze względu na fakt, iż jedyną metodą porównania PAS względem wybranych komparatorów była analiza jakościowa, zdecydowano o uzupełnieniu tabel z wynikami analizowanej interwencji o wyniki dla zgodnych pod względem definicji punktów końcowych odnoszących się do ketokonazolu i kabergoliny a następnie je omówiono. Głównym założeniem zastosowanym w odniesieniu do zestawień wyników było zachowanie jak najwyższej zbieżności w zakresie populacji docelowej i okresu obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Jakość życia

W badaniu *Lacroix 2018*, zarówno w 7., jak i w 12. miesiącu badania u chorych stosujących PAS niezależnie od przydzielonej dawki odnotowano wzrost jakości życia ocenianej przez chorych na podstawie kwestionariusza CushingQoL (odpowiednio o 5,7 do 6,4 punktów w grupie PAS 10 mg oraz 7,8 i 7,0 punktów w grupie PAS 30 mg). Na podstawie 95% CI określono, iż obserwowane zmiany były znamienne statystycznie.

Jak wskazano w dokumencie *EMA 2017*, około jedna trzecia chorych w obu grupach stosujących PAS w badaniu *Lacroix 2018* uzyskała istotną klinicznie poprawę wyników w kwestionariuszu CushingQoL, zdefiniowaną jako średnia zmiana względem wartości początkowej spełniająca ustaloną minimalną istotną różnicę (MID) wynoszącą 10,1 punktów.

¹¹ chorzy ze stężeniem mUFC ≤ GGN w 12. miesiącu badania lub chorzy, którzy zostali uznani przez badacza jako odnoszący korzyść kliniczną, mogli kontynuować stosowanie długodziałającego PAS podczas otwartego etapu przedłużonego badania

Według EMA 2017, poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do jakości życia ocenianej według składowej dotyczącej zdrowia psychicznego (MCS, ang. *Mental Component Summary*) kwestionariusza SF12v2, gdzie średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej dla obu grup PAS łącznie przekraczała ustaloną MID wynoszącą 3,0 punkty w 4. miesiącu i 7. miesiącu badania (zmiana istotna klinicznie). Natomiast, jak wskazano w *ChPL Signifor®*, w grupach obu dawek PAS nie obserwowano poprawy w składowej dotyczącej zdrowia fizycznego (PCS, ang. *Physical Component Summary*) kwestionariusza SF-12v2.

Ponadto, według informacji zamieszczonych w dokumencie EMA 2017, stwierdzono związek między redukcją stężenia mUFC i poprawą wyników w MCS kwestionariusza SF-12v2 oraz kwestionariusza CushingQoL ($p < 0,05$), co potwierdza twierdzenie, iż poprawa stężenia mUFC związana jest z uzyskaniem poprawy jakości życia chorych.

Badania kliniczne włączone do analizy dla komparatorów nie zawierały wyników dotyczących jakości życia w populacji docelowej.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Zmiana w jakości życia na podstawie kwestionariusza CushingQoL – badanie Lacroix 2018

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS		
				Średnia (95% CI)	N	IS zmiany*
Lacroix 2018	Zmiana w jakości życia ocenianej przez chorych na podstawie kwestionariusza CushingQoL względem wartości początkowych [punkty]	7. mies.	PAS 10 mg	5,7 (1,4; 10,0)	74	TAK
			PAS 30 mg	7,8 (4,9; 10,7)	76	TAK
		12. mies.	PAS 10 mg	6,4 (1,3; 11,6)	74	TAK
			PAS 30 mg	7,0 (3,0; 10,9)	76	TAK

*istotność statystyczna określona na podstawie 95% CI

3.11.2. Stężenie mUFC

3.11.2.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia mUFC

W badaniu Lacroix 2018 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena częstości występowania stężenia mUFC \leq GGN w 7. miesiącu badania (całkowita odpowiedź na leczenie). Odsetek chorych, u których odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie wynosił 41,9% chorych z grupy PAS 10 mg i 40,8% chorych z grupy PAS 30 mg. Badanie osiągnęło

swój główny cel dotyczący skuteczności w obu grupach dawkowania, gdyż dolna granica 95% CI dla odsetka odpowiedzi w każdej grupie leczenia wyniosła >15%. Tym samym wynik można uznać za klinicznie istotny. Należy podkreślić, iż normalizacja stężenia kortyzolu jest kluczowym celem leczenia chorych na CD, który może korzystnie wpłynąć na wskaźnik śmiertelności tych chorych w stosunku do populacji ogólnej.

W przypadku analizy w podgrupach, według autorów badania, całkowitą odpowiedź na leczenie w 7. miesiącu badania obserwowano u podobnego odsetka chorych stosujących PAS 10 mg lub 30 mg, wyodrębnionych ze względu na płeć, czy wcześniejsze leczenie operacyjne. Znaczące różnice między grupami odnotowano natomiast w grupie PAS 10 mg w przypadku chorych z makrogruczolakiem (60,0% chorych) i mikrogruczolakiem (26,5% chorych).

Jak wskazali autorzy badania, wyższy odsetek odpowiedzi w 7. miesiącu badania obserwowano u chorych z niższymi stężeniami mUFC zmierzonymi podczas badań przesiewowych.

Częściową odpowiedź na leczenie (mUFC>GGN i $\geq 50\%$ zmniejszenie stężenie mUFC względem wartości początkowych) w 7. miesiącu badania odnotowano u 5,4% chorych z grupy PAS 10 mg i 13,2% chorych z grupy PAS 30 mg.

W 12. miesiącu badania *Lacroix 2018* całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano ogółem u 35,1% chorych z grupy PAS 10 mg i 25,0% chorych z grupy PAS 30 mg, a częściową odpowiedź na leczenie u 10,8% chorych z grupy PAS 10 mg i 17,1% chorych z grupy PAS 30 mg. Spośród chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie w 7. miesiącu badania, w 12. miesiącu stężenie mUFC \leq GGN odnotowano u 64,5% chorych stosujących PAS w dawce 10 mg i 48,4% chorych z grupy PAS 30 mg.

Jak wskazano w publikacji *EMA 2017*, całkowitą odpowiedź na leczenie i częściową odpowiedź na leczenie obserwowano także w etapie przedłużonym badania, aż do 24. miesiąca.

W celu jakościowego porównania wyników PAS względem tych uzyskanych w badaniach dotyczących terapii ketokonazolem i kabergoliną dokonano zestawienia danych. Wykazano, że chorzy poddani terapii KAB przez okres 6 miesięcy w zależności od analizowanego badania uzyskiwali całkowitą odpowiedź na leczenie porównywalnie często (ok. 37%) lub rzadziej (25%) niż chorzy poddani terapii PAS przez 7 miesięcy (ok. 40%).

Zestawienie wyników dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy wykazało wyższe odsetki chorych ze stwierdzoną całkowitą odpowiedzią na leczenie wśród poddanych terapii KAB (ok. 40-50% w zależności od analizowanego badania¹²) w porównaniu do tych leczonych PAS (od ok. 25% do ok. 35%). Podobne wyniki uzyskano w czasie 24 miesięcy, tj. ok. 23% chorych uzyskało całkowitą odpowiedź podczas terapii PAS, podczas gdy wśród chorych leczonych KAB uzyskano ją u 40% chorych. Należy jednak podkreślić, że wyniki uzyskane dla KAB dotyczą grup badanych o niskich liczebnościach co wpływa na ograniczoną wiarygodność tych danych.

Wyniki dla ketokonazolu możliwe były do przedstawienia wyłącznie dla dłuższego okresu obserwacji, tj. 24 miesięcy, przy czym należy podkreślić, że okresy obserwacji w badaniach dla ketokonazolu zostały przedstawione jako średnie/mediany a część chorych była poddana tej terapii znacznie dłużej, przez co wnioskowanie może być obarczone znacznym ryzykiem przeszacowania wielkości efektu zdrowotnego uzyskanego w tej grupie osób.

W badaniach dla ketokonazolu całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u ok. 49% do ok. 93% chorych, przy czym spośród 3 analizowanych badań najwyższą wiarygodnością cechuje się badanie *Castinetti 2014*, w którym odsetek ten wyniósł 49,4% chorych w porównaniu do ok. 23 % chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź podczas terapii PAS. Wyniki uzyskane z pozostałych 2 badań dotyczą grup o niskich liczebnościach, w związku z czym należy je traktować jako dane o ograniczonej wiarygodności.

W badaniach dla KAB i KET przedstawiono również odsetki chorych, u których stwierdzono $\geq 50\%$ redukcję stężenia UFC bez jego normalizacji (częściowa odpowiedź na leczenie). W czasie 12 miesięcy częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie u chorych poddanych terapii PAS była wyższa niż u chorych leczonych KAB (odpowiednio ok. 11-17% vs 7,5%). Z kolei w czasie 24 miesięcy odsetek chorych z częściową odpowiedzią na leczenie był wyższy u chorych poddanych terapii KET (odpowiednio ok. 6% vs ok. 23%).

Istotnym jest również fakt, iż w badaniu *Lacorix 2018* chorzy, którzy zaprzestali udziału w badaniu byli określani jako chorzy bez odpowiedzi na leczenie w danych punkcie czasowym, następującym po zaprzestaniu przez nich udziału w badaniu. Z kolei w badaniach dotyczących komparatorów wyniki raportowano dla każdego chorego jako ostatni dostępny wynik.

¹² wynik wynoszący 50% wykazany w badaniu *Pivonello 2009* należy traktować z ostrożnością ze względu na fakt, iż mógł być spowodowany bardzo małą liczebnością grupy (N=20)

Zestawienie tych wyników może prowadzić do mylnych, niekorzystnych dla interwencji badanej wniosków. Dodatkowo niekorzystny wpływ na analizę wyników ma niewątpliwie fakt, iż w badaniach dla komparatorów okresy obserwacji są przedstawione w postaci median/średnich, co oznacza, że każdy chory mógł być oceniany w innym punkcie czasu a nie tak jak w badaniu *Lacroix 2018*, w konkretnym czasie określonym protokołem badania.

Analiza odsetków chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie wskazuje, że wydaje się być zasadnym wnioskowanie o porównywalnych wynikach uzyskanych przez chorych leczonych PAS oraz KAB w czasie 12 miesięcy, przy czym należy podkreślić, że wyniki dla PAS przedstawiono w podgrupach chorych z i bez odpowiedzi na leczenie uzyskanej w 7. miesiącu terapii a wynik dla KAB został przedstawiony dla chorych ogółem.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 10.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia mUFC – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS	
					n (%)	N
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia mUFC						
<i>Lacroix 2018</i>	Stężenie mUFC ≤ GGN niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki (całkowita odpowiedź)	7. mies.	PAS 10 mg	Ogółem*	31 (41,9)**	74
			PAS 30 mg		31 (40,8)***	76
<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>			PAS 10 mg + PAS 30 mg	Ogółem ^{^^}	60 (40,0)	150
<i>Godbout 2010</i>	Stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź)	6 mies.	KAB	Ogółem	11 (36,6)	30
<i>Vilar 2010</i>		6 mies.	KAB	Ogółem (zakres dawki KAB 2,0-3,0 mg/tydz.)	3 (25,0)	12
<i>Lacroix 2018</i>	Stężenie mUFC ≤ GGN niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki (całkowita odpowiedź)	12. mies.	PAS 10 mg	Ogółem ^{^^}	26 (35,1)	74
			PAS 30 mg		19 (25,0)	76
<i>Pivonello 2009</i>	Stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź)	12. mies.	KAB	Ogółem	10 (50,0)	20
<i>Ferriere 2017</i>		12. mies.	KAB	Ogółem	21 (39,6) ^{&&}	53
<i>Lacroix 2018</i>	Stężenie mUFC ≤ GGN niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki (całkowita odpowiedź)	7. mies.	PAS 10 mg	Stężenie mUFC 1,5 do <2 x GGN w badaniu przesiewowym	13 (52,0)	25
			PAS 30 mg		13 (52,0)	25
			PAS 10 mg	Stężenie mUFC 2 do <5 x GGN w badaniu przesiewowym	18 (36,7)	49
			PAS 30 mg		18 (35,3)	51
			PAS 10 mg	Kobiety	22 (37,9)	58
			PAS 30 mg		27 (45,0)	60
			PAS 10 mg	Mężczyźni	9 (56,3)	16

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS		
					n (%)	N	
			PAS 30 mg			4 (25,0)	16
			PAS 10 mg	Mikrogruczolak		9 (26,5)	34
			PAS 30 mg			15 (44,1)	34
			PAS 10 mg	Makrogruczolak		12 (60,0)	20
			PAS 30 mg			12 (41,1)	29
			PAS 10 mg	Brak wcześniejszego leczenia operacyjnego [#]		5 (13,3)	15
			PAS 30 mg			6 (60,0)	12
			PAS 10 mg	Wcześniejsze leczenie operacyjne [#]		26 (44,1)	59
			PAS 30 mg			25 (39,1)	64
			PAS 10 mg	Chorzy, u których zwiększono dawkę leku w 4. mies.		10 (32,3)	31
			PAS 30 mg			7 (25,0)	28
			<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>			PAS 10 mg	Chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie do 4. mies.
PAS 30 mg	2 (16,7)	12					
PAS 10 mg	Chorzy, u których nie zwiększono dawki leku	1 (10,0)				10	
PAS 30 mg		1 (9,1)				11	
<i>Lacroix 2018</i>			PAS 10 mg	Stężenie mUFC ≤ GGN na początku badania		4 (80,0)	5
			PAS 30 mg			3 (50,0)	6
			PAS 10 mg	Chorzy z całkowitą odpowiedzią na leczenie w 7. mies.		20 (64,5)	31
			PAS 30 mg			15 (48,4)	31
			PAS 10 mg		6 (14,0)	43	

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS			
					n (%)	N		
			PAS 30 mg	Chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie w 7. mies.	4 (8,9)	45		
<i>Lacroix 2018</i> (EMA 2017)		18. mies.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	Ogółem ^{^^^}	32 (29,1)	110		
		24. mies.			23 (23,2)	99		
<i>Pivonello 2009</i>	Stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź)	24 mies.	KAB	Ogółem	8 (40,0)	20		
<i>Castinetti 2008</i>	Stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź)	22,9 mies. (średni czas trwania leczenia)	KET	Ogółem	10 (58,8)	17		
<i>Castinetti 2014</i>		24,8 mies. (średni czas trwania leczenia)	KET	Ogółem	78 (49,4)	158		
<i>Espinoza-de-los-Monteros 2017</i>		26 mies. (mediana czasu trwania leczenia)	KET	Ogółem	14 (93,3)	15		
<i>Lacroix 2018</i>	Stężenie mUFC ≤ GGN bez wcześniejszego zwiększenia dawki	7. mies.	PAS 10 mg	Ogółem ^{^^##}	21 (28,4) ^{###}	74		
			PAS 30 mg		24 (31,6) ^{&}	76		
PAS 10 mg			Stężenie mUFC 1,5 do <2 x GGN w badaniu przesiewowym	9 (36,0)	25			
PAS 30 mg				12 (48,0)	25			
PAS 10 mg			Stężenie mUFC 2 do <5 x GGN w badaniu przesiewowym	12 (24,5)	49			
PAS 30 mg				12 (23,5)	51			
<i>Lacroix 2018</i>					PAS 10 mg	Ogółem ^{^^^}	4 (5,4)	74
					PAS 30 mg		10 (13,2)	76

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS	
					n (%)	N
<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>	mUFC > GGN i ≥50% zmniejszenie stężenie mUFC względem wartości początkowych (częściowa odpowiedź) ¹³		PAS 10 mg	Ogółem ^{^^}	6 (8,1)	74
			PAS 30 mg		12 (5,8)	76
		12. mies.	PAS 10 mg	Ogółem ^{^^^}	8 (10,8)	74
			PAS 30 mg		13 (17,1)	76
		18. mies.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	Ogółem ^{^^^}	8 (7,3)	110
		24. mies.			6 (6,1)	99
<i>Ferriere 2017</i>		12 mies.	KAB	Ogółem	4 (7,5)	53
<i>Castinetti 2014</i>		24,8 mies. (średni czas trwania leczenia)	KET	Ogółem	37 (23,4)	158
<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>	Stężenie mUFC ≤ GGN niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki lub mUFC > GGN i ≥50% zmniejszenie stężenie mUFC względem wartości początkowych (całkowita lub częściowa odpowiedź)	7 mies.	PAS 10 mg	Ogółem ^{^^}	37 (50,0)	74
			PAS 30 mg		43 (56,6)	76
			PAS 10 mg + PAS 30 mg	Ogółem ^{^^^}	74 (49,3)	150
		12 mies.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	Ogółem ^{^^^}	66 (44,0)	150
		18. mies.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	Ogółem ^{^^^}	40 (36,4)	110
		24. mies.			29 (29,3)	99
<i>Lacroix 2018</i>		12. mies.	PAS 10 mg		6 (19,4)	31

¹³ w badaniach dla KAB i KET definiowano ten punkt końcowy jako ≥50% zmniejszenie stężenia UFC bez jego normalizacji (częściowa odpowiedź na leczenie), co jest definicją tożsamą z tą zastosowaną w badaniu *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS	
					n (%)	N
	Stężenie mUFC > GGN (brak odpowiedzi na leczenie)		PAS 30 mg	Chorzy z całkowitą odpowiedzią na leczenie w 7. mies.	13 (41,9) [^]	31
			PAS 10 mg	Chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie w 7. mies.	18 (41,9)	43
			PAS 30 mg		22 (48,9)	45
<i>Ferriere 2017</i>	Stężenie mUFC > GGN (brak odpowiedzi na leczenie)	12 mies.	KAB	Ogółem	28 (52,8)	53

*dane uzyskane za pomocą analizy LOCF – analiza z wykorzystaniem imputacji ostatniego dostępnego pomiaru mUFC między miesiącem 4. a 7.; imputacje danych dla 7. miesiąca badania zastosowano w przypadku 2 (6,5%) spośród 31 chorych z grupy PAS 10 mg oraz 0 (0,0%) z 31 chorych z grupy PAS 30 mg, którzy całkowicie odpowiedzieli na leczenie

**95% CI: 30,5; 53,9

***95 % CI: 29,7; 52,7

[^]2 (6,5%) chorych otrzymało niższą dawkę PAS w miesiącu 11. niż w miesiącu 6.

^{^^}dane uzyskane za pomocą analizy LOCF – brakujące wartości stężeń mUFC z 7. mies. badania imputowano stosując wartość ostatniego pomiaru stężenie mUFC w lub po 4. miesiącu badania

^{^^^}biorąc pod uwagę wyniki przedstawione w tabeli 14 w publikacji *EMA 2017*, dane nie dotyczyły chorych biorących udział w badaniu, którzy nie osiągnęli określonego punktu czasowego, chorych którzy nie przystąpili do etapu przedłużonego badania po ukończeniu etapu głównego badania oraz chorych, którzy zaprzestali udziału w badaniu z powodu decyzji administracyjnych. Chorzy, którzy zaprzestali udziału w badaniu byli określani jako chorzy bez odpowiedzi na leczenie w danych punkcie czasowym, następującym po zaprzestaniu przez nich udziału w badaniu

#analiza *post-hoc*

##kluczowy drugorzędowy punkt końcowy

###95% CI: 18,5; 40,1

&95% CI: 21,4; 43,3

&& u 5 (23,8%) chorych z tej grupy z czasem doszło do rozwinięcia niewydolności korykotropowej

3.11.2.2. Zmiana stężenia mUFC

Mediana stężenia mUFC uległa redukcji już w czasie 1. miesiąca stosowania PAS 10 mg oraz PAS 30 mg i jej wartości pozostały niższe niż na początku badania aż do 12. miesiąca, u chorych którzy kontynuowali terapię PAS.

Jak wskazano w publikacji *EMA 2017*, redukcja stężenia mUFC utrzymywała się także podczas etapu przedłużonego badania.

Redukcję stężenia mUFC w 12. miesiącu względem wartości z początku badania obserwowano niezależnie od odnotowanych zmian objętości guza.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Zmiana stężenia mUFC – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS	
					Mediana (IQR)	N***
<i>Lacroix 2018</i>	Zmiana stężenia mUFC względem wartości początkowych [%]	7. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	-47,9 (-94,2; 651,1)*	74
			PAS 30 mg		-48,5 (-99,7; 181,7)*	76
<i>Lacroix 2018</i>	Zmiana stężenia mUFC względem wartości początkowych [%]	12. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	-52,5 (-96,9; 332,8)*	74
			PAS 30 mg		-51,9 (-98,7; 422,3)*	76
			PAS 10 mg	≥20% redukcja objętości guza**	-58,8 (-75,8; -27,8)	15
			PAS 30 mg		-64,0 (-93,7; -51,8)	18
			PAS 10 mg	<20% zmiana objętości guza**	-54,3 (-70,2; -43,1)	17
			PAS 30 mg		-29,6 (-54,6; -17,5)	16
			PAS 10 mg	≥20% wzrost objętości guza**	-31,6 (-73,1; 40,8)	3
PAS 30 mg	-53,6 (-60,8; -48,1)	4				
<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>		24. mies.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	Ogółem	-65,9 (b/d)	37
		48. mies.			-91,1 (b/d)	1
<i>Lacroix 2018</i>	Zmiana stężenia mUFC względem wartości początkowych [nmol/24 godz.]	7. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	-198,1 (b/d)	74
			PAS 30 mg		-178,8 (b/d)	76
<i>Lacroix 2018</i>			PAS 10 mg	Ogółem	-164,7 (b/d)	74

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS	
					Mediana (IQR)	N***
	Zmiana stężenia mUFC względem wartości początkowych [nmol/24 godz.]	12. mies.	PAS 30 mg		-182,2 (b/d)	76

*zakresy (min; max) uzupełnione na podstawie danych z dokumentu *EMA 2017* (w dokumencie tym przedstawiono również wyniki w postaci średnich i SD, jednak w celu zachowania spójności w prezentacji wyników zdecydowano o przedstawieniu wyników tylko w postaci median i IQR)

**analiza *post-hoc*

***dotyczy danych z badania *Lacroix 2018*: liczba chorych, dla których dostępne były wyniki pomiaru na początku badania oraz w określonym punkcie czasowym

3.11.3. Stężenie ACTH

W badaniu *Lacroix 2018* obserwowano utrzymującą się redukcję stężenia ACTH w osoczu. Zmniejszenie stężenia ACTH w osoczu obserwowano w miesiącu 7. i 12. w każdej grupie dawkowania. W czasie 12 miesięcy badania mediana redukcji stężenia wynosiła 22,5% w grupie PAS 10 mg i 17,4% w grupie PAS 30 mg.

Istotnym jest, iż u chorych na CD podwyższone stężenie ACTH stymuluje nadnercza do nadmiernej produkcji kortyzolu, prowadząc w ten sposób do późniejszego rozwoju klinicznych objawów hiperkortyzolemii. W związku z tym można wnioskować, iż wspomniany parametr może mieć wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak jakość życia chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 12.
Zmiana stężenia ACTH w osoczu – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS	
				Mediana (zakres)	N*
<i>Lacroix 2018</i>	Zmiana stężenia ACTH w osoczu względem wartości początkowych [%]	7 mies.	PAS 10 mg	-6,3 (b/d)	54
			PAS 30 mg	-26,1 (b/d)	62
		12 mies.	PAS 10 mg	-22,5 (b/d)	44
			PAS 30 mg	-17,4 (b/d)	52
	Zmiana stężenia ACTH w osoczu względem wartości początkowych [pmol/l]	12 mies.	PAS 10 mg	-2,0 (b/d)	44
			PAS 30 mg	-2,0 (b/d)	52

*chorzy, dla których dostępne były wyniki w danym okresie obserwacji

3.11.4. Stężenie kortyzolu

3.11.4.1. Częstość występowania wartości stężenia kortyzolu w zakresie normy

Na początku badania *Lacroix 2018* częstość występowania wartości stężenia nocnego kortyzolu w ślinie w zakresie normy wynosiła 13,2% (9 spośród 68 chorych) z grupy PAS 10 mg oraz 4,3% (3 spośród 69 chorych) z grupy PAS 30 mg. Odsetki te były wyższe zarówno w 7., jak i w 12. mies. badania.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 13.
Częstość występowania wartości stężenia kortyzolu w zakresie normy – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS	
				n (%)	N
<i>Lacroix 2018</i>	Częstość występowania wartości stężenia nocnego kortyzolu w ślinie w zakresie normy	7. mies.	PAS 10 mg	16 (30,2)	53
			PAS 30 mg	9 (15,0)	60
		12. mies.	PAS 10 mg	11 (25,0)	44
			PAS 30 mg	10 (20,8)	48

3.11.4.2. Zmiana stężenia kortyzolu

Dla okresu obserwacji wynoszącego 7 miesięcy w badaniu *Lacroix 2018* zaobserwowano redukcję stężenia nocnego kortyzolu w ślinie oraz stężenia kortyzolu w osoczu w obu analizowanych grupach PAS. Redukcję tą obserwowano także w przypadku stężenia nocnego kortyzolu w ślinie w czasie 12 miesięcy – wynosiła ona 30,7% w grupie PAS 10 mg i 23,7% w grupie PAS 30 mg (mediana). Z kolei, w przypadku oceny stężenia kortyzolu w osoczu w grupie chorych stosujących PAS 10 mg w czasie 12 miesięcy stwierdzono redukcję stężenia kortyzolu w osoczu względem wartości początkowych wynoszącą 9,2% (mediana), natomiast w grupie PAS 30 mg odnotowano wzrost stężenia wynoszący 0,1% (mediana).

Jak wskazali autorzy badania, mediana procentowych zmian stężenia kortyzolu w osoczu mieściła się w zakresie 1,7% do -14,5% (9,7 do -78,2 nmol/l) we wszystkich innych punktach czasowych między miesiącem 7. a 11. w grupie PAS 10 mg oraz w zakresie -8,0% do -16,1% (-37,8 do -86,1 nmol/l) w grupie stosującej PAS w dawce 30 mg.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 14.
Zmiana stężenia kortyzolu – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS	
				Mediana (zakres)	N*
<i>Lacroix 2018</i>	Zmiana stężenia nocnego kortyzolu w ślinie względem wartości początkowych [%]	7 mies.	PAS 10 mg	-33,0 (b/d)	50
			PAS 30 mg	-5,6 (b/d)	58
		12 mies.	PAS 10 mg	-30,7 (b/d)	42
			PAS 30 mg	-23,7 (b/d)	44
	Zmiana stężenia nocnego kortyzolu w ślinie względem wartości początkowych [nmol/l]	12 mies.	PAS 10 mg	-2,4 (b/d)	42
			PAS 30 mg	-1,4 (b/d)	44
	Zmiana stężenia kortyzolu w osoczu względem wartości początkowych [%]	7 mies.	PAS 10 mg	-7,9 (b/d)	55
			PAS 30 mg	-11,3 (b/d)	66
		12 mies.	PAS 10 mg	-9,2 (b/d)	46
			PAS 30 mg	0,1 (b/d)	54
Zmiana stężenia kortyzolu w osoczu względem wartości początkowych [nmol/l]	12 mies.	PAS 10 mg	-49,1 (b/d)	46	
		PAS 30 mg	0,3 (b/d)	54	

*chorzy, dla których dostępne były wyniki w danym okresie obserwacji

3.11.5. Objawy kliniczne CD

3.11.5.1. Częstość występowania poprawy objawów klinicznych CD

W 7. i 12. miesiącu badania *Lacroix 2018* u większości chorych odnotowano poprawę lub brak zmian w zakresie obserwowanych objawów choroby Cushinga takich jak: zaczerwienienie twarzy, hirsutyzm, rozstępny, siniaczenie, występowanie poduszeczek tłuszczowych nad obojczykami oraz grzbietowych poduszeczek tłuszczowych oraz siły mięśniowej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Częstość występowania poprawy objawów klinicznych CD – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS	
				n (%)	N*
Częstość występowania poprawy** objawów klinicznych CD					
<i>Lacroix 2018</i>	Zaczerwienienie twarzy	7. mies.	PAS 10 mg	17 (32,7)	52
			PAS 30 mg	30 (53,6)	56
			PAS 10 mg	19 (44,2)	43

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS	
				n (%)	N*
		12. mies.	PAS 30 mg	19 (44,2)	43
		7. mies.	PAS 10 mg	8 (19,0)	42
	PAS 30 mg		15 (32,6)	46	
	Hirsutyzm (u kobiet)	12. mies.	PAS 10 mg	4 (12,1)	33
			PAS 30 mg	14 (41,2)	34
	Rozstępy	7. mies.	PAS 10 mg	12 (23,1)	52
			PAS 30 mg	13 (23,6)	55
		12. mies.	PAS 10 mg	9 (20,9)	43
			PAS 30 mg	8 (19,0)	42
	Siniaczenie	7. mies.	PAS 10 mg	13 (25,0)	52
			PAS 30 mg	8 (14,3)	56
		12. mies.	PAS 10 mg	11 (25,6)	43
			PAS 30 mg	6 (14,0)	43
	Poduszeczki tłuszczowe nad obojczykami	7. mies.	PAS 10 mg	21 (40,4)	52
			PAS 30 mg	16 (28,6)	56
		12. mies.	PAS 10 mg	16 (37,2)	43
			PAS 30 mg	17 (39,5)	43
	Grzbietowe poduszeczki tłuszczowe	7. mies.	PAS 10 mg	15 (28,8)	52
			PAS 30 mg	22 (40,0)	55
		12. mies.	PAS 10 mg	14 (32,6)	43
			PAS 30 mg	19 (45,2)	42
	Siła mięśniowa	7. mies.	PAS 10 mg	5 (8,9)	56
			PAS 30 mg	3 (4,5)	66
		12. mies.	PAS 10 mg	6 (12,2)	49
PAS 30 mg			3 (5,7)	53	
Lacroix 2018 (EMA 2017)	Redukcja ciśnienia skurczowego krwi w pozycji leżącej $\geq 5\%$ względem wartości początkowych***	7. mies.	PAS 10 mg	58 (78,4)	74
			PAS 30 mg	47 (62,7)	75
	PAS 10 mg		47 (63,5)	74	
	PAS 30 mg		49 (65,3)	75	
	Redukcja masy ciała $\geq 5\%$ względem wartości początkowych		PAS 10 mg	46 (62,2)	74
			PAS 30 mg	53 (70,7)	75
Częstość występowania poprawy lub braku zmian w objawach klinicznych CD					
	Zaczerwienienie twarzy	7. mies.		96 (88,9)	108

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS	
				n (%)	N*
Lacroix 2018 (EMA 2017)	Hirsutyzm (u kobiet)		PAS 10 mg + PAS 30 mg	81 (92,0)	88
	Rozstępy			95 (88,8)	107
	Siniaczenie			94 (87,0)	108
	Poduszeczki tłuszczowe nad obojczykami			97 (89,8)	108
	Grzbietowe poduszeczki tłuszczowe			98 (91,6)	107
	Siła mięśniowa			116 (95,1)	122

*liczba chorych z populacji ITT, z dostępnymi wynikami pomiarów w 7. i 12. miesiącu oraz na początku badania

**poprawę względem początku badania stwierdzano, gdy oznaki choroby w miesiącu 7. i 12. miały mniejszy stopień nasilenia niż na początku badania

***w przypadku oceny ciśnienia krwi, redukcja musiała nastąpić bez jednoczesnego zwiększenia stosowania leków przeciwnadciśnieniowych

3.11.5.2. Zmiany w parametrach oceniających objawy kliniczne CD

W 7. miesiącu badania odnotowano poprawę parametrów oceniających objawy kliniczne CD, takich jak: skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, masa ciała, obwód w pasie, BMI, całkowity skład ciała, stężenie cholesterolu ogółem, frakcji LDL oraz HDL (średnie stężenie HDL w grupie PAS 30 mg pozostało bez zmian), a także stężenie trójglicerydów (jedynie w grupie PAS 10 mg średnie stężenie trójglicerydów pozostało bez zmian). Poprawa ta w większości przypadków utrzymywała się aż do 12. miesiąca badania. Na podstawie 95% CI określono, iż większość obserwowanych zmian była istotna statystycznie.

Jak wskazali autorzy badania *Lacroix 2018*, część spośród obserwowanych zmian może mieć znaczenie kliniczne, gdyż zmniejszenie rozkurczowego i skurczowego ciśnienia krwi o 2-5 mm Hg może zmniejszyć ryzyko udaru o 12-13%, natomiast nawet niewielka utrata masy ciała (5-10%) wiąże się ze znaczącą poprawą w stosunku ryzyka sercowo-naczyniowego, co wykazano w badaniach przeprowadzonych wśród chorych na cukrzycę typu 2.

W dokumencie *EMA 2017* wskazano, iż utrzymująca się poprawa skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi mogła po części wynikać z poprawy choroby podstawowej oraz towarzyszących chorób współistniejących, takich jak otyłość i insulinooporność.

Ponadto, jak wskazano w dokumencie *EMA 2017*, poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby Cushinga obserwowana podczas 12-miesięcznego etapu podstawowego badania (np. skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, masa ciała, BMI, obwód

talii i stężenie cholesterolu całkowitego) utrzymywała się długoterminowo (także w etapie przedłużonym badania).

Autorzy badania wskazali, że w badaniu dokonano pomiaru gęstości mineralnej kości, jednak nie odnotowano zmian względem wartości początkowych w żadnej z analizowanych grup w danych punktach czasowych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 16.
Zmiany w parametrach oceniających objawy kliniczne CD – badanie Lacroix 2018

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS		
					Średnia (95% CI)	N ^{^^^}	IS zmiany ^{***}
Zmiany w parametrach oceniających objawy kliniczne CD							
Lacroix 2018	Skurczowe ciśnienie krwi [mmHg]	7. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	-6,8 (-10,9; -2,6)	74	TAK
			PAS 30 mg		-4,6 (-8,1; -1,1)	76	TAK
PAS 10 mg			Chorzy z całkowitą odpowiedzią na leczenie [^]	-10,1 (b/d) ^{^^}	31	b/d	
PAS 30 mg				-8,5 (b/d) ^{^^}	31	b/d	
Lacroix 2018 (EMA 2017)			PAS 10 mg	Chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie [^]	-2,3 (b/d) ^{^^}	37	b/d
					PAS 30 mg	-1,9 (b/d) ^{^^}	33
Lacroix 2018	Rozkurczowe ciśnienie krwi [mmHg]	12. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	-4,6 (-9,9; 0,7)	74	NIE
			PAS 30 mg		-5,0 (-8,8; -1,3)	76	TAK
		7. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	-4,8 (-8,0; -1,6)	74	TAK
			PAS 30 mg		-3,0 (-6,0; -0,1)	76	TAK
	12. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	-3,4 (-7,3; 0,4)	74	NIE	
		PAS 30 mg		-3,1 (-5,7; -0,5)	76	TAK	
	Masa ciała [kg]	7. mies.	Ogółem	PAS 10 mg	-1,8 (-2,9; -0,7)	74	TAK
				PAS 30 mg	-4,6 (-5,9; -3,4)	76	TAK
		12. mies.	PAS 10 mg	-3,4 (-4,8; -2,0)*	74	TAK	
			PAS 30 mg	-6,5 (-8,3; -4,7)**	76	TAK	
	Obwód w pasie [cm]	7. mies.	Ogółem	PAS 10 mg	-1,6 (-4,0; 0,7)	74	NIE
				PAS 30 mg	-7,1 (-10,0; -4,1)	76	TAK
12. mies.		PAS 10 mg	-4,5 (-7,2; -1,8)	74	TAK		
		PAS 30 mg	-6,2 (-8,7; -3,6)	76	TAK		
BMI [kg/m ²]	7. mies.	Ogółem	PAS 10 mg	-0,7 (-1,1; -0,3)	74	TAK	
			PAS 30 mg	-1,8 (-2,3; -1,3)	76	TAK	

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS		
					Średnia (95% CI)	N ^{^^^}	IS zmiany ^{***}
		12. mies.	PAS 10 mg		-1,3 (-1,8; -0,8)	74	TAK
			PAS 30 mg		-2,6 (-3,3; -1,9)	76	TAK
	Całkowity skład ciała [% tłuszczu]	7. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	-1,0 (-1,9; -0,2)	74	TAK
			PAS 30 mg		-1,8 (-2,9; -0,6)	76	TAK
		12. mies.	PAS 10 mg		-1,8 (-2,9; -0,6)	74	TAK
			PAS 30 mg		-2,1 (-3,2; -1,1)	76	TAK
	Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mmol/l]	7. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	-0,4 (-0,6; -0,1)	74	TAK
			PAS 30 mg		-0,4 (-0,6; -0,2)	76	TAK
		12. mies.	PAS 10 mg		-0,3 (-0,6; 0,0)	74	NIE
			PAS 30 mg		-0,4 (-0,7; 0,0)	76	NIE
	Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mmol/l]	7. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	-0,1 (-0,2; 0,0)	74	NIE
			PAS 30 mg		0,0 (-0,1; 0,0)	76	NIE
		12. mies.	PAS 10 mg		-0,1 (-0,2; 0,0)	74	NIE
			PAS 30 mg		0,0 (-0,1; 0,1)	76	NIE
	Stężenie cholesterolu ogółem [mmol/l]	7. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	-0,5 (-0,8; -0,2)	74	TAK
			PAS 30 mg		-0,4 (-0,7; -0,2)	76	TAK
		12. mies.	PAS 10 mg		-0,4 (-0,7; -0,1)	74	TAK
			PAS 30 mg		-0,3 (-0,7; 0,0)	76	NIE
	Stężenie trójglicerydów [mmol/l]	7. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	0,0 (-0,2; 0,1)	74	NIE
			PAS 30 mg		-0,2 (-0,4; 0,0)	76	NIE
		12. mies.	PAS 10 mg		0,0 (-0,2; 0,2)	74	NIE
			PAS 30 mg		-0,1 (-0,4; 0,1)	76	NIE

*4,6% redukcja

**8,6% redukcja

***istotność statystyczna określona na podstawie 95% CI

^odpowiedź oceniana na podstawie stężenia mUFC w 7. miesiącu badania

^średnia

^^liczba chorych, dla których dostępne były wyniki pomiaru na początku badania oraz w określonym punkcie czasowym

3.11.6. Objętość guza przysadki

3.11.6.1. Częstość występowania zmian w objętości guza przysadki

W czasie 12 miesięcy badania *Lacroix 2018*, ogółem u chorych, dla których dostępne były wyniki pomiaru objętości guza, odpowiednio w grupach PAS 10 mg i PAS 30 mg odnotowano

≥20% redukcję objętości guza u 42,9% i 47,4% chorych, <20% zmianę objętości guza u 48,6% i 42,1% chorych oraz ≥20% wzrost objętości guza u 8,6% i 10,5% chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 17.
Zmiana objętości guza przysadki – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS			
					n (%)	N*		
Zmiana objętości guza przysadki								
<i>Lacroix 2018</i>	≥20% redukcja	12 mies.	PAS 10 mg	Ogółem		15 (42,9)	35	
			PAS 30 mg			18 (47,4)	38	
			PAS 10 mg	Maksymalna średnica guza na początku badania**	<6 mm	3 (37,5)	8	
			PAS 30 mg			1 (12,5)	8	
			PAS 10 mg		6 do <10 mm	6 (50,0)	12	
			PAS 30 mg			12 (70,6)	17	
			PAS 10 mg		≥10 mm	6 (40,0)	15	
			PAS 30 mg			5 (38,5)	13	
	<20% zmiana (stabilna)		PAS 10 mg		Ogółem		17 (48,6)	35
			PAS 30 mg				16 (42,1)	38
			PAS 10 mg	Maksymalna średnica guza na początku badania**	<6 mm	4 (50,0)	8	
			PAS 30 mg			4 (50,0)	8	
			PAS 10 mg		6 do <10 mm	5 (41,7)	12	
			PAS 30 mg			5 (29,4)	17	
			PAS 10 mg		≥10 mm	8 (53,3)	15	
			PAS 30 mg			7 (53,8)	13	
	≥20% wzrost		PAS 10 mg		Ogółem		3 (8,6)	35
			PAS 30 mg				4 (10,5)	38
			PAS 10 mg	Maksymalna średnica guza na początku badania**	<6 mm	1 (12,5)	8	
			PAS 30 mg			3 (37,5)	8	
			PAS 10 mg		6 do <10 mm	1 (8,3)	12	
			PAS 30 mg			0 (0,0)	17	
			PAS 10 mg		≥10 mm	1 (6,7)	15	
			PAS 30 mg			1 (7,7)	13	

*chorzy, dla których dostępne były pomiary z początku badania oraz z 12. miesiąca badania

**analiza *post-hoc*

3.11.6.2. Zmiana objętości guza przysadki

Na początku badania 117 (78%) chorych miało mierzalny guz przysadki na podstawie badania MRI. Mediana objętości guza przysadki na początku badania wynosiła 153,5 mm³ (N=54 chorych) w grupie PAS 10 mg i 257,0 mm³ (N=63 chorych) w grupie PAS 30 mg. W 7. miesiącu badania mediana objętości guza wynosiła 125,0 mm³ i 149,0 mm³ odpowiednio w grupach PAS 10 mg i PAS 30 mg. W 7. miesiącu badania, mediana procentowej redukcji objętości guza u chorych, dla których dostępne były wyniki pomiarów z początku badania wynosiła 12,0% (N=39 chorych) oraz 11,4% (N=51 chorych) odpowiednio w grupach PAS 10 mg i PAS 30 mg. W 12. miesiącu badania mediana objętości guza wynosiła 122,0 mm³ w grupie PAS 10 mg i 140,5 mm³ w grupie PAS 30 mg. Mediana procentowej redukcji objętości guza w 12. miesiącu badania wynosiła natomiast 17,8% (N=35 chorych) w grupie PAS 10 mg i 16,3% (N=38 chorych) w grupie PAS 30 mg.

Jak wskazano w publikacji *EMA 2017*, objętość guza przysadki uległa dalszej redukcji w etapie przedłużonym badania – ogółem o 23,3% w 18. miesiącu oraz o 25,2% w 24. miesiącu badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Zmiana objętości guza przysadki – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS		
					Mediana (IQR)	N*	
<i>Lacroix 2018</i>	Zmiana objętości guza przysadki względem wartości początkowych [%]	7. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	-12,0 (b/d)		39
			PAS 30 mg		-11,4 (b/d)		51
		12. mies.	PAS 10 mg		-17,8 (-52,2; -3,8)		35
			PAS 30 mg		-16,3 (-40,8; 0,0)		38
			PAS 10 mg	Maksymalna średnica guza na początku badania**	<6 mm	-12,0 (-39,4; 1,5)	8
						PAS 30 mg	10,9 (-0,8; 36,0)
			PAS 10 mg		6 do <10 mm	-32,7 (-59,4; -3,9)	12
						PAS 30 mg	-37,4 (-47,3; -15,4)
			PAS 10 mg		≥10 mm	-14,6 (-34,6; -4,5)	15
						PAS 30 mg	-11,6 (-26,7; -6,2)
<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>		18. mies.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	Ogółem	-23,3 (b/d)		36
		24. mies.			-25,2 (b/d)		26
			PAS 10 mg	Ogółem	-31,0 (b/d)		35

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS		
					Mediana (IQR)	N*	
Lacroix 2018	Zmiana objętości guza przysadki względem wartości początkowych [mm ³]	12. mies.	PAS 30 mg	Maksymalna średnica guza na początku badania**	≥10 mm	-33,5 (b/d)	38
			PAS 10 mg			-48,0 (b/d)	15
			PAS 30 mg			-86,0 (b/d)	13

*chorzy, dla których dostępne były pomiary z początku badania oraz z 12. miesiąca badania

**analiza *post-hoc*

3.12. Ocena bezpieczeństwa

Według Cochrane Handbook terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Ocenę bezpieczeństwa PAS podawanego domięśniowo u dorosłych chorych na CD przeprowadzono na podstawie badania *Lacroix 2018*. W badaniu tym chorych losowo przydzielono do grup stosujących lek w dawce początkowej wynoszącej 10 mg lub 30 mg podawanej co 4 tygodnie. Badanie to nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic między analizowanymi dawkami PAS, z tego powodu w niniejszej analizie zestawiono jedynie wyniki dla obu analizowanych dawek leku, nie obliczając różnic między grupami. Wyniki uzupełniono o dane z pochodzące z publikacji *EMA 2017*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) związane z badanym lekiem;
- ⊕ zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) o podejrzanym związku z badanym lekiem;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ parametry laboratoryjne;
- ⊕ stosowanie leków przeciwcukrzycowych.

Dla wspólnych punktów końcowych dokonano zestawienia wyników z tymi pochodzącymi z badań dla kabergoliny. Głównym założeniem zastosowanym w odniesieniu do zestawień

wyników było zachowanie jak najwyższej zbieżności w zakresie populacji docelowej i okresu obserwacji. W badaniach włączonych do analizy dotyczących ketokonazolu bezpieczeństwo raportowane było w znacznie dłuższych okresach obserwacji lub dla znacznie szerszych populacji niż analizowana w ramach niniejszej analizy, stąd odstąpiono od ich prezentacji.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

3.12.1. Zgony

W badaniu *Lacroix 2018* odnotowano ogółem 2 zgony, oba wystąpiły w grupie PAS 30 mg. Przyczyną jednego ze zgonów była zakrzepica tętnicy płucnej (30 dni po pierwszym wstrzyknięciu leku), a kolejnego – niewydolność sercowo-oddechowa (16 dni po 16. wstrzyknięciu leku, w czasie etapu otwartego badania). W opinii badaczy żaden ze zgonów nie był związany ze stosowaniem PAS.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 19.
Częstość występowania zgonów – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS	
				n (%)	N
Zgony					
<i>Lacroix 2018</i>	Zgony ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	0 (0,0)	74
			PAS 30 mg	2 (2,6)*	76

*u 1 (1,3%) chorego zgon nastąpił z powodu zakrzepicy tętnicy płucnej (30 dni po pierwszym wstrzyknięciu leku), a u kolejnego chorego z powodu niewydolności sercowo-oddechowej (16 dni po 16. wstrzyknięciu leku, w czasie etapu otwartego badania); według badaczy żaden ze zgonów nie był związany ze stosowaniem PAS

3.12.2. Zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) związane z badanym lekiem

Według informacji przedstawionych w dokumencie *EMA 2017*, u 7,3% chorych odnotowano reakcje związane z potencjalnym ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznej/immunogeniczności¹⁴. Z kolei, niewydolność nadnerczy zaklasyfikowaną jako

¹⁴ dotyczy takich zdarzeń jak złuszczenie skóry, obrzęk obwodowy, niedociśnienie, rumień i nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia

ciężkie zdarzenie niepożądane uznane przez badacza jako związane z badanym lekiem odnotowano ogółem u 2,0% chorych stosujących PAS.

Według dokumentu *EMA 2017* u 2,7% chorych odnotowano niedokrwistość, które to zdarzenie, według opinii badaczy miało związek ze stosowaniem PAS. Wszystkie odnotowane zdarzenia wystąpiły w ścisłej korelacji ze spadkiem stężenia UFC.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 20.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) związanych z badanym lekiem – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) związane z badanym lekiem					
<i>Lacroix 2018</i> (<i>EMA 2017</i>)	Reakcje związane z potencjalnym ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznej/immunogeniczności*	12 mies.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	11 (7,3)	150
	Niewydolność nadnerczy**			3 (2,0)	150
	Niedokrwistość***			4 (2,7)	150

*w tym złuszczenie skóry (6 przypadków), świąd (4 przypadki), obrzęk obwodowy (2 przypadki), niedociśnienie (1 przypadek), rumień (1 przypadek) i nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia (1 przypadek)

**zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane z hipokortyzolizmem

***zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane z niską liczbą płytek krwi

3.12.3. Zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) o podejrzanym związku z badanym lekiem

Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem odnotowano u 10,8% chorych z grupy PAS 10 mg i u 5,3% chorych z grupy PAS 30 mg.

W obu grupach chorych stosujących PAS, odnotowano łącznie 93,3% zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem. Wśród nich zaobserwowano hiperglikemię (46,7%), biegunkę (32,0%), kamicę żółciową (31,3%), cukrzycę (20,7%), nudności (14,7%), ból brzucha (11,3%) i zmęczenie (10,0%).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 21.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) o podejrzanym związku z badanym lekiem					
<i>Lacroix 2018</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	8 (10,8)	74
			PAS 30 mg	4 (5,3)	76
	Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem ogółem		140 (93,3)	150	
	Hiperglikemia		70 (46,7)	150	
	Biegunka		48 (32,0)	150	
	Kamica żółciowa		47 (31,3)	150	
	Cukrzyca		31 (20,7)	150	
	Nudności		22 (14,7)	150	
	Ból brzucha		17 (11,3)	150	
	Zmęczenie		15 (10,0)	150	

3.12.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 28,4% chorych z grupy PAS 10 mg oraz u 22,4% chorych z grupy PAS 30 mg. Najczęściej obserwowano kamicę żółciową – po 2 (ok. 3%) chorych w każdej z grup oraz zespół Cushinga zależny od przysadki – łącznie u 2,0% chorych stosujących PAS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS	
				n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
<i>Lacroix 2018</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	21 (28,4)	74
			PAS 30 mg	17 (22,4)	76
	Kamica żółciowa		PAS 10 mg	2 (2,7)	74
			PAS 30 mg	2 (2,6)	76
<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>	Zespół Cushinga zależny od przysadki		PAS 10 mg + PAS 30 mg	3 (2,0)	150

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	PAS	
				n (%)	N
	Spadek stężenia kortyzolu we krwi			2 (1,3)	150
	Rak endometrium			2 (1,3)	150
	Zatorowość płucna			2 (1,3)	150
	Złamanie przewlekłe			2 (1,3)	150
	Cukrzyca			1 (0,7)	150
	Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią**			2 (1,3)	150
	Hiperglikemia			1 (0,7)	150
	Niewydolność nadnerczy			1 (0,7)	150
	Łagodny guz przysadki			0 (0,0)	150
	Progresja choroby			0 (0,0)	150
	Brak skuteczności terapii			0 (0,0)	150
	Zdarzenia niepożądane związane z niedociśnieniem**			0 (0,0)	150
	Niedociśnienie			0 (0,0)	150
	Polip macicy			0 (0,0)	150
	Kamica nerkowa			1 (0,7)	150
	Akromegalia			0 (0,0)	150
	Progresja choroby współistniejącej			0 (0,0)	150
	Niedokrwistość*		PAS 10 mg	0 (0,0)	74
			PAS 30 mg	1 (1,3)	76
	Zdarzenia niepożądane związane z niedoczynnością tarczycy**		PAS 10 mg + PAS 30 mg	0 (0,0)	150
	Zdarzenia niepożądane związane z zapaleniem trzustki**			0 (0,0)	150

*zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane z niską liczbą płytek krwi

**zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

3.12.5. Zdarzenia niepożądane

Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u 98,6% chorych z grupy PAS 10 mg oraz u wszystkich chorych z grupy PAS 30 mg. Najczęściej obserwowano hiperglikemię, biegunkę, kamice żółciową, cukrzycę i nudności. Większość spośród obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodny stopień nasilenia (stopień 1.-2.). Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądany o 3.-4. stopniu nasilenia była cukrzyca.

Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią wystąpiły ogółem u 71,6% chorych stosujących PAS 10 mg i 81,6% chorych z grupy PAS 30 mg. Jak wskazano w publikacji *EMA 2017*, w czasie pierwszych czterech miesięcy leczenia, można było zauważyć tendencję do nieznacznie większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią u chorych stosujących wyższe dawki PAS. Należy jednocześnie podkreślić, że znaczną część uczestników badania stanowili chorzy z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym co należy mieć na uwadze w trakcie analizy punktów końcowych z tej kategorii.

Zdarzenia niepożądane związane z woreczkiem żółciowym lub żółcią odnotowano w grupie PAS 10 mg i PAS 30 mg odpowiednio u 24,3% i 44,7%, natomiast zdarzenia niepożądane związane z wątrobą odpowiednio u 20,3% i 19,7% chorych. U żadnego z chorych w obu grupach nie odnotowano żółtaczk i innych objawów nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby.

Nowo powstałe wydłużenie odstępu QTcF >480 ms odnotowano u 2 (2,6%) chorych z grupy PAS 30 mg. Zdarzenia te były sporadyczne i zostały rozwiązywane bez konieczności przerwania leczenia. U żadnego chorego, u którego odnotowano wydłużenie odstępu QTcF >480 ms nie występowała arytmia lub objawy kliniczne związane z epizodami wydłużenia odstępu QTcF.

Dane zaprezentowane dla kabergoliny, pochodzące z badania retrospektywnego *Ferriere 2017* wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie 7 miesięcy (mediana; zakres od 1 do 105 mies.) była niższa niż u chorych poddanych terapii PAS i wynosiła ok. 30%.

Analiza poszczególnych zaburzeń wykazała, że:

- ⊕ zawroty głowy odnotowywano częściej u chorych leczonych KAB (14%) w porównaniu do ok. 12% w grupie chorych leczonych PAS 10 mg i ok. 10,5% w grupie chorych leczonych PAS 30 mg;
- ⊕ nudności stwierdzono u ok. 12% chorych leczonych KAB, podczas gdy wśród chorych leczonych PAS wystąpiły one u ok. 20%;
- ⊕ ból brzucha wystąpił u niespełna 2% chorych leczonych KAB oraz 13,5% i 10,5% odpowiednio w grupie PAS 10 mg i PAS 30 mg;
- ⊕ astenię odnotowano u 12,3% chorych leczonych KAB oraz u 10% leczonych PAS (wynik dla obydwu dawek łącznie).

Uzyskane wyniki nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznego wniosku w odniesieniu do porównania profili bezpieczeństwa pasyreotydu względem kabergoliny. Wnioskowanie jest ponadto obarczone wysokim ryzykiem niepewności wynikającym z faktu przeprowadzenia jedynie analizy jakościowej wyników. Podkreślenia wymaga jednak fakt, iż w badaniach retrospektywnych (w odróżnieniu od badań randomizowanych) procedury związane z raportowaniem zdarzeń niepożądanych są znacznie mniej rygorystyczne, co powoduje, że z dużym prawdopodobieństwem wyniki przedstawione dla kabergoliny są niedoszacowane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	Grupa	PAS	
					n (%)	N
Zdarzenia niepożądane						
<i>Lacroix 2018</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	73 (98,6)	74
				PAS 30 mg	76 (100,0)	76
<i>Ferriere 2017</i>			7 mies. (mediana) (zakres: 1- 105 mies.)	KAB	17 (29,8) ^{^^^}	57
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
<i>Lacroix 2018</i>	Grypa	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	12 (16,2)	74
				PAS 30 mg	6 (7,9)	76
		1.-2.		PAS 10 mg	12 (16,2)	74
				PAS 30 mg	6 (7,9)	76
		3.-4.		PAS 10 mg	0 (0,0)	74
				PAS 30 mg	0 (0,0)	76
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
<i>Lacroix 2018</i> (EMA 2017)	Zdarzenia niepożądane związane z niską liczbą płytek krwi ^{###}	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	6 (8,1)	74
				PAS 30 mg	7 (9,2)	76
		1.-2. ^{###}		PAS 10 mg	5 (6,8)	74
				PAS 30 mg	6 (7,9)	76
		3.		PAS 10 mg	1 (1,4)	74

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	Grupa	PAS	
					n (%)	N
		4.		PAS 30 mg	1 (1,3)	76
				PAS 10 mg	0 (0,0)	74
	PAS 30 mg	0 (0,0)		76		
	PAS 10 mg	4 (5,4)		74		
	PAS 30 mg	4 (5,3)		76		
	PAS 10 mg	1 (1,4)		74		
	PAS 30 mg	1 (1,3)		76		
	PAS 10 mg	1 (1,4)		74		
	PAS 30 mg	0 (0,0)		76		
	PAS 10 mg	1 (1,4)		74		
PAS 30 mg	0 (0,0)	76				
Zaburzenia endokrynologiczne						
<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>	Zdarzenia niepożądane związane z niedoczynnością tarczycy ^{###}	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	5 (3,3)	150
		1.-2. ^{###}			5 (3,3)	150
		3.-4.			0 (0,0)	150
	Zdarzenia niepożądane związane z niedoborem hormonu wzrostu ^{###}	Ogółem			2 (1,3)	150
		1.			2 (1,3)	150
		2.			0 (0,0)	150
		3.-4.			0 (0,0)	150
<i>Lacroix 2018</i>	Niedobór hormonu wzrostu (stężenie IGF-1 oraz hormonu wzrostu poniżej normy) ^{^^}	Ogółem	PAS 10 mg	0 (0,0)	74	
		PAS 30 mg	1 (2,6)	76		

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	Grupa	PAS		
					n (%)	N	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
<i>Lacroix 2018</i>	Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią ^{##}	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	53 (71,6)	74	
		1.-2.###		PAS 30 mg	62 (81,6)	76	
				3.-4.	PAS 10 mg	36 (48,6)	74
		PAS 30 mg			44 (57,9)	76	
		Hiperglikemia		Ogółem	PAS 10 mg	17 (23,0)	74
				1.-2.	PAS 30 mg	18 (23,7)	76
	3.-4.				PAS 10 mg	36 (48,6)	74
				PAS 30 mg	33 (43,4)	76	
	Cukrzyca			Ogółem	PAS 10 mg	30 (40,5)	74
				1.-2.	PAS 30 mg	3 (3,9)	76
		3.-4.			PAS 10 mg	6 (8,1)	74
				PAS 30 mg	36 (47,4)	76	
		Hipoglikemia		Ogółem ^{**}	PAS 10 mg	14 (18,9)	74
				1.-2.	PAS 30 mg	18 (23,7)	76
	3.-4.				PAS 10 mg	4 (5,4)	74
				PAS 30 mg	4 (5,3)	76	
	Hipoglikemia			Ogółem ^{**}	PAS 10 mg	10 (13,5)	74
					PAS 30 mg	14 (18,4)	76
	Hipoglikemia	Ogółem ^{**}		PAS 10 mg	9 (12,2)	74	
				PAS 30 mg	12 (15,8)	76	

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	Grupa	PAS	
					n (%)	N
		1.-2.		PAS 10 mg	7 (9,5)	74
				PAS 30 mg	10 (13,2)	76
		3.-4.		PAS 10 mg	2 (2,7)	74
				PAS 30 mg	2 (2,6)	76
	Cukrzycowa kwasica ketonowa	Ogółem		PAS 10 mg	0 (0,0)	74
				PAS 30 mg	0 (0,0)	76
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>Lacroix 2018</i>	Ból głowy	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	18 (24,3)	74
				PAS 30 mg	10 (13,2)	76
		1.-2.		PAS 10 mg	18 (24,3)	74
				PAS 30 mg	9 (11,8)	76
		3.-4.		PAS 10 mg	0 (0,0)	74
				PAS 30 mg	1 (1,3)	76
<i>Lacroix 2018</i>	Zawroty głowy	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	9 (12,2)	74
				PAS 30 mg	8 (10,5)	76
		1.-2.		PAS 10 mg	8 (10,8)	74
				PAS 30 mg	8 (10,5)	76
		3.-4.		PAS 10 mg	1 (1,4)	74
				PAS 30 mg	0 (0,0)	76

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	Grupa	PAS		
					n (%)	N	
<i>Ferriere 2017</i>	Zawroty głowy	Ogółem	7 mies. (mediana) (zakres: 1-105 mies.)	KAB	8 (14,0) ^{\$\$\$}	57	
Zaburzenia naczyniowe							
<i>Lacroix 2018</i>	Nadciśnienie	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	10 (13,5)	74	
				PAS 30 mg	12 (15,8)	76	
		1.-2.		PAS 10 mg	3 (4,1)	74	
				PAS 30 mg	5 (6,6)	76	
		3.-4.		PAS 10 mg	7 (9,5)	74	
				PAS 30 mg	7 (9,2)	76	
Zaburzenia serca							
<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>	Zdarzenia niepożądane związane z bradykardią ^{##}	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	4 (5,4)	74	
				PAS 30 mg	9 (11,8)	76	
		1.-2. ^{###}		PAS 10 mg + PAS 30 mg		13 (8,7)	150
				3.-4.			0 (0,0)
Zaburzenia naczyniowe							
<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>	Zdarzenia niepożądane związane z niedociśnieniem ^{##}	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	9 (6,0)	150	
		1.-2. ^{###}			9 (6,0)	150	
		3.-4.			0 (0,0)	150	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
<i>Lacroix 2018</i>	Zapalenie jamy nosowej i gardła	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	16 (21,6)	74	

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	Grupa	PAS	
					n (%)	N
		1.-2.		PAS 30 mg	12 (15,8)	76
				PAS 10 mg	16 (21,6)	74
		3.-4.		PAS 30 mg	12 (15,8)	76
				PAS 10 mg	0 (0,0)	74
				PAS 30 mg	0 (0,0)	76
Zaburzenia żołądka i jelit						
<i>Lacroix 2018</i>	Biegunka	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	26 (35,1)	74
		1.-2.		PAS 30 mg	33 (43,4)	76
				PAS 10 mg	26 (35,1)	74
		3.-4.		PAS 30 mg	33 (43,4)	76
				PAS 10 mg	0 (0,0)	74
		PAS 30 mg		0 (0,0)	76	
	Nudności	Ogółem		PAS 10 mg	15 (20,3)	74
		1.-2.		PAS 30 mg	16 (21,1)	76
				PAS 10 mg	14 (18,9)	74
		3.-4.		PAS 30 mg	16 (21,1)	76
				PAS 10 mg	1 (1,4)	74
		PAS 30 mg		0 (0,0)	76	
<i>Ferriere 2017</i>	Nudności	Ogółem	7 mies. (mediana) (zakres: 1-105 mies.)	KAB	7 (12,3) ^{\$\$\$}	57

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	Grupa	PAS	
					n (%)	N
<i>Lacroix 2018</i>	Ból brzucha	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	10 (13,5)	74
				PAS 30 mg	8 (10,5)	76
		1.-2.		PAS 10 mg	2 (2,7)	74
				PAS 30 mg	12 (15,8)	76
		3.-4.		PAS 10 mg	12 (16,2)	74
				PAS 30 mg	0 (0,0)	76
<i>Ferriere 2017</i>	Ogółem	7 mies. (mediana) (zakres: 1-105 mies.)	KAB	1 (1,7) ^{\$\$\$}	57	
<i>Lacroix 2018</i> (EMA 2017)	Zdarzenia niepożądane związane z zapaleniem trzustki ^{##}	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	6 (4,0) ^{\$}	150
		1.-2. ^{###}			3 (2,0)	150
		3.-4.			3 (2,0)	150
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
<i>Lacroix 2018</i>	Zdarzenia niepożądane związane z woreczkiem żółciowym lub żółcią ^{##}	Ogółem ^{^^}	12 mies.	PAS 10 mg	18 (24,3)	74
<i>Lacroix 2018</i> (EMA 2017)		1.-2. ^{###}		PAS 30 mg	34 (44,7)	76
				3.-4.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	46 (30,7)
		6 (4,0)				150
<i>Lacroix 2018</i>	Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą ^{##&}	Ogółem		PAS 10 mg	15 (20,3)	74
				PAS 30 mg	15 (19,7)	76
		1.-2. ^{###}	PAS 10 mg	9 (12,2)	74	
			PAS 30 mg	10 (13,2)	76	

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	Grupa	PAS			
					n (%)	N		
	Kamica żółciowa	3.-4.		PAS 10 mg	6 (8,1)	74		
		PAS 30 mg		5 (6,6)	76			
		Ogółem*		PAS 10 mg	15 (20,3)	74		
		PAS 30 mg		34 (44,7)	76			
		1.-2.		PAS 10 mg	13(17,6)	74		
		PAS 30 mg		32 (42,1)	76			
		3.-4.		PAS 10 mg	2 (2,7)	74		
		PAS 30 mg		2 (2,6)	76			
		Ogółem&&		PAS 10 mg	6 (8,1)	74		
		PAS 30 mg		7 (9,2)	76			
		Zdarzenia niepożądane związane z hipokortyzolizmem ^{###}		1.-2. ^{###}	PAS 10 mg + PAS 30 mg	10 (6,7)	150	
				3.-4.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	3 (2,0)	150	
		<i>Lacroix 2018</i> (EMA 2017)		Nieketonowy zespół hiperglikemiczno-hiperosmolarny	Ogółem	PAS 10 mg	0 (0,0)	74
					PAS 30 mg	0 (0,0)	76	
Wykrywalny osad lub kamienie żółciowe podczas ostatniego pomiaru w badaniu	Ogółem		PAS 10 mg	8 (12,5)	64 [#]			
	PAS 30 mg		24 (35,8)	67 [#]				
Żółtaczką i inne objawy nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby	Ogółem		PAS 10 mg	0 (0,0)	74			
	PAS 30 mg		0 (0,0)	76				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
<i>Lacroix 2018</i> (EMA 2017)	Ból pleców	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	15 (10,0)	150		
		1.-2. ^{###}			15 (10,0)	150		

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	Grupa	PAS	
					n (%)	N
		3.-4.			0 (0,0)	150
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
<i>Lacroix 2018</i>	Zakażenie dróg moczowych	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	8 (10,8)	74
				PAS 30 mg	9 (11,8)	76
		1.-2.		PAS 10 mg	8 (10,8)	74
				PAS 30 mg	9 (11,8)	76
		3.-4.		PAS 10 mg	0 (0,0)	74
				PAS 30 mg	0 (0,0)	76
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>	Reakcje związane z potencjalnym ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznej/immunogeniczności	Ogółem		PAS 10 mg + PAS 30 mg	56 (37,3)	150
<i>Lacroix 2018</i>	Zmęczenie	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg	12 (16,2)	74
				PAS 30 mg	14 (18,4)	76
		1.-2.		PAS 10 mg	12 (16,2)	74
				PAS 30 mg	14 (18,4)	76
		3.-4.		PAS 10 mg	0 (0,0)	74
				PAS 30 mg	0 (0,0)	76
	Obrzęk obwodowy	Ogółem		PAS 10 mg	9 (12,2)	74
				PAS 30 mg	12 (15,8)	76
		1.-2.		PAS 10 mg	9 (12,2)	74
				PAS 30 mg	12 (15,8)	76

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	Grupa	PAS	
					n (%)	N
		3.-4.		PAS 10 mg	0 (0,0)	74
				PAS 30 mg	0 (0,0)	76
<i>Lacroix 2018</i>	Zdarzenia niepożądane związane z miejscem wstrzyknięcia ^{##}	Ogółem		PAS 10 mg	2 (2,7)	74
				PAS 30 mg	2 (2,6)	76
<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>		1.-2. ^{###}		PAS 10 mg + PAS 30 mg	3 (2,0)	150
		3.-4.			1 (0,7)	150
<i>Lacroix 2018</i>	Ból w miejscu wstrzyknięcia	Ogółem		PAS 10 mg	1 (1,4) ^{***}	74
	Krwawienie w miejscu wstrzyknięcia			PAS 30 mg	1 (1,3)	76
					PAS 10 mg	1 (1,4)
	Nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia			PAS 30 mg	0 (0,0)	76
					PAS 10 mg	0 (0,0)
				PAS 30 mg	1 (1,3)	76
<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>	Astenia	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	15 (10,0)	150
		1.-2. ^{###}			15 (10,0)	150
		3.-4.			0 (0,0)	150
<i>Ferriere 2017</i>	Astenia	Ogółem	7 mies. (mediana) (zakres: 1-105 mies.)	KAB	7 (12,3) ^{\$\$\$}	57
Badania diagnostyczne						
<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>	Zdarzenia niepożądane związane z wydłużeniem odstępu QT ^{##}	Ogółem	12 mies.	PAS 10 mg + PAS 30 mg	6 (4,0) ^{\$\$}	150
		1.-2. ^{###}			4 (2,7)	150

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	Grupa	PAS	
					n (%)	N
		3.-4.			2 (1,3)	150
	Nowopowstałe wydłużenie odstępu QTcF >450 ms	Ogółem		PAS 10 mg + PAS 30 mg	18 (12,0)	150
<i>Lacroix 2018</i>	Nowopowstałe wydłużenie odstępu QTcF >480 ms		PAS 10 mg	0 (0,0)	74	
			PAS 30 mg	2 (2,6)	76	
<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>	Nowopowstałe wydłużenie odstępu QTcF >500 ms		Ogółem	PAS 10 mg + PAS 30 mg	0 (0,0)	150
	Wydłużenie odstępu QTcF >30 ms	58 (38,7)			150	
	Wydłużenie odstępu QTcF >60 ms	5 (3,3)			150	
	Zdarzenia niepożądane związane z krzepnięciem ^{##}	Ogółem	PAS 10 mg + PAS 30 mg	1 (0,7)	150	
	1.-2.###	1 (0,7)		150		
	3.-4.	0 (0,0)		150		
<i>Lacroix 2018</i>	Spadek stężenia IGF-1, bez towarzyszących objawów klinicznych	Ogółem	PAS 10 mg	2 (2,7) [^]	74	
			PAS 30 mg	0 (0,0)	76	
	Wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy	3.-4.	PAS 10 mg	4 (5,4)	74	
			PAS 30 mg	3 (3,9)	76	
<i>Lacroix 2018 (EMA 2017)</i>	Aktywność AIAT lub AspAT >3 x GGN	Ogółem	PAS 10 mg	10 (13,5)	74	
			PAS 30 mg	11 (14,5)	76	
	Aktywność AIAT lub AspAT >5 x GGN		PAS 10 mg	4 (5,4)	74	
			PAS 30 mg	3 (3,9)	76	
	Aktywność AIAT lub AspAT >8 x GGN		PAS 10 mg	0 (0,0)	74	
			PAS 30 mg	1 (1,3)	76	

Badanie	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	Grupa	PAS	
					n (%)	N
	Spadek stężenia hemoglobiny ^{&&&}	Ogółem		PAS 10 mg	0 (0,0)	74
				PAS 30 mg	1 (1,3)	76
	Spadek liczby płytek krwi ^{&&&}			PAS 10 mg	0 (0,0)	74
				PAS 30 mg	1 (1,3)	76

*ogółem w grupie PAS 10 mg i PAS 30 mg spośród 49 chorych, u których wystąpiło zdarzenie, 4 (8,2%) chorych wymagało leczenia operacyjnego, 24 (49,0%) chorych wymagało farmakoterapii, a 2 (4,1%) chorych czasowo musiało przerwać stosowanie PAS

**ogółem w grupie PAS 10 mg i PAS 30 mg spośród 21 chorych, u których wystąpiło zdarzenie, 17 (81,0%) chorych stosowało leki przeciw cukrzycowe (10 (47,6%) chorych stosowało insulinę, a 7 (33,3%) chorych doustne leki przeciw cukrzycowe); żadne z tych zdarzeń nie wymagało hospitalizacji, ani zastosowania interwencji medycznej

***zdarzenie to wymagało czasowego przerwania stosowania PAS i podania leków przeciwbólowych

^1 z chorych, u których odnotowano to zdarzenie rozpoczął terapię hormonem wzrostu po 2,5 roku od wystąpienia zdarzenia

^^nie odnotowano dodatkowych objawów klinicznych i nie zmieniono dawki leku

^^^po 2 chorych w każdej z grup zostało poddanych zabiegowi cholecystektomii

#chorzy z prawidłowymi wynikami ultrasonografii na początku badania

##według EMA 2017 – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

###obliczenia własne na podstawie różnicy między liczbą chorych ze zdarzeniami ogółem a zdarzeniami o 3.4. stopniu nasilenia

§jak wskazano w publikacji EMA 2017, większość spośród tych zdarzeń związana była ze wzrostem aktywności enzymów wątrobowych; 1 (0,7%) z chorych spełniał biochemiczne kryteria reguły Hy'a, jednakże u tego chorego odnotowano także kamicy żółciową, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i obrzęk trzustki, zaklasyfikowane jako ciężkie zdarzenia niepożądane

&&w tym niewydolność nadnerczy u 10 (6,7%) chorych

&&&zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane z niską liczbą płytek krwi

§wszystkie zdarzenia dotyczyły wzrostu stężenia lipazy

§§najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym z tej kategorii był wydłużony odstęp QT na elektrokardiogramie u trzech (2,0%) chorych, przy czym wszystkie te zdarzenia stopień nasilenia 1. lub 2.

§§§wartość obliczona na podstawie odsetka chorych podanego w publikacji

3.12.6. Parametry laboratoryjne

3.12.6.1. Częstość występowania zmian w parametrach laboratoryjnych

W badaniu odnotowano zmiany dot. parametrów związanych ze stężeniem HbA1c, czy IGF SDS. Jak wskazali autorzy badania *Lacroix 2018*, średnie stężenia glukozy na czczo oraz HbA1c wzrosły nieznacznie po rozpoczęciu terapii PAS (w czasie 1-2 miesięcy). Według dokumentu *EMA 2017*, ogółem u chorych z cukrzycą na początku badania (N=60 chorych) stężenie glukozy na czczo zwiększyło się o 29% w 12. miesiącu badania w porównaniu do wartości początkowych i o 54% u chorych ze stanem przedcukrzycowym (N=23 chorych). U chorych z prawidłowym stężeniem glukozy na początku badania (N=65 chorych) stężenie glukozy na czczo wzrosło o 39% w 12. miesiącu w porównaniu do wartości z początku badania.

W 12. miesiącu badania 58,3% chorych z grupy PAS 10 mg oraz 60,4% chorych z grupy PAS 30 mg uzyskało stężenie HbA1c <7,0% (docelowe stężenie HbA1c ustalone przez amerykańskie i europejskie towarzystwa zajmujące się terapią cukrzycy).

Wśród chorych z prawidłową tolerancją glukozy lub stanem przedcukrzycowym na początku badania odpowiednio u 22,9% i 75,0% chorych z grupy PAS 10 mg oraz 41,9% i 58,3% chorych z grupy PAS 30 mg odnotowano stężenie HbA1c wynoszące $\geq 6,5\%$ podczas ostatniego pomiaru w badaniu.

W czasie 12 miesięcy badania u części chorych z prawidłową tolerancją glukozy lub ze stanem przedcukrzycowym na początku badania odnotowano odpowiednio stan przedcukrzycowy i/lub cukrzycę.

Jak wskazali autorzy badania *Lacroix 2018*, u większości chorych stężenie IGF1 mieściło się w zakresie normy w 12. miesiącu badania i nie zgłaszano żadnych objawów klinicznych związanych z tym parametrem.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 24.
Częstość występowania zmian w parametrach laboratoryjnych – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS		
					n (%)	N	
Częstość występowania zmian związanych ze stężeniem HbA1c							
<i>Lacroix 2018</i>	Stężenie HbA1c <7,0%	12. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	28 (58,3)	48	
			PAS 30 mg		32 (60,4)	53	
	Stężenie HbA1c ≥6,5% podczas ostatniego pomiaru w badaniu		PAS 10 mg	Chorzy z prawidłową tolerancją glukozy na początku badania	8 (22,9)	35	
			PAS 30 mg		13 (41,9)	31	
			PAS 10 mg	Chorzy ze stanem przedcukrzycowym na początku badania	9 (75,0)	12	
			PAS 30 mg		7 (58,3)	12	
			Najwyższe stężenie HbA1c ≥6,5% w czasie trwania badania	PAS 10 mg	Chorzy z prawidłową tolerancją glukozy na początku badania	10 (28,6)	35
				PAS 30 mg		17 (54,8)	31
	PAS 10 mg			Chorzy ze stanem przedcukrzycowym na początku badania	9 (75,0)	12	
	PAS 30 mg				10 (83,3)	12	
Częstość występowania zmian w parametrach związanych z tolerancją glukozy							
<i>Lacroix 2018</i>	Stan przedcukrzycowy	12 mies.	PAS 10 mg	Chorzy z prawidłową tolerancją glukozy na początku badania	13 (37,1)	35	
			PAS 30 mg		7 (22,6)	31	
	PAS 10 mg		19 (54,3)*		35		
	PAS 30 mg		21 (67,7)*		31		
	Cukrzyca		PAS 10 mg	Chorzy ze stanem przedcukrzycowym na początku badania	7 (58,3)	12	
			PAS 30 mg		11 (91,7)	12	
Częstość występowania zmian związanych z IGF SDS							
<i>Lacroix 2018</i>	Spadek IGF SDS w zakresie normy/wyższego niż norma na początku badania (SDS> -2,0) do wartości poniżej normy	7. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	9 (18,4)	49	
			PAS 30 mg		17 (29,3)	58	
		12. mies.	PAS 10 mg		5 (12,2)	41	
			PAS 30 mg		12 (25,0)	48	

*co najmniej 1 zmiana do stanu określanego jako cukrzyca w czasie trwania badania

3.12.6.2. Wartości parametrów laboratoryjnych uzyskane na końcu badania

Na końcu badania *Lacroix 2018*, w 12. miesiącu, ogółem u chorych z grupy PAS 10 mg średnie stężenie HbA1c wynosiło 6,9% (SD: 1,4), natomiast w grupie PAS 30 mg wynosiło 7,0% (SD: 1,4).

Jak wskazali autorzy badania *Lacroix 2018*, redukcję w średnim stężeniu IGF1 obserwowano już w czasie 1. i 3. miesiąca od rozpoczęcia stosowania PAS (przed zwiększeniem dawki leku; zmiana ta była wyższa w grupie PAS 30 mg niż PAS 10 mg). Stężenie to ustabilizowało się w 7. miesiącu (3 miesiące od dozwolonego zwiększenia dawki leku). Do 7. miesiąca badania stężenie to było podobne w obu grupach i utrzymywało się aż do miesiąca 12.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Wartości parametrów laboratoryjnych – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS			
					Średnia (SD)	N		
Wartości parametrów laboratoryjnych uzyskane na końcu badania								
<i>Lacroix 2018</i>	Stężenie HbA1c [%]	12. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	6,9 (1,4)			
			PAS 30 mg		7,0 (1,4)			
		7. mies.	PAS 10 mg	Brak stosowania leków przeciwcukrzycowych na początku i w trakcie badania	5,7 (0,4)		27	
			PAS 30 mg		5,8 (0,4)		17	
		12. mies.	PAS 10 mg		5,8 (0,5)		27	
			PAS 30 mg		5,6 (0,5)		17	
		7. mies.	PAS 10 mg		Brak stosowania leków przeciwcukrzycowych na początku badania i stosowanie metforminy w trakcie badania	6,7 (1,0)		26
			PAS 30 mg			7,1 (1,0)		29
		12. mies.	PAS 10 mg			7,1 (1,3)		26
			PAS 30 mg			7,1 (1,0)		29
		7. mies.	PAS 10 mg	Brak stosowania leków przeciwcukrzycowych na początku badania i stosowanie leków inkretynowych (z/bez metforminy) w trakcie badania		7,2 (0,9)		16
			PAS 30 mg			7,2 (1,1)		17
		12. mies.	PAS 10 mg			7,5 (1,1)		16
			PAS 30 mg			7,4 (1,4)		17
		7. mies.	PAS 10 mg		Brak stosowania leków przeciwcukrzycowych na początku badania i stosowanie insuliny (z/bez doustnych leków przeciwcukrzycowych) w trakcie badania	7,4 (0,7)		11
			PAS 30 mg			7,7 (1,4)		11
		12. mies.	PAS 10 mg			7,7 (1,5)		11
			PAS 30 mg			8,0 (1,2)		11

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS	
					Średnia (SD)	N
		7. mies.	PAS 10 mg	Stosowanie ≥1 leków przeciwcukrzycowych na początku badania i stosowanie insuliny w trakcie badania	8,1 (1,4)	8
			PAS 30 mg		8,2 (1,0)	11
		12. mies.	PAS 10 mg		8,4 (1,8)	8
			PAS 30 mg		8,9 (1,6)	11
	Stężenie IGF SDS	7. mies.	PAS 10 mg	Ogółem	-1,1 (1,6)	74
			PAS 30 mg		-1,6 (1,4)	76
		12. mies.	PAS 10 mg		-1,1 (1,4)	74
			PAS 30 mg		-1,4 (1,6)	76

3.12.7. Stosowanie leków przeciwcukrzycowych

W 12. miesiącu badania *Lacroix 2018*, wśród chorych z prawidłową tolerancją glukozy lub stanem przedcukrzycowym na początku badania, 38,3% chorych z grupy PAS 10 mg i 51,2% chorych z grupy PAS 30 mg stosowało leki przeciwcukrzycowe podczas ostatniej oceny w badaniu. Spośród chorych nie stosujących tych leków na początku badania, podczas ostatniej oceny w badaniu zażyło je 72,7% chorych z grupy PAS 10 mg i wszyscy chorzy z grupy PAS 30 mg.

Co najmniej 1 dodatkowy lek przeciwcukrzycowy podczas ostatniej oceny przeprowadzonej w 12. miesiącu badania zastosowało 56,3% chorych z grupy PAS 10 mg i 52,6% chorych z grupy PAS 30 mg spośród chorych stosujących leki przeciwcukrzycowe na początku badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.

Częstość stosowania leków przeciwcukrzycowych – badanie *Lacroix 2018*

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Grupa	Podgrupa	PAS	
					n (%)	N
Częstość stosowania leków przeciwcukrzycowych						
<i>Lacroix 2018</i>	Stosowanie leków przeciwcukrzycowych podczas ostatniej oceny w badaniu	12. mies.	PAS 10 mg	Chorzy z prawidłową tolerancją glukozy lub stanem przedcukrzycowym na początku badania	18 (38,3)	47
			PAS 30 mg		22 (51,2)	43
			PAS 10 mg	Chorzy nie stosujący leków przeciwcukrzycowych na początku badania	8 (72,7)	11
			PAS 30 mg		14 (100,0)	14
	Stosowanie ≥ 1 dodatkowego leku przeciwcukrzycowego podczas ostatniej oceny w badaniu		PAS 10 mg	Chorzy stosujący leki przeciwcukrzycowe na początku badania	9 (56,3)	16
			PAS 30 mg		10 (52,6)	19

3.13. Porównanie PAS względem braku leczenia

W piśmie od AOTMiT dotyczącym wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wskazano na potrzebę uzupełnienia analizy klinicznej o porównanie z brakiem aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego, BSC).

Uwzględniając wszystkie dostępne opcje postępowania możliwe do zastosowania w chorobie Cushinga, BSC można zdefiniować aktualnie wyłącznie jako zastosowanie takich leków jak metyrapon, kabergolina czy ketokonazol lub jako brak leczenia (naturalny przebieg choroby). Wnioskodawca utrzymuje stanowisko, że jest to jedyny właściwy komparator dla przeprowadzenia analizy porównawczej z wnioskowaną terapią.

Wnioskodawca zgodnie z polemiką AOTMiT podjął jednak próbę identyfikacji dowodów klinicznych dla BSC definiowanego jako brak leczenia. W związku z tym, iż analiza kliniczna zawiera już przegląd systematyczny dla BSC definiowanego jako możliwość zastosowania MET, KAB lub KET, wykonano dodatkowo przegląd systematyczny dla BSC definiowanego jako brak leczenia - naturalny przebieg choroby.

Odpowiednie opisy tego przeglądu przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.13.1. Przegląd systematyczny

Ze względu na fakt, iż w ramach Etapu I przeglądu (rozdział 3.4.1), w którym zastosowano szeroką strategię wyszukiwania obejmującą zapytania wyłącznie dla populacji i interwencji, nie zidentyfikowano żadnego badania dotyczącego bezpośredniego porównania pasyreotydu i.m. względem naturalnego przebiegu choroby (braku leczenia), jak również nie odnaleziono żadnego badania, które dotyczyłoby porównania pasyreotydu i.m. względem dowolnego komparatora, na podstawie którego możliwe byłoby podjęcie próby przeprowadzenia porównania pośredniego względem naturalnego przebiegu choroby (braku leczenia) zdecydowano o przeprowadzeniu oddzielnego przeglądu systematycznego.

Celem tego przeglądu było podjęcie próby zidentyfikowania opracowań wtórnych i badań pierwotnych dotyczących populacji docelowej, dotyczących naturalnego przebiegu choroby (braku leczenia), na podstawie których możliwe byłoby opracowanie jakościowego zestawienia wyników z tymi pochodzącymi z badania *Lacroix 2018*.

W celu zachowania spójności strategii wyszukiwania wykorzystano zapytania dla populacji użyte w I etapie przeglądu systematycznego a następnie strategię uzupełniono o słowa kluczowe dotyczące naturalnego przebiegu choroby (braku leczenia). Strategię wyszukiwania wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Załączniku (rozdział 7.2.3).

Z kolei szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – naturalny przebieg choroby

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Komentarz: populacja zbliżona do populacji chorych włączonych do badania <i>Lacroix 2018</i>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, chorzy, u których nie przeprowadzone zostało wcześniej leczenie operacyjne, chorzy z zespołem Cushinga pochodzenia nadnerczowego lub ektopowego, dzieci
Interwencja	Naturalny przebieg choroby (brak leczenia)	Inna niż wymieniona, np. dowolna interwencja aktywna
	Dowolny (w przypadku badań z grupą kontrolną)	n/d

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory ¹⁵	Brak (w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy)	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i zgodne z analizowanymi w badaniu <i>Lacroix 2018</i> , tj.: <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • stężenie mUFC; • stężenie ACTH; • stężenie kortyzolu; • objawy kliniczne CD; • objętość guza przysadki; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁶)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje pełnotekstowe	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.13.2. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 403 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku selekcji abstraktów a następnie pełnych tekstów nie zidentyfikowano żadnej publikacji (zarówno przeglądu systematycznego, jak i badania pierwotnego) spełniającej kryteria włączenia.

Ze względu na brak danych, które mogłyby zostać zestawione z wynikami uzyskanymi z badania *Lacroix 2018* jedyną opcją odniesienia się do komparatora pozostaje opis

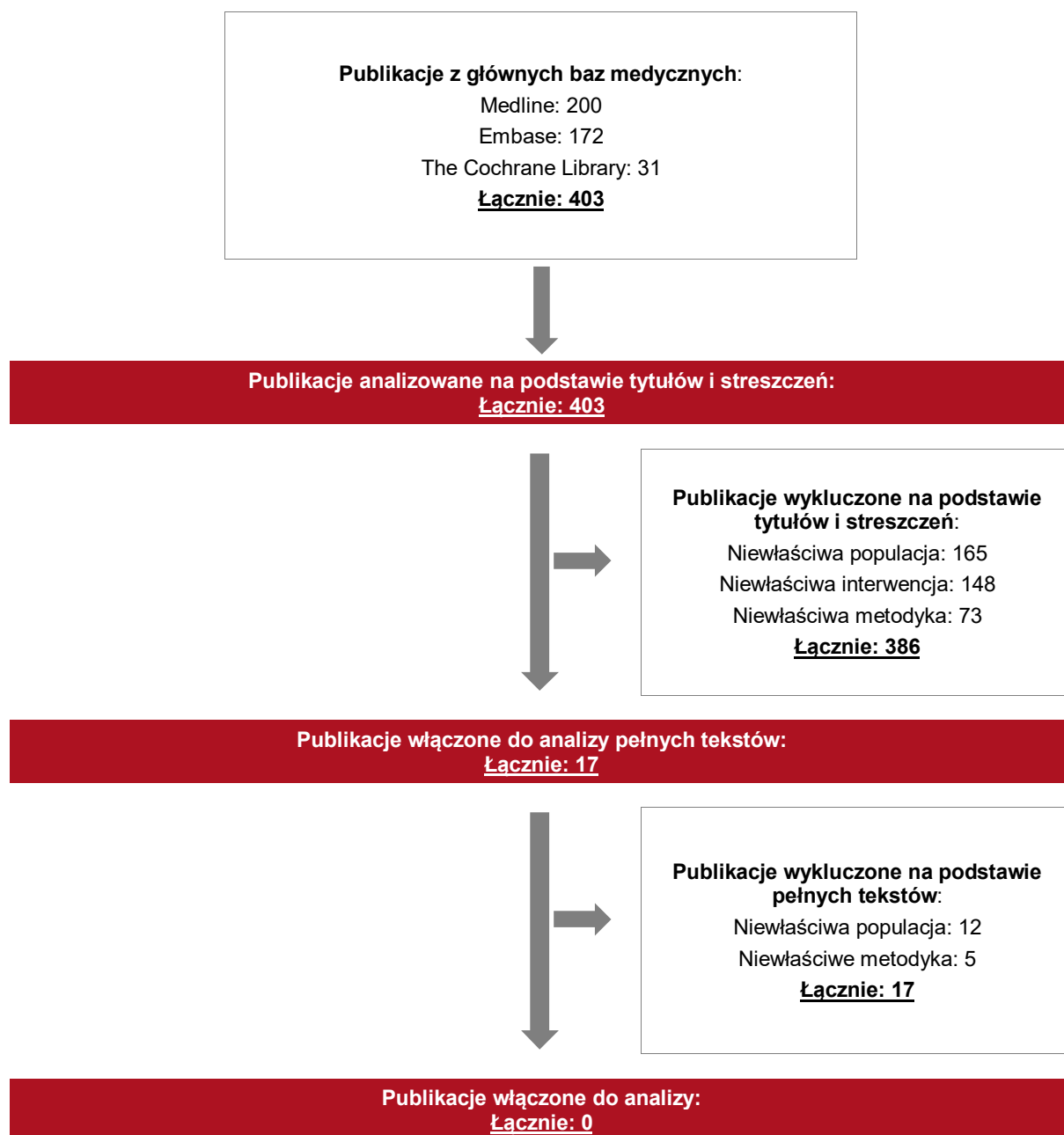
¹⁵ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

¹⁶ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

naturalnego przebiegu choroby (braku leczenia) choroby Cushinga na podstawie literatury medycznej. Opis ten przedstawiono w rozdziale 3.13.3.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.5.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (naturalny przebieg choroby)



3.13.3. Naturalny przebieg choroby (brak leczenia)

Charakteryzująca chorobę Cushing hiperkortyzolemia ma istotny wpływ na funkcjonowanie całego organizmu. Nadmiar kortyzolu powoduje wystąpienie zespołu metabolicznego, otyłości, cukrzycy, dyslipidemii, nadciśnienia, miopatii, hirsutyzmu, osteoporozy oraz zaburzeń umysłowych. Zaburzenia te wpływają znacząco na jakość życia i codzienne funkcjonowanie osób chorych [Feelders 2012]. Nieleczona choroba Cushinga niesie ze sobą bardzo wysokie ryzyko zgonu – 50% chorych, którzy nie zostali poddani skutecznej terapii umiera w ciągu 5 lat od diagnozy. Najczęstsze przyczyny zgonów to choroby układu krążenia (udar i zawał serca), nieleczona cukrzyca i trudne do wyleczenia infekcje organizmu [Clayton 2011]. Po dostosowaniu do wieku i płci stosunek śmiertelności chorych z przetrwałą chorobą Cushinga do śmiertelności populacji generalnej wynosi 10,7 (95% CI: 2,3 – 48,6). Do populacji generalnej zalicza się również chorych, u których nastąpiła już remisja choroby [Feelders 2012].

Choroby towarzyszące analizowanej jednostce chorobowej mogą utrzymywać się nawet pomimo wdrożenia skutecznej terapii ukierunkowanej na podstawowe zaburzenie, natomiast mogą mieć również charakter nieodwracalny [Huguet 2015].

Zaburzenia kardiologiczne są jedną z głównych przyczyn złego rokowania w chorobie Cushinga. Związane są one z nieprawidłowym funkcjonowaniem układu sercowo – naczyniowego oraz ze zmianami w jego strukturze. U chorych na CD obserwuje się podwyższony poziom leptyn, rezystyny i czynników prozapalnych, oraz obniżony poziom greliny, a także zaburzenia w procesach koagulacji oraz fibrynolizy. Zaburzenia kardiologiczne występujące w chorobie Cushinga obejmują również przerost lewej komory serca oraz nieprawidłowości w czynności skurczowej i rozkurczowej serca [Huguet 2015].

Jedną z poważniejszych chorób towarzyszących CD jest osteoporoza. Zarówno niewielka, jak i mocno nasilona hiperkortyzolemia wpływa na stan kośćca, prowadząc do obniżonej aktywności osteoblastów, wzmożonej aktywności osteoklastów oraz zaburzeń we wchłanianiu wapnia. Szacuje się, że osteopenia kręgosłupa oraz miednicy występuje u ponad 40% chorych na CD [Huguet 2015], natomiast około 70% chorych na chorobę Cushinga doświadcza złamań kości wynikających z wywołanej nadmiarem kortyzolu osteoporozy [Feelders 2012].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

- dane z bazy WHO UMC.

3.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.15.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Metabolizm glukozy

U zdrowych ochotników i chorych leczonych pasyreotydem, często zgłaszano zmiany stężenia glukozy we krwi. Hiperglikemię i, rzadziej, hipoglikemię obserwowano w badaniach klinicznych z pasyreotydem.

U chorych, u których wystąpiła hiperglikemia, na ogół odpowiadała ona na leczenie przeciwcukrzycowe. Zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia pasyreotydem z powodu hiperglikemii występowało rzadko podczas badań klinicznych z pasyreotydem.

Występowanie hiperglikemii wydaje się być związane ze zmniejszonym wydzielaniem insuliny (zwłaszcza w okresie po podaniu leku), inkretyn (tj. glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1, ang. *glucagon-like peptide-1*) oraz polipeptydu insulintropowego zależnego od glukozy (GIP, ang. *glucose-dependent insulintropic polypeptide*)).

Ocena glikemii (stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG, ang. *fasting plasma glucose*) / HbA1c) powinna być przeprowadzona przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem. Monitorowanie FPG/HbA1c w trakcie leczenia powinno przebiegać ściśle według ustalonych wytycznych. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi i (lub) ocena FPG powinny być wykonywane co tydzień przez pierwsze dwa lub trzy miesiące leczenia, a następnie okresowo, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a także w ciągu pierwszych dwóch do czterech tygodni po każdym zwiększeniu dawki. Ponadto, należy monitorować wartość FPG po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA1c – po 3 tygodniach od zakończenia leczenia.

Jeżeli u chorego leczonego produktem leczniczym Signifor® wystąpi hiperglikemia, zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego, według ściśle ustalonych wytycznych dotyczących postępowania w hiperglikemii. Jeżeli niekontrolowana hiperglikemia utrzymuje się pomimo odpowiedniego leczenia, dawkę leku należy zmniejszyć lub należy przerwać leczenie.

Chorzy z chorobą Cushinga i słabo kontrolowaną glikemią (określaną przez wartości HbA1c >8% w trakcie leczenia przeciwcukrzycowego) mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ciężkiej hiperglikemii i związanych z nią komplikacji (np. kwasica mleczanowa). U chorych ze słabo kontrolowaną glikemią, przed i podczas leczenia pasyreotydem należy zintensyfikować leczenie i kontrolę cukrzycy.

Próby wątrobowe

U chorych leczonych pasyreotydem często obserwuje się łagodny, przemijający wzrost aktywności aminotransferaz. Obserwowano również rzadkie przypadki jednoczesnego wzrostu aktywności AIAT (aminotransferazy alaninowej) przekraczającego 3 x GGN i wzrostu bilirubiny przekraczającego 2 x GGN. Zaleca się monitorowanie czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia pasyreotydem podawanym domięśniowo oraz po jednym, dwóch do trzech tygodniach, a następnie co miesiąc przez trzy miesiące leczenia. Następnie monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych powinno odbywać się zgodnie z potrzebami klinicznymi.

Chorzy, u których wystąpi wzrost aktywności transaminaz powinni przejść powtórne badanie czynności wątroby dla potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Jeśli wynik się potwierdzi, badania czynności wątroby należy u tego chorego wykonywać często, aż do chwili, gdy wynik powróci do wartości sprzed leczenia. Leczenie pasyreotydem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi żółtaczka lub inne objawy sugerujące klinicznie istotną dysfunkcję wątroby, w przypadku utrzymywania się zwiększonej aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) lub AIAT na poziomie co najmniej 5 x GGN lub jeśli wzrost aktywności AIAT lub AspAT przekraczający 3-krotność GGN wystąpi jednocześnie ze wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN. Po przerwaniu leczenia pasyreotydem chorych należy monitorować, aż do ustąpienia nieprawidłowości. Leczenia nie należy wznowiać, jeśli istnieje podejrzenie, że nieprawidłowa czynność wątroby ma związek z pasyreotydem.

Zdarzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego

W czasie stosowania pasyreotydu zgłaszano przypadki bradykardii. Zaleca się szczegółowe monitorowanie chorych 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 lub IV wg NYHA, ang.

New York Heart Association – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne), niestabilna dusznica bolesna, utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór w wywiadzie. Konieczne może być dostosowanie dawki takich produktów leczniczych jak: leki beta-adrenolityczne, blokery kanałów wapniowych lub produkty lecznicze stosowane w kontrolowaniu równowagi elektrolitowej.

Wykazano, że pasyreotyd wydłużał odstęp QT obserwowany w badaniu EKG w dwóch badaniach poświęconych temu zagadnieniu, z udziałem zdrowych ochotników i postacią leku przeznaczoną do podskórnego podawania. Istotność kliniczna wydłużenia odstępu QT nie jest znana.

W żadnym z badań klinicznych z pasyreotydem nie obserwowano przypadków częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

Należy zachować ostrożność oraz dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosując pasyreotyd u chorych narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT, takich jak chorzy z:

- ⊕ wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT;
- ⊕ niekontrolowanymi lub istotnymi chorobami serca, w tym niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą bolesną lub istotną klinicznie bradykardią;
- ⊕ chorzy przyjmujący antyarytmiczne produkty lecznicze lub inne substancje, o których wiadomo, że prowadzą do wydłużenia odstępu QT;
- ⊕ hipokaliemią i (lub) hipomagnezemią.

Należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Signifor®. Zaleca się sprawdzenie wpływu leku na odstęp QTc po 21 dniach od rozpoczęcia leczenia, a później według wskazań klinicznych. Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia muszą zostać skorygowane przed podaniem leku. Należy je okresowo monitorować w trakcie leczenia.

Hipokortyzolemia

U chorych leczonych produktem leczniczym Signifor® zmniejszenie wydzielania hormonu ACTH (hormon adrenokortykotropowy) może prowadzić do hipokortyzolemii. Tym samym, konieczne jest monitorowanie i poinformowanie chorych o oznakach i objawach

hipokortyzolemii (np. osłabienie, zmęczenie, brak łaknienia, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia, hiponatremia, hipoglikemia). W przypadku potwierdzonego wystąpienia hipokortyzolemii, konieczne może być zastosowanie tymczasowego leczenia zastępczego egzogennymi steroidami (glukokortykoidy) i (lub) zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym Signifor®. Szybkie zmniejszenie stężenia kortyzolu może wiązać się ze zmniejszeniem liczby białych krwinek.

Pęcherzyk żółciowy i zdarzenia związane

Kamicę żółciową uznaje się za działanie niepożądane związane z przewlekłym stosowaniem analogów somatostatyny. Była ona często zgłaszana podczas badań klinicznych z zastosowaniem pasyreotydu. Wskazane jest wykonanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego przed oraz w 6- i 12-miesięcznych odstępach w czasie leczenia. Obecność kamieni żółciowych u chorych leczonych produktem leczniczym Signifor® jest najczęściej bezobjawowa. Kamienie żółciowe dające objawy należy leczyć zgodnie z praktyką kliniczną.

Hormony wydzielane przez przysadkę mózgową

Ponieważ działanie farmakologiczne pasyreotydu naśladuje działanie somatostatyny, nie można wykluczyć zahamowania wydzielania hormonów przysadki mózgowej innych niż ACTH/kortyzol u chorych z chorobą Cushinga. Zaleca się monitorowanie czynności przysadki mózgowej (np. TSH/wolne T4) przed i w trakcie leczenia produktem leczniczym Signifor®.

Wpływ na płodność kobiet

Korzyści terapeutyczne ze zmniejszenia lub normalizacji stężenia kortyzolu w surowicy u kobiet z chorobą Cushinga mogą potencjalnie przywrócić płodność. Chore w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Signifor®.

Zaburzenia krzepnięcia

Chorzy z istotnym wydłużeniem czasu protrombinowego (PT, ang. *prothrombin time*) i czasu częściowej tromboplastyny (PTT, ang. *partial thromboplastin time*) lub chorzy otrzymujący leki przeciwkrzepliwne będące pochodnymi kumaryny lub pochodnymi heparyny zostali wykluczeni

z badań nad pasyreotydem, ponieważ bezpieczeństwo leczenia skojarzonego z tymi lekami przeciwkrzepliwymi nie zostało ustalone. Jeśli jednocześnie stosowanie leków przeciwkrzepliwych będących pochodnymi kumaryny lub heparyny i produktu leczniczego Signifor® podawanego domięśniowo jest nieuniknione, należy regularnie monitorować chorych pod kątem zmian w parametrach krzepnięcia (PT i PTT) oraz odpowiednio dostosować dawkę leków przeciwkrzepliwych.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na wzrost stężenia niezwiązanej postaci leku w krwiobiegu, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Signifor® u chorych z zaburzeniami czynności nerek stopnia ciężkiego bądź ze schyłkową niewydolnością nerek.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3.15.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa leku i.m.

Profil bezpieczeństwa pasyreotydu podawanego domięśniowo jest zgodny z profilem klasy analogów somatostatyny, poza większym nasileniem i częstością występowania hiperglikemii obserwowaną po domięśniowym podaniu pasyreotydu. Profil bezpieczeństwa pasyreotydu stosowanego domięśniowo był w dużym stopniu podobny we wskazaniach dotyczących akromegalii i choroby Cushinga.

W chorobie Cushinga oceny bezpieczeństwa postaci domięśniowej dokonano na podstawie danych od 150 chorych, którzy otrzymali pasyreotydyd w badaniu III fazy G2304¹⁷ (mediana czasu trwania ekspozycji: 57 tygodni). Chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grup otrzymujących dawkę początkową wynoszącą 10 mg lub 30 mg pasyreotydu, z możliwością stopniowego zwiększenia jej do dawki maksymalnej wynoszącej 40 mg co 28 dni.

¹⁷ Badanie *Lacroix 2018*, włączone do niniejszej analizy w ramach przeglądu systematycznego

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 1/10$) w badaniu III fazy G2304 były hiperglikemia, biegunka, kamica żółciowa i cukrzyca. Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych miały tendencję do zwiększania się przy większej dawce początkowej wynoszącej 30 mg, jednak obserwacja ta nie była spójna dla wszystkich działań niepożądanych.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Signifor®. Działaniom niepożądanym występującym bardzo często przypisano odpowiednie kody ICD-10. W każdej grupie częstości występowania działań niepożądanych przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 31.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Signifor®

	Signifor® i.m.	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność nadnerczy*	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia (R73) Cukrzyca (E14)	Bardzo często
	Cukrzyca typu 2 Zaburzenia tolerancji glukozy Zmniejszony apetyt	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Zawroty głowy	Często
Zaburzenia serca	Bradykardia zatokowa* Wydłużenie odstępu QT	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (K52.9) Nudności (R11) Ból brzucha (R10)*	Bardzo często
	Wzdęcia Wymioty	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Kamica żółciowa (K80)	Bardzo często
	Zapalenie pęcherzyka żółciowego* Cholestaza	Często

Signifor® i.m.		
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie Świąd	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia (R53)*	Bardzo często
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (T80.8)*	Często
Badania diagnostyczne	Wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej Wzrost aktywności AIAT Zwiększenie aktywności AspAT Zwiększenie aktywności GGT Wzrost stężenia glukozy we krwi Wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie aktywności lipazy	Często
	Wzrost aktywności amylazy Wydłużenie czasu protrombinowego	Niezbyt często

*grupy terminów: niewydolność nadnerczy obejmuje niewydolność nadnerczy i zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi; bradykardia zatokowa obejmuje bradykardię i bradykardię zatokową; ból brzucha obejmuje ból brzucha i ból w nadbrzuszu; reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują ból w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, siniaki w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, reakcję w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia; zapalenie pęcherzyka żółciowego w tym ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i przewlekłe zapalenie pęcherzyka żółciowego; uczucie zmęczenia w tym uczucie zmęczenia i osłabienie

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Signifor®*

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia metabolizmu glukozy

U chorych z chorobą Cushinga zwiększone stężenia glukozy w osoczu na czczo były najczęściej zgłaszanym odchyleniem w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 3. wg klasyfikacji CTC (14,7% chorych) w badaniu III fazy G2304; nie zgłoszono żadnego przypadku w 4. stopniu nasilenia. Zwiększenie średniego stężenia HbA1c było mniejsze u chorych z prawidłową glikemią w chwili wejścia do badania w porównaniu z chorymi przedcukrzycowymi i cukrzycowymi. Średnie stężenia glukozy w osoczu na czczo często zwiększały się w pierwszym miesiącu leczenia, a w kolejnych miesiącach obserwowano ich zmniejszenie i stabilizację. Zwiększenie stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA1c były zależne od dawki, a wartości te na ogół zmniejszały się po zakończeniu domięśniowego stosowania pasyreotydu, jednak pozostawały powyżej wartości wyjściowych. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią wyniosła 75,3% (wszystkie stopnie nasilenia) i 22,7% (3. stopień nasilenia wg klasyfikacji CTC). Działania niepożądane w postaci

hiperglikemii i cukrzycy były przyczyną zakończenia udziału w badaniu odpowiednio u 3 (2,0%) i 4 (2,7%) chorych.

Wzrost stężenia glukozy w osoczu na czczo i HbA1c obserwowany podczas leczenia pasyreotydem podawanym domięśniowo jest odwracalny po przerwaniu leczenia.

Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi u chorych leczonych produktem leczniczym Signifor®.

Zaburzenia żołądka i jelit

W trakcie leczenia produktem leczniczym Signifor® często zgłaszano zdarzenia ze strony żołądka i jelit. Zdarzenia te miały zwykle mały stopień nasilenia, nie wymagały interwencji oraz ustępowały w miarę postępu leczenia.

Stany w miejscu podania

W badaniach III fazy większość stanów w miejscu podania (np. ból w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia) miała nasilenie 1. lub 2. stopnia. Częstość występowania tych zdarzeń była największa w pierwszych 3 miesiącach leczenia.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu G2304 z chorobą Cushinga u 2 chorych zgłoszono wartość QTcF >480 ms. W żadnym z badań osiowych nie obserwowano wartości QTcF >500 ms.

Enzymy wątrobowe

Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano w czasie stosowania analogów somatostatyny. Obserwowano je również u osób zdrowych oraz u chorych przyjmujących pasyreotyd w badaniach klinicznych. Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych przebiegała w większości przypadków bezobjawowo, była słabo nasiloną oraz odwracalną w miarę kontynuowania leczenia. Obserwowano kilka przypadków jednoczesnego wzrostu aktywności ALAT powyżej 3 x GGN oraz wzrostu stężenia bilirubiny przekraczającego 2 x GGN po zastosowaniu postaci do podawania podskórnego, jednak nie u chorych leczonych pasyreotydem podawanym domięśniowo. Wszystkie obserwowane przypadki jednoczesnego wzrostu tych parametrów zostały wychwycone w ciągu dziesięciu dni od rozpoczęcia leczenia.

Zaburzenia te ustąpiły bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby powróciły do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia.

Zaleca się monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych u chorych przed i w czasie leczenia produktem leczniczym Signifor®, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Enzymy trzustki

U chorych przyjmujących pasyreotyd w badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy i amylazy. Zwiększenie aktywności było zazwyczaj słabo nasilone i odwracalne w miarę kontynuowania leczenia. Zapalenie trzustki może być potencjalnym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem analogów somatostatyny ze względu na związek z kamicą żółciową i ostrym zapaleniem trzustki.

3.15.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu wydanego przez FDA

W dokumencie FDA z 2019 r., w sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, przedstawiono informacje dotyczące przeciwwskazań oraz chorób, na które należy zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania produktu leczniczego Signifor®.

Wskazano, aby przy podawaniu produktu leczniczego chorym z hiperglikemią i cukrzycą, zachować szczególną ostrożność (monitorować stężenie glukozy okresowo podczas terapii, monitorować stężenia glukozy częściej w miesiącach następujących po rozpoczęciu lub przerwaniu leczenia produktem leczniczym Signifor® i po dostosowaniu dawki).

Monitorowanie stężenia glukozy we krwi należy wykonywać raz na tydzień przez pierwsze trzy miesiące po rozpoczęciu stosowania leku i przez pierwsze cztery do sześciu tygodni po zwiększeniu dawki. Pasyreotyd może powodować wzrost stężenia glukozy we krwi, który może być znaczący. Należy stosować leczenie przeciwcukrzycowe, jeśli zostało ono przepisane przez lekarza. Chorzy ze słabą kontrolą poziomu cukru we krwi, są obarczeni zwiększonym ryzykiem wystąpienia u nich ciężkiej hiperglikemii

W przypadku chorych z bradykardią i wydłużonym odstępem QT (a także u chorych z grup ryzyka), zalecane jest zachowanie ostrożności w stosowaniu produktu (wymagana jest ocena EKG oraz elektrolitów przed podaniem dawki i okresowo w trakcie leczenia). Jednoczesne

stosowanie produktu leczniczego Signifor® oraz leków stosowanych w leczeniu bradykardii należy monitorować. Może okazać się konieczne dostosowanie dawki leków o znanych właściwościach spowalniających częstość akcji serca (np. beta-blokery, blokery kanałów wapniowych) i dokonanie korekcji zaburzeń elektrolitowych podczas rozpoczynania lub w trakcie terapii. Produkt leczniczy Signifor® należy stosować ostrożnie u chorych, u których istnieje znaczące ryzyko wydłużenia odstępu QT, w przypadkach takich jak:

- ⊕ wrodzone wydłużenie odstępu QT;
- ⊕ niekontrolowana lub istotna choroba serca (w tym niedawny zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dławica piersiowa lub klinicznie istotna bradykardia);
- ⊕ przyjmowana terapia antyarytmiczna lub inne substancje, o których wiadomo, że prowadzą do wydłużenia odstępu QT;
- ⊕ hipokaliemia i / lub hipomagnezemia.

Monitorowanie wpływu na odstęp QT w momencie maksymalnego stężenia leku (21 dni po wstrzyknięciu) należy uzyskać w przypadku chorych z grupy ryzyka. Hipokaliemia lub hipomagnezemia muszą być skorygowane przed rozpoczęciem stosowania terapii i powinny być okresowo monitorowane podczas leczenia.

Przed podaniem oraz w trakcie terapii produktem leczniczym Signifor® konieczna jest ocena stężeń enzymów wątrobowych. Ocena czynności wątroby zalecana jest po pierwszych 2 do 3 tygodni, a następnie co miesiąc przez 3 miesiące. Chorzy, u których rozwinię się zwiększona aktywność aminotransferaz, powinni być monitorowani do czasu powrotu ich wartości do poziomu sprzed leczenia.

U chorych z kamicą żółciową, wskazane jest monitorowanie okresowe.

W przypadku chorych z niedoborem hormonów przysadki (np. funkcje tarczycy, nadnerczy, gonad), konieczne jest zastosowanie monitorowania okresowego oraz, w razie potrzeby, leczenia, jeżeli jest to wskazane klinicznie. Chorzy powinni być monitorowani i pouczani o objawach niewydolności nadnerczy podczas leczenia. Jeśli podejrzewa się niewydolność nadnerczy, należy ją potwierdzić i leczyć zgodnie z obowiązującymi standardami za pomocą egzogennych glikokortykosteroidów.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Signifor® występują u $\geq 20\%$ chorych. Zaliczyć do nich można: biegunkę, kamicę żółciową, hiperglikemię oraz cukrzycę.

W dokumencie zwrócono także uwagę na jednoczesne podawanie niektórych leków wraz z produktem leczniczym Signifor®. Równoczesne stosowanie cyklosporyny może zmniejszać jej względną biodostępność, dlatego konieczne może być dostosowanie dawki cyklosporyny w celu utrzymania stężeń terapeutycznych. Z kolei jednoczesne podawanie produktu Signifor® i bromokryptyny może zwiększać jej stężenie we krwi. W takim przypadku, konieczne może być zmniejszenie dawki bromokryptyny.

3.15.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do marca 2019¹⁸.

Tabela 32.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Signifor®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	7
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	15
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	5
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	18
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	89
Zaburzenia psychiczne	6
Zaburzenia układu nerwowego	23
Zaburzenia w obrębie oka	13
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	15

¹⁸ na stronie internetowej ADRReports nie przedstawiono informacji czy zdarzenia te dotyczyły leku podawanego s.c., czy i.m.

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia naczyniowe	10
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2
Zaburzenia żołądka i jelit	64
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	17
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	11
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	14
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	11
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	68
Badania diagnostyczne	71
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	29
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu	3

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądka i jelit.

3.15.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pasyreotydu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych PAS

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	113
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	66
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	41
Zaburzenia układu immunologicznego	7
Zaburzenia endokrynologiczne	74
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	493
Zaburzenia psychiczne	49
Zaburzenia układu nerwowego	183
Zaburzenia w obrębie oka	38
Zaburzenia ucha i błędnika	5
Zaburzenia serca	69
Zaburzenia naczyniowe	64
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	58
Zaburzenia żołądka i jelit	379
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	79
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	72
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	96
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	61
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	5
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	15
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	7
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	363
Badania diagnostyczne	335
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	185
Procedury medyczne i chirurgiczne	6
Kwestie związane z produktem	15

U chorych leczonych pasyreotydem najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: **zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne** oraz **urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach**.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ brak grupy kontrolnej w badaniu *Lacroix 2018* uniemożliwiający wykonanie zarówno porównania bezpośredniego, jak i pośredniego (poprzez wspólną grupę referencyjną);
- ⊕ brak opisu metody zaślepienia w badaniu *Lacroix 2018* (opis ograniczono wyłącznie do wskazania kto był zaślepiony);
- ⊕ wykluczenie z badania chorych z mUCF>5xGGN:
 - ⊕ brak informacji o skuteczności pasyreotydu w leczeniu tej grupy chorych (założone kryteria wykluczania);
- ⊕ część wyników w analizie przedstawiona jako wyniki *post-hoc*;
- ⊕ ograniczona liczba chorych powyżej 65 r.ż uczestnicząca w badaniu *Lacroix 2018*;
- ⊕ ryzyko przeszacowania oznaczeń stężeń IGD-1 ze względu na brak spełnienia aktualnych standardów WHO dotyczących kalibracji aparatu stosowanego do wykonania pomiaru IGF-1 (Immulite® 2000);
- ⊕ wnioskowanie na temat porównania interwencji badanej względem ketokonazolu i kabergoliny obarczone wysokim ryzykiem niepewności ze względu na fakt, iż zostało przeprowadzone wyłącznie poprzez jakościowe zestawienie wyników. Zestawienie to pomimo uwzględnienia najlepszych aktualnie dostępnych dowodów naukowych zostało opracowane na podstawie badania randomizowanego (PAS) oraz badań obserwacyjnych dla komparatorów i ma charakter wyłącznie jakościowy;
- ⊕ okresy obserwacji w badaniach dla ketokonazolu zostały przedstawione jako średnie/mediany a część chorych była poddana tej terapii znacznie dłużej, przez co wnioskowanie może być obarczone znacznym ryzykiem przeszacowania wielkości efektu zdrowotnego uzyskanego w tej grupie osób;
- ⊕ istnienie rozbieżności w zakresie charakterystyk demograficznych populacji chorych uczestniczących w badaniu dla PAS względem uczestników badań dla komparatorów;

- ⊕ znaczące ryzyko przeszacowania wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie w badaniach dotyczących komparatorów wynikające z różnic w sposobie raportowania danych w badaniu dla PAS względem badań dla komparatorów;
- ⊕ istotne ryzyko niedoszacowania częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla kabergoliny wynikające ze znacznie mniej rygorystycznych procedur raportowania w badaniach obserwacyjnych względem badań eksperymentalnych.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pasyreotydu w postaci iniekcji domięśniowej, stosowanego raz na 4 tygodnie. Sposób dawkowania był zgodny z zalecanym w *ChPL Signifor®*.

Chorzy w badaniu *Lacroix 2018* byli randomizowani do dwóch grup różniących się dawką leku, tj. do grupy chorych poddanych terapii PAS 10 mg oraz tych, którzy otrzymywali PAS w dawce 30 mg. Istotnym jest, iż dawkę PAS zwiększano (z 10 do 30 mg lub z 30 do 40 mg) w miesiącu 4., jeżeli stężenie mUFC wynosiło $>1,5 \times$ GGN, lub w miesiącu 7., 9. albo 12. (aż do maksymalnej dawki 40 mg) w przypadku kiedy stężenie mUFC wynosiło $>1,0 \times$ GGN, jeżeli nie wystąpiły żadne problemy związane z tolerancją leku.

Badanie *Lacroix 2018* nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic między analizowanymi dawkami PAS, z tego powodu w niniejszej analizie zestawiono jedynie wyniki dla obu analizowanych dawek leku, nie obliczając różnic między grupami. Wyniki uzupełniono o dane z *ChPL Signifor®* oraz z publikacji *EMA 2017*, w której zamieszczono także wyniki dla otwartego etapu przedłużonego badania.

Ze względu na brak możliwości bezpośredniego, jak i pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa PAS względem komparatorów przeprowadzono jakościową analizę wyników badań zestawiając odpowiednie dane w tabelach. Zestawienia te opracowano dla porównania PAS względem ketokonazolu i kabergoliny. W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano odpowiednich badań dla metyraponu.

Ocena skuteczności

W ramach analizy skuteczności dokonano oceny jakości życia, stężenia mUFC, ACTH i kortyzolu, objawów klinicznych choroby Cushinga oraz objętości guza przysadki.

Wyniki analizy wskazują na wysoką skuteczność leku. Wykazano, że bez względu na zastosowaną dawkę leku jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza CushingQoL uległa znamiennej statystycznie poprawie w czasie 7 i 12 miesięcy względem wartości początkowych. Ponadto u około jednej trzeciej chorych w obydwu grupach stosujących PAS uzyskana poprawa była również istotna klinicznie.

W badaniu *Lacroix 2018* pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena całkowitej odpowiedzi na leczenie definiowanej jako częstość występowania stężenia mUFC \leq GGN w 7. miesiącu badania. Założona dolna granica 95% CI dla odsetka odpowiedzi na leczenie w każdej z grup wyniosła powyżej 15%, w związku z czym osiągnięto założony cel badania (w grupie PAS 10 mg całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 41,9% chorych a w grupie PAS 30 mg – 40,8%). Analiza przeprowadzona w podgrupach wykazała, że odsetek chorych, u których odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie jest porównywalna w przypadku większości podgrup.

Analiza odsetków chorych, u których odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie w 12. miesiącu badania wykazała, że stwierdzono ją odpowiednio u 35,1% chorych z grupy PAS 10 mg i 25,0% chorych z grupy PAS 30 mg.

Spośród chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie w 7. miesiącu badania, w 12. miesiącu stężenie mUFC \leq GGN odnotowano u 64,5% chorych stosujących PAS w dawce 10 mg i 48,4% chorych z grupy PAS 30 mg.

Częściową odpowiedź na leczenie definiowaną jako mUFC $>$ GGN i co najmniej 50% zmniejszenie stężenia mUFC względem wartości początkowych w 7. miesiącu badania odnotowano u 5,4% chorych z grupy PAS 10 mg i 13,2% chorych z grupy PAS 30 mg a w miesiącu 12 - odpowiednio u 10,8% chorych z grupy PAS 10 mg i 17,1% chorych z grupy PAS 30 mg.

Całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie obserwowano także w etapie przedłużonym badania, aż do 24. miesiąca.

Wykazano, że chorzy poddani terapii KAB przez okres 6 miesięcy w zależności od analizowanego badania uzyskiwali całkowitą odpowiedź na leczenie porównywalnie często (ok. 37%) lub rzadziej (25%) niż chorzy poddani terapii PAS przez 7 miesięcy (ok. 40%).

Zestawienie wyników dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy wykazało wyższe odsetki chorych ze stwierdzoną całkowitą odpowiedzią na leczenie wśród poddanych terapii KAB (ok. 40-50% w zależności od analizowanego badania¹⁹) w porównaniu do tych leczonych PAS (od 25% do ok. 35%). Podobne wyniki uzyskano w czasie 24 miesięcy, tj. ok. 23% chorych uzyskało całkowitą odpowiedź podczas terapii PAS, podczas gdy wśród chorych leczonych KAB uzyskano ją u 40% chorych. Należy jednak podkreślić, że wyniki uzyskane dla KAB dotyczą grup badanych o niskich liczebnościach co wpływa na ograniczoną wiarygodność tych danych.

Wyniki dla ketokonazolu możliwe były do przedstawienia wyłącznie dla dłuższego okresu obserwacji, tj. 24 miesięcy, przy czym należy podkreślić, że okresy obserwacji w badaniach dla ketokonazolu zostały przedstawione jako średnie/mediany a część chorych była poddana tej terapii znacznie dłużej, przez co wnioskowanie może być obarczone znacznym ryzykiem przeszacowania wielkości efektu zdrowotnego uzyskanego w tej grupie osób.

W badaniach dla ketokonazolu całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u ok. 49% do ok. 93% chorych, przy czym spośród 3 analizowanych badań najwyższą wiarygodnością cechuje się badanie *Castinetti 2014*, w którym odsetek ten wyniósł 49,4% chorych w porównaniu do ok. 23% chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź podczas terapii PAS. Wyniki uzyskane z pozostałych 2 badań dotyczą grup o niskich liczebnościach, w związku z czym należy je traktować jako dane o ograniczonej wiarygodności.

W badaniach dla KAB i KET przedstawiono również odsetki chorych, u których stwierdzono $\geq 50\%$ redukcję stężenia UFC bez jego normalizacji (częściowa odpowiedź na leczenie). W czasie 12 miesięcy częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie u chorych poddanych terapii PAS była wyższa niż u chorych leczonych KAB (odpowiednio ok. 11-17% vs 7,5%). Z kolei w czasie 24 miesięcy odsetek chorych z częściową odpowiedzią na leczenie był wyższy u chorych poddanych terapii KET (odpowiednio ok. 6% vs ok. 23%).

Istotnym jest również fakt, iż w badaniu *Lacorix 2018* chorzy, którzy zaprzestali udziału w badaniu byli określani jako chorzy bez odpowiedzi na leczenie w danych punkcie czasowym,

¹⁹ wynik wynoszący 50% wykazany w badaniu *Pivonello 2009* należy traktować z ostrożnością ze względu na fakt, iż mógł być spowodowany bardzo małą liczebnością grupy (N=20)

następującym po zaprzestaniu przez nich udziału w badaniu. Z kolei w badaniach dotyczących komparatorów wyniki raportowano dla każdego chorego jako ostatni dostępny wynik. Zestawienie tych wyników może prowadzić do mylnych, niekorzystnych dla interwencji badanej wniosków. Dodatkowo niekorzystny wpływ na analizę wyników ma niewątpliwie fakt, iż w badaniach dla komparatorów okresy obserwacji są przedstawione w postaci median/średnich, co oznacza, że każdy chory mógł być oceniany w innym punkcie czasu a nie tak jak w badaniu *Lacroix 2018*, w konkretnym czasie określonym protokołem badania.

Analiza odsetków chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie wskazuje, że wydaje się być zasadnym wnioskowanie o porównywalnych wynikach uzyskanych przez chorych leczonych PAS oraz KAB w czasie 12 miesięcy, przy czym należy podkreślić, że wyniki dla PAS przedstawiono w podgrupach chorych z i bez odpowiedzi na leczenie uzyskanej w 7. miesiącu terapii a wynik dla KAB został przedstawiony dla chorych ogółem.

Analiza zmian stężenia mUFC dla PAS wykazała, iż jego mediana uległa redukcji już w czasie 1 miesiąca stosowania terapii a wartości stężeń utrzymywały się na poziomie niższym niż na początku badania aż do 12 miesiąca. Zgodnie z danymi z etapu przedłużonego badania redukcja ta utrzymywała się również w tym okresie. Istotne jest, iż redukcję stężenia mUFC w 12. miesiącu względem wartości z początku badania obserwowano niezależnie od odnotowanych zmian objętości guza.

W czasie 7. i 12. miesięcy obserwowano również redukcję stężenia ACTH w osoczu w obydwu grupach chorych. W czasie 12 miesięcy badania mediana redukcji stężenia ACTH wynosiła 22,5% w grupie PAS 10 mg i 17,4% w grupie PAS 30 mg. Z kolei analiza dotycząca częstości występowania wartości stężenia nocnego kortyzolu w ślinie w zakresie normy wskazuje na wzrost odsetków w stosunku do wartości początkowych (dla oceny w 7. i w 12. mies. badania odsetki te wzrosły odpowiednio z 13,2% do 30,2% i 25,0% w grupie chorych PAS 10 mg oraz z 4,3% do 15% i 20,8% w grupie PAS 30 mg).

Wyniki dotyczące oceny stężenia nocnego kortyzolu w ślinie oraz stężenia kortyzolu w osoczu wskazują, iż pod wpływem zastosowanej terapii (w obydwu grupach) odnotowano ich redukcję w czasie 7 miesięcy. W przypadku pomiaru stężenia nocnego kortyzolu w ślinie redukcję odnotowano również w czasie 12 miesięcy i wyniosła ona 30,7% w grupie PAS 10 mg i 23,7% w grupie PAS 30 mg (mediana). W grupie chorych stosujących PAS 10 mg w czasie 12 miesięcy stwierdzono redukcję stężenia kortyzolu w osoczu względem wartości początkowych

wynoszącą 9,2% (mediana), natomiast w grupie PAS 30 mg odnotowano wzrost stężenia wynoszący 0,1% (mediana).

U większości chorych stwierdzono poprawę lub brak zmian w odniesieniu do obserwowanych objawów choroby Cushinga w czasie 7 i 12 miesięcy. Oceny dokonano w stosunku takich objawów jak zaczerwienienie twarzy, hirsutyzm, rozstępny, siniaczenie, występowanie poduszczek tłuszczowych nad obojczykami oraz grzbietowych poduszczek tłuszczowych, jak również siły mięśniowej.

Wykazano skuteczność PAS w zakresie poprawy parametrów oceniających objawy kliniczne choroby Cushinga w 7. miesiącu badania, wśród których wskazać należy takie parametry jak skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, masa ciała, obwód w pasie, BMI, całkowity skład ciała, stężenie cholesterolu ogółem, frakcje LDL oraz HDL (średnie stężenie HDL w grupie PAS 30 mg pozostało bez zmian), a także stężenie trójglicerydów (jedynie w grupie PAS 10 mg średnie stężenie trójglicerydów pozostało bez zmian). Poprawa ta w większości przypadków utrzymywała się aż do 12. miesiąca badania. Na podstawie 95% CI określono, iż większość obserwowanych zmian była istotna statystycznie. Dane pochodzące z EMA 2017 wskazują, iż korzystny efekt terapeutyczny w zakresie poprawy objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby Cushinga obserwowana podczas 12-miesięcznego etapu podstawowego badania utrzymywała się długoterminowo (także w etapie przedłużonym badania).

Zgodnie z danymi przedstawionymi w analizowanym badaniu, niektóre z rozpatrywanych zmian mogą mieć znaczenie również kliniczne, ponieważ redukcja ciśnienia rozkurczowego i skurczowego o 2-5 mm Hg może przekładać się na obniżenie ryzyka wystąpienia udaru o 12-13%, natomiast nawet niewielka utrata masy ciała (5-10%) wiąże się ze znaczącą poprawą w stosunku do ryzyka sercowo-naczyniowego, co wykazano w badaniach przeprowadzonych z udziałem chorych na cukrzycę typu 2.

Analiza dotycząca pomiarów objętości guza wykazała, że w czasie 12 miesięcy wykazano w grupach PAS 10 mg i PAS 30 mg jego redukcję o co najmniej 20% (odpowiednio u 42,9% i 47,4% chorych). Zmianę objętości guza o mniej niż 20% stwierdzono u 48,6% i 42,1% chorych a wzrost objętości guza o co najmniej 20% odpowiednio u 8,6% i 10,5% chorych.

Na podstawie danych z EMA 2017 wykazano, że objętość guza przysadki uległa dalszej redukcji w etapie przedłużonym badania – ogółem o 23,3% w 18. miesiącu oraz o 25,2% w 24. miesiącu badania.

Ocena bezpieczeństwa

Główna część oceny bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie badania *Lacroix 2018*.

Ocenię poddano częstość występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) związanych z badanym lekiem oraz o podejrzanym związku z badanym lekiem, zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz parametry laboratoryjne i stosowanie leków przeciwcukrzycowych.

Analiza częstości występowania zgonów wykazała wystąpienie 2 przypadków zgonów, które odnotowano z powodu zakrzepicy tętnicy płucnej oraz niewydolności sercowo-oddechowej w grupie PAS 30 mg, przy czym istotnym jest, iż żaden z nich nie był związany ze stosowaniem PAS.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) związanych z badanym lekiem oceniano łącznie dla wszystkich chorych (PAS 10 mg i PAS 30 mg). Najczęściej (u 7,3% chorych) w czasie 12 miesięcy odnotowano reakcje związane z potencjalnym ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznej/ immunogeniczności.

Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem odnotowano w czasie 12 miesięcy u 10,8% chorych z grupy PAS 10 mg i u 5,3% chorych z grupy PAS 30 mg.

W obu grupach chorych stosujących PAS, w czasie 12 miesięcy odnotowano łącznie 93,3% zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem. Wśród nich zaobserwowano hiperglikemię (46,7%), biegunkę (32,0%), kamicę żółciową (31,3%), cukrzycę (20,7%), nudności (14,7%), ból brzucha (11,3%) i zmęczenie (10,0%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 28,4% chorych z grupy PAS 10 mg oraz u 22,4% chorych z grupy PAS 30 mg. Najczęściej obserwowano kamicę żółciową – po ok. 3% chorych w każdej z grup oraz zespół Cushinga zależny od przysadki – łącznie u 2,0% chorych stosujących PAS.

Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u 98,6% chorych z grupy PAS 10 mg oraz u wszystkich chorych z grupy PAS 30 mg. Najczęściej obserwowano hiperglikemię, biegunkę, kamicę żółciową, cukrzycę i nudności. Większość spośród obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała łagodny stopień nasilenia (stopień 1.-2.). Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym o 3.-4. stopniu nasilenia była cukrzyca.

Istotnym jest, iż poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby Cushinga obserwowana podczas 12-miesięcznego etapu podstawowego badania (np. skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, masa ciała, BMI, obwód talii i stężenie cholesterolu całkowitego) utrzymywała się długoterminowo (także w etapie przedłużonym badania) i jest istotna klinicznie, gdyż wiąże się ze znaczącą poprawą w stosunku ryzyka sercowo-naczyniowego, co wykazano w badaniach przeprowadzonych wśród chorych na cukrzycę typu 2.

Dane zaprezentowane dla kabergoliny, pochodzące z badania retrospektywnego *Ferriere 2017* wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie 7 miesięcy (mediana; zakres od 1 do 105 mies.) wynosiła ok. 30%. Analiza poszczególnych zaburzeń wykazała wyższą częstość występowania zawrotów głowy oraz astenii u chorych poddanych terapii KAB w porównaniu do chorych leczonych PAS oraz wyższą częstość raportowania nudności i bólu brzucha u chorych poddanych terapii PAS. Uzyskane wyniki nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznego wniosku w odniesieniu do porównania profili bezpieczeństwa pasyreotydu względem kabergoliny. Wnioskowanie jest ponadto obarczone wysokim ryzykiem niepewności wynikającym z faktu przeprowadzenia jedynie analizy jakościowej wyników.

Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią wystąpiły ogółem u 71,6% chorych stosujących PAS 10 mg i 81,6% chorych z grupy PAS 30 mg. Jak wskazano w publikacji *EMA 2017*, w czasie pierwszych czterech miesięcy leczenia, można było zauważyć tendencję do nieznacznie większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z hiperglikemią u chorych stosujących wyższe dawki PAS.

Zdarzenia niepożądane związane z wreczkiem żółciowym lub żółcią odnotowano w grupie PAS 10 mg i PAS 30 mg odpowiednio u 24,3% i 44,7%, natomiast zdarzenia niepożądane związane z wątrobą odpowiednio u 20,3% i 19,7% chorych. U żadnego z chorych w obu grupach nie odnotowano żółtaczk i innych objawów nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby.

Nowo powstałe wydłużenie odstępu QTcF >480 ms odnotowano u 2 (2,6%) chorych z grupy PAS 30 mg. Zdarzenia te były sporadyczne i zostały rozwiązywane bez konieczności przerwania leczenia. U żadnego chorego, u którego odnotowano wydłużenie odstępu QTcF >480 ms nie występowała arytmia lub objawy kliniczne związane z epizodami wydłużenia odstępu QTcF.

W badaniu odnotowano zmiany dot. parametrów związanych ze stężeniem HbA1c, czy IGF SDS. Jak wskazali autorzy badania *Lacroix 2018*, średnie stężenia glukozy na czczo oraz HbA1c wzrosły niedługo po rozpoczęciu terapii PAS (w czasie 1-2 miesięcy). Według dokumentu *EMA 2017*, ogółem u chorych z cukrzycą na początku badania (N=60 chorych) stężenie glukozy na czczo zwiększyło się o 29% w 12. miesiącu badania w porównaniu do wartości początkowych i o 54% u chorych ze stanem przedcukrzycowym (N=23 chorych). U chorych z prawidłowym stężeniem glukozy na początku badania (N=65 chorych) stężenie glukozy na czczo wzrosło o 39% w 12. miesiącu w porównaniu do wartości z początku badania.

W 12. miesiącu badania 58,3% chorych z grupy PAS 10 mg oraz 60,4% chorych z grupy PAS 30 mg uzyskało stężenie HbA1c <7,0% (docelowe stężenie HbA1c ustalone przez amerykańskie i europejskie towarzystwa zajmujące się terapią cukrzycy).

Wśród chorych z prawidłową tolerancją glukozy lub stanem przedcukrzycowym na początku badania odpowiednio u 22,9% i 75,0% chorych z grupy PAS 10 mg oraz 41,9% i 58,3% chorych z grupy PAS 30 mg odnotowano stężenie HbA1c wynoszące $\geq 6,5\%$ podczas ostatniego pomiaru w badaniu.

W czasie 12 miesięcy badania u części chorych z prawidłową tolerancją glukozy lub ze stanem przedcukrzycowym na początku badania odnotowano odpowiednio stan przedcukrzycowy i/lub cukrzycę.

Jak wskazali autorzy badania *Lacroix 2018*, u większości chorych stężenie IGF1 mieściło się w zakresie normy w 12. miesiącu badania i nie zgłaszano żadnych objawów klinicznych związanych z tym parametrem.

Na końcu badania *Lacroix 2018*, w 12. miesiącu, ogółem u chorych z grupy PAS 10 mg średnie stężenie HbA1c wynosiło 6,9% (SD: 1,4), natomiast w grupie PAS 30 mg wynosiło 7,0% (SD: 1,4).

Jak wskazali autorzy badania *Lacroix 2018*, redukcję średniego stężenia IGF1 obserwowano już w czasie 1. i 3. miesiąca od rozpoczęcia stosowania PAS (przed zwiększeniem dawki leku; zmiana ta była wyższa w grupie PAS 30 mg niż PAS 10 mg). Stężenie to ustabilizowało się w 7. miesiącu (3 miesiące od dozwolonego zwiększenia dawki leku). Do 7. miesiąca badania stężenie to było podobne w obu grupach i utrzymywało się aż do miesiąca 12.

W 12. miesiącu badania *Lacroix 2018*, wśród chorych z prawidłową tolerancją glukozy lub stanem przedcukrzycowym na początku badania, 38,3% chorych z grupy PAS 10 mg i 51,2% chorych z grupy PAS 30 mg stosowało leki przeciwcukrzycowe podczas ostatniej oceny w badaniu. Spośród chorych nie stosujących tych leków na początku badania, podczas ostatniej oceny w badaniu zażyło je 72,7% chorych z grupy PAS 10 mg i wszyscy chorzy z grupy PAS 30 mg.

Co najmniej 1 dodatkowy lek przeciwcukrzycowy podczas ostatniej oceny przeprowadzonej w 12. miesiącu badania zastosowało 56,3% chorych z grupy PAS 10 mg i 52,6% chorych z grupy PAS 30 mg spośród chorych stosujących leki przeciwcukrzycowe na początku badania.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych zawartych w ChPL Signifor®, dokumencie EMA 2017, dokumencie wydanym przez FDA w 2019 roku oraz danych pochodzących z bazy ADRReports i WHO UMC.

Wykazano, iż profil bezpieczeństwa pasyreotydu podawanego domięśniowo jest zgodny z profilem klasy analogów somatostatyny, poza większym nasileniem i częstością występowania hiperglikemii obserwowaną po domięśniowym podaniu pasyreotydu. Profil bezpieczeństwa pasyreotydu stosowanego domięśniowo był w dużym stopniu podobny we wskazaniach dotyczących akromegalii i choroby Cushinga. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wskazanymi w ChPLP Signifor® były hiperglikemia, biegunka, kamica żółciowa i cukrzyca. Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych miały tendencję do zwiększania się przy większej dawce początkowej wynoszącej 30 mg, jednak obserwacja ta nie była spójna dla wszystkich działań niepożądanych.

We wszystkich analizowanych dokumentach wskazywano na zbliżone ryzyka związane z zastosowaniem pasyreotydu. Wymieniono m.in. ryzyko dotyczące występowania zmian stężenia glukozy we krwi (głównie hiperglikemii), zwiększonej aktywności enzymów

wątrobowych, wystąpienia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego (głównie bradykardii, wydłużenia odstępu QT), hipokortyzolemii, kamicy żółciowej i zdarzeń związanych z pęcherzykiem żółciowym oraz zaburzeń wynikających z niedoboru hormonów przysadki.

Zgodnie z danymi pochodzącymi ze zgromadzonych źródeł najczęściej w trakcie terapii PAS odnotowywano przypadki zdarzeń z kategorii zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądka i jelit.

WNIOSKI KOŃCOWE

Pasyreotyd podawany w postaci iniekcji domięśniowych jest lekiem skutecznym w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania pasyreotydu i.m. w populacji docelowej i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że jego profil bezpieczeństwa jest akceptowalny a stosunek korzyści do ryzyka – za korzystny.

Wnioski z jakościowego porównania analizowanej interwencji względem kabergoliny i ketokonazolu są niejednoznaczne i obarczone stosunkowo wysokim ryzykiem niepewności. Istotnym jest natomiast podkreślenie, że populację docelową stanowią osoby z chorobą rzadką, u których dostępne aktualnie opcje terapeutyczne i dostęp do leczenia są ograniczone.

Na podstawie zgromadzonych informacji wydaje się być zasadne objęcie finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej interwencji, zwłaszcza w aktualnej sytuacji, w której chorzy zostali pozbawieni dostępu do refundowanej w analizowanym wskazaniu technologii lekowej.

6. Dyskusja

Zgromadzone w analizie wyniki świadczą o wysokiej skuteczności oraz korzystnym stosunku korzyści do ryzyka dla zastosowania pasyreotydu i.m. u dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem, stanowiących populację docelową dla analizowanej interwencji.

Wnioski z jakościowego zestawienia wyników PAS względem KAB i KET są niejednoznaczne i obarczone wysokim ryzykiem niepewności.

Z jednej strony należy zwrócić uwagę na ryzyko przeszacowania wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie, co wynika z różnicy w raportowaniu danych (w badaniu *Lacorix 2018* chorzy, którzy zaprzestali udziału w badaniu byli określani jako chorzy bez odpowiedzi na leczenie w danych punkcie czasowym, następującym po zaprzestaniu przez nich udziału w badaniu, podczas gdy w badaniach dla komparatorów wyniki raportowano dla każdego chorego jako ostatni dostępny wynik). Dodatkowo niekorzystny wpływ na analizę wyników ma niewątpliwie fakt, iż w badaniach dla komparatorów okresy obserwacji są przedstawione w postaci median/średnich, co oznacza, że każdy chory mógł być oceniany w innym punkcie czasu a nie tak jak w badaniu *Lacroix 2018*, w konkretnym czasie określonym protokołem badania.

Z drugiej strony należy wskazać na ryzyko niedoszacowania częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla kabergoliny, co wynika ze znacznie mniej rygorystycznych procedur raportowania w badaniach obserwacyjnych względem badań eksperymentalnych.

Główną część analizy przeprowadzono na podstawie wysokiej jakości badania randomizowanego *Lacroix 2018*, które zostało ocenione w skali Jadad na 4 z 5 możliwych do uzyskania punktów. Ocena jakości informacji przeprowadzona zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook w związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnieniem kodu randomizacji, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego z selekcją chorych do badania, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Badania dla komparatorów stanowiły badania obserwacyjne cechujące się stosunkowo dobrą jakością (każde z nich uzyskało ocenę w skali NICE wynoszącą co najmniej 6 punktów), jednocześnie należy podkreślić niską wartość merytoryczną jakościowego porównania PAS względem komparatorów.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona została na podstawie jakości badań. Jako że wyniki analizy oparte zostały na wysokiej jakości badaniu randomizowanym dotyczącym PAS i dobrej jakości badaniach dla komparatorów, wiarygodność wewnętrzną analizy uznano za stosunkowo wysoką w zakresie możliwości opracowania wniosków na temat skuteczności poszczególnych leków. Z kolei dla porównania ocenianych interwencji wiarygodność wewnętrzną oceniono jako średnią z uwagi na znaczną ograniczenia wynikające z samych badań włączonych do analizy. Ograniczeniem oceny wiarygodności wewnętrznej analizy jest

fakt braku dostępu do większej liczby wysokiej jakości doniesień, co wynika z faktu, iż choroba Cushinga jest rzadkim schorzeniem endokrynologicznym.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ nie było możliwości uwzględniania w raporcie danych innych niż pochodzących z randomizowanego badania klinicznego. Nie zidentyfikowano bowiem badań obserwacyjnych dotyczących terapii PAS i.m. przeprowadzonych w populacji docelowej. Z badania *Lacroix 2018* wykluczano chorych, u których stężenie mUFC wynosiło powyżej 5xGGN, co oznacza, że wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie PAS i.m. w stosunku do tak zdefiniowanej podgrupy chorych nie jest w pełni uzasadnione. Ze względu na fakt, iż z badania wykluczano chorych z niewydolnością nerek i niewydolnością wątroby nie ma możliwości odniesienia wyników również do tych podgrup chorych. Zgodnie z zapisami ChPL Signifor® nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz w przypadku chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugha). Pomimo omówionych powyżej ograniczeń należy uznać, iż populacja chorych, którzy uczestniczyli w badaniu *Lacroix 2018* jest zgodna ze zdefiniowaną jako populacja docelowa, co oznacza, że można ją uznać za reprezentatywną a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. Istotnym jest natomiast, iż zapisy Programu lekowego nie wykluczają wspomnianej powyżej podgrupy chorych.

W odniesieniu do jakościowego porównania PAS względem KAB i KET podkreślić należy, że nie było możliwe dokonanie tego porównania w inny sposób, co wynika z jednej strony z konstrukcji badania *Lacroix 2018* a z drugiej – z braku dostępności do wysokiej jakości badań randomizowanych dla wskazanych komparatorów. Badanie *Lacroix 2018* nie było bowiem zaprojektowane w celu porównania dawek, dlatego też nie było możliwe podjęcie próby wykonania porównania pośredniego.

Należy podkreślić, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest niskie. Wynika to z faktu, iż zidentyfikowano tylko jedno badanie będące w fazie rekrutacji chorych, którego termin zakończenia planowany jest na czerwiec 2023 roku. Nie odnaleziono natomiast żadnego badania zakończonego, nieopublikowanego, które z chwilą opublikowania mogłoby wpłynąć na zmianę wniosków niniejszego opracowania.

W ramach niniejszej analizy nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryteria populacji i interwencji. Istotnym jest jednak, że wnioski opracowane w ramach niniejszej analizy pokrywają się z danymi przedstawionymi w dokumencie *EMA 2017*.

Badanie *Lacroix 2018* dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu i.m. W ramach badania chorych spełniających kryteria włączenia do badania zrandomizowano do dwóch grup badanych, z których w jednej chorzy otrzymywali PAS 10 mg a w drugiej – PAS 30 mg. Włączenie do badania grupy kontrolnej w postaci placebo nie było możliwe ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia w czasie braku leczenia hiperkortyzolemii i wynikające z tego powikłania. Porównanie aktywnej interwencji z brakiem leczenia byłoby tym samym nieetyczne. Co więcej, w czasie kiedy rozpoczynano badanie nie we wszystkich krajach istniał złoty standard terapii choroby Cushinga, który mógłby stanowić komparator dla analizowanej interwencji. Z tego powodu nie było technicznej możliwości przeprowadzenia zarówno porównania bezpośredniego, jak i pośredniego z wybranym komparatorem.

Autorzy badania *Lacroix 2018* wskazali, że aparat stosowany do wykonania pomiaru IGF-1 zastosowany w badaniu (Immulite® 2000) nie spełniał aktualnego międzynarodowego standardu kalibracji WHO 02/254 a w literaturze wskazano, iż mogło to wpłynąć na przeszacowanie stężeń IGD-1 i dlatego wyniki te należy interpretować z ostrożnością. W badaniu wykazano jednak, że u większości chorych stężenie IGF1 mieściło się w zakresie normy w 12. miesiącu badania i nie zgłaszano żadnych objawów klinicznych związanych z tym parametrem, w związku z tym uzasadnione jest potraktowanie tego ograniczenia za niemające znaczącego wpływu na wnioskowanie.

Choroba Cushinga, w której hiperkortyzolemia jest czynnikiem mającym kluczowy wpływ na funkcjonowanie całego organizmu. Jej zdiagnozowanie jest związane z wystąpieniem tak szerokiego spektrum poważnych zaburzeń klinicznych jak otyłość, dyslipidemia, zespół metaboliczny, nadciśnienie, miopatia, hirsutyzm, osteoporoza a nawet zaburzenia umysłowe. Ich wystąpienie w istotny i negatywny sposób wpływa na obniżenie jakości życia chorych oraz upośledzenie ich codziennego funkcjonowania. Istotnym jest podkreślenie wysokich wskaźników śmiertelności w przypadku braku leczenia (szacuje się, że w czasie 5 lat umiera 50% chorych). Na jakość życia chorych stanowiących populację docelową wpływa również obecność chorób współistniejących, które pomimo wdrożenia terapii ukierunkowanej na leczenie podstawowego zaburzenia mogą się długotrwale utrzymywać. W obecnej sytuacji,

kiedy zaprzestano refundacji ketokonazolu, chorzy zostali pozbawieni dostępu do jedynej refundowanej opcji farmakoterapii w analizowanym wskazaniu a dostęp do leczenia w ogóle jest wyraźnie ograniczony do indywidualnego zakupu leków przez chorych, uczestnictwa w badaniu klinicznym bądź konieczności hospitalizacji. Nieleczona choroba Cushinga w istotny sposób zaburza całościowe funkcjonowanie osoby chorej, obniżając jakość życia i znacznie podnosząc ryzyko zgonu na skutek chorób wywołanych przewlekłą hiperkortyzolemią, w związku z czym należy podkreślić istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej i dążyć do jak najszybszego wprowadzenia do praktyki klinicznej skutecznej farmakoterapii w postaci pasyreotydu stosowanego domięśniowo co 4 tygodnie.

Uwzględniając wszystkie kwestie omówione w ramach analizy klinicznej należy uznać, że objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Signifor® jest zasadne i niezbędne w przypadku dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 34.

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
Study to Allow Access to Pasireotide for Patients Benefiting From Pasireotide Treatment in a Novartis-sponsored Study	NCT01794793	W trakcie rekrutacji	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne, 1R, otwarte	Aby umożliwić dalsze stosowanie pasyreotydu u chorych uczestniczącym w badaniu sponsorowanym przez Novartis, Oncology Clinical Development & Medical Affairs (CD & MA) i uzyskujących korzyści z leczenia na podstawie oceny badacza	Styczeń 2013	Czerwiec 2023

Data ostatniego wyszukiwania: 19.03.2019 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

7.2.1. Etap I

Tabela 35.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – etap I

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"Pituitary" OR "Pituitary ACTH" OR "Pituitary-Dependent" OR "Pituitary Dependent"	172 457	4 180	133 271
#2	"ACTH Hypersecretion" OR "Hypersecretion" OR "Cushing Disease" OR "Cushing Diseases" OR "Hypercortisolism" OR "Hypercortisolisms" OR "Hypercortisolism Disorder" OR "Hypercortisolism Disorders" OR "Cushing Syndrome"	21 789	712	15 135
#3	#1 AND #2	6 642	168	3 591
#4	"Cushing Disease" OR "Cushing's disease" OR "Cushings disease" OR "Inappropriate ACTH Secretion Syndrome" OR "Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion" OR "Adrenocorticotrophic Hormone, Inappropriate Secretion" OR "adrenocortical hyperplasia, acth induced" OR "corticotropin induced adrenocortical hyperplasia" OR "cushing syndrome, acth induced"	4 554	141	5 712
#5	#3 OR #4	8 432	228	8 015
#6	pasireotide OR "SOM-230" OR "SOM230" OR "SOM 230" OR Signifor	529	143	1 077
#7	#5 AND #6	175	41	308
#8	[embase]/lim	n/d	n/d	205

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 41, Cochrane Reviews: 0

^^zastosowano także deskryptor tn

Data wyszukiwania: 14.03.2019 r.

7.2.2. Etap II

Tabela 36.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"Pituitary" OR "Pituitary ACTH" OR "Pituitary-Dependent" OR "Pituitary Dependent"	172412	4182	133271
#2	"ACTH Hypersecretion" OR "Hypersecretion" OR "Cushing Disease" OR "Cushing Diseases" OR "Hypercortisolism" OR "Hypercortisolisms" OR "Hypercortisolism Disorder" OR "Hypercortisolism Disorders" OR "Cushing Syndrome"	21782	712	15135
#3	#1 AND #2	6639	168	3591
#4	"Cushing Disease" OR "Cushing's disease" OR "Cushings disease" OR "Inappropriate ACTH Secretion Syndrome" OR "Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion" OR "Adrenocorticotrophic Hormone, Inappropriate Secretion" OR "adrenocortical hyperplasia, acth induced" OR "corticotropin induced adrenocortical hyperplasia" OR "cushing syndrome, acth induced"	4553	141	5712
#5	#3 OR #4	8428	228	8015
#6	Methbipyranone OR Methopyrapone OR Metopirone OR Métopirone OR Metopiron OR corneto OR mepyrapone OR metapiron OR metapirone OR metapyrone OR methbipyrapone OR methopyrapone OR methopyrone OR methyrapone OR metopyrone OR metycor OR metyrapon OR "su 4885" OR "su4885" OR "su-4885" OR "su 8874" OR su8874 OR "su-8874"	4647	231	458
#7	cabergoline OR "FCE 21336" OR "FCE-21336" OR fce21336 OR Cabaser OR Cabaseril OR Dostinex OR actualene OR cabarsuss OR cabergolin OR cabergolina OR cabest OR sogilen OR sostilar	1653	286	2520
#8	"ketoconazole" OR "R-41400" OR "R 41400" OR "R41400" OR "R41,400"	8909	1029	9683
#9	#6 OR #7 OR #8	14984	1539	12578
#10	#5 AND #9	614	18	468
#11	[embase]/lim	n/d	n/d	266

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 13, cochrane reviews: 5

^^zastosowano także deskryptor tn

Data wyszukiwania: 14.03.2019 r.

7.2.3. Naturalny przebieg choroby (brak leczenia)

Tabela 37.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – naturalny przebieg choroby

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"Pituitary" OR "Pituitary ACTH" OR "Pituitary-Dependant" OR "Pituitary Dependant"	173 180	4 716	136 021
#2	"ACTH Hypersecretion" OR "Hypersecretion" OR "Cushing Disease" OR "Cushing Diseases" OR "Hypercortisolism" OR "Hypercortisolisms" OR "Hypercortisolism Disorder" OR "Hypercortisolism Disorders" OR "Cushing Syndrome"	21 923	922	15 672
#3	#1 AND #2	6 693	191	3 729
#4	"Cushing Disease" OR "Cushing's disease" OR "Cushings disease" OR "Inappropriate ACTH Secretion Syndrome" OR "Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion" OR "Adrenocorticotrophic Hormone, Inappropriate Secretion" OR "adrenocortical hyperplasia, acth induced" OR "corticotropin induced adrenocortical hyperplasia" OR "cushing syndrome, acth induced"	4 569	166	5 905
#5	#3 OR #4	8 466	260	8 290
#6	"natural course" OR "natural history" OR "disease course" OR untreated OR "no treatment" OR "disease spectrum" OR "spectrum of disease" OR "lack of treatment"	267 145	43 567	366 610
#7	#5 AND #6	200	31	246
	[embase]/lim	n/d	n/d	172

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 17, Cochrane Reviews: 12, Cochrane Protocols: 2
Data wyszukiwania: 14.03.2019 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 38.

Liczba publikacji wyszukiwanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia*	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Signifor OR pasireotide	189
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Signifor OR pasireotide	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Signifor OR pasireotide	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Signifor OR pasireotide	19
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	Signifor OR pasireotide	76
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Signifor OR pasireotide	42
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Signifor OR pasyreotyd	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 18.03.2019 r.

7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.4.1. Badanie dotyczące pasyreotydu

Lacroix 2018
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, losowo przydzielono chorych, w stosunku 1:1 za pomocą systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej do grupy otrzymującej PAS w dawce 10 mg lub PAS w dawce 30 mg. Randomizacja blokowa (wielkość bloku: cztery), stratyfikowana względem stężenia mUFC w badaniu przesiewowym (1,5 do <2,0 x GGN i 2,0 do 5,0 x GGN);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne²⁰;</p> <p>Opis metody zaślepienia: badacze, chorzy, personel badawczy oraz osoby oceniające wyniki zostały zaślepione względem przydziału chorych do grup i stosowanej dawki leku aż do zamknięcia bazy danych w 12. miesiącu badania (tj. po tym, jak wszyscy chorzy osiągnęli 12. miesiąc badania lub zostali wycofani z badania). Zespół zatrudniony przez sponsora badania został zaślepiony względem przydziału chorych do grup, aż do zamknięcia bazy danych w 7. miesiącu badania;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 46 (30,7%) spośród 150 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy otrzymującej PAS w dawce 10 mg utracono łącznie 24 (32,4%) spośród 74 chorych: 6 (8,1%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 9 (12,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (2,7%) z powodu odchyień od protokołu badania oraz 7 (9,5%) z powodu niezadowolających efektów terapeutycznych; • z grupy otrzymującej PAS w dawce 30 mg utracono łącznie 22 (28,9%) spośród 76 chorych: 7 (9,2%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (2,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (1,3%) z powodu odchyień od protokołu badania, 11 (14,5%) z powodu niezadowolających efektów terapeutycznych oraz 1 (1,3%) z powodu zgonu*; <p>Skala Jadad: 4/5 (brak opisu zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT, w oparciu o losowo przydzieloną dawkę leku; analizę bezpieczeństwa przeprowadzono względem pierwszej dawki podanej chorym, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i dla których dostępne były wyniki dot. oceny bezpieczeństwa po rozpoczęciu badania;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Novartis Pharma AG.;</p> <p>Liczba ośrodków: 57 (w 19 krajach);</p> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy, opcjonalnie chorzy mogli wziąć udział w otwartym etapie przedłużonym badania;</p> <p>Analiza statystyczna: dla pierwszorzędnego punktu końcowego założono hipotezę, iż odsetek odpowiedzi dla każdej z dawek będzie wynosić co najmniej 30%. Wielkość próby badanej o wielkości 74 chorych na grupę, miała zapewnić 88% moc testu dla dolnej granicy 95% przedziału ufności (dokładna metoda Clopper-Pearson) przekraczającej 15%. Jeżeli dolna granica 95% CI przekraczała 15%, wtedy grupa ta spełniała określony próg dla odsetka chorych osiągających pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Dla brakujących wartości stężeń mUFC w 7. miesiącu badania, imputowano wartości z ostatniego dostępnego pomiaru uzyskane między 4. a 7. mies. badania. Chorych, którzy zaprzestali udziału w badaniu przed 4. miesiącem badania uznawano za chorych nieodpowiadających na leczenie.</p> <p>Punkty końcowe oceniano z użyciem hierarchicznego podejścia, aby kontrolować błędy typu I na poziomie 5%. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy (stężenie mUFC \leq GGN bez wcześniejszego zwiększenia dawki) w</p>

²⁰ biorąc pod uwagę, iż zaślepienie był również osoby analizujące dane, badanie można uznać za potrójnie zaślepienie

Lacroix 2018

danej grupie porównano z wartością 15% tylko wtedy, gdy dolna granica 95% CI dla pierwszorzędnego punktu końcowego w danej grupie PAS przekroczyła 15%.

Dla drugorzędowych punktów końcowych zastosowano statystykę opisową;

Podejście do testowania hipotezy: n/d. Autorzy badania podają informację, że badanie to nie było zaprojektowane w celu wykrycia różnic w skuteczności, ani bezpieczeństwie pomiędzy obiema zastosowanymi dawkami.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- potwierdzona diagnoza przetrwałej, nawracającej CD lub choroby *de novo* (w przypadku chorych niebędących kandydatami do leczenia chirurgicznego);
- stężenie mUFC wynoszące 1,5-5,0 x GGN (mUFC obliczone na podstawie trzech 24-godzinnych próbek pobranych w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania);
- stężenie ACTH oznaczane rano w osoczu w zakresie normy lub większym niż norma;
- potwierdzone przysadkowe pochodzenie zespołu Cushinga, definiowane jako:
 - potwierdzona w rezonansie magnetycznym obecność gruczolaka przysadki o średnicy >6 mm, z pozytywnym wynikiem testu dynamicznego (np. test z zastosowaniem CRH lub wysokich dawek deksametazonu) lub;
 - gradient stężeń uzyskany podczas cewnikowania zatok skalistych dolnych (ang. *inferior petrosal sinus sampling*) wynoszący ≥ 3 po stymulacji CRH/desmopresyną lub ≥ 2 , stwierdzony na początku badania, w przypadku chorych z gruczolakiem przysadki o średnicy ≤ 6 mm lub;
 - histopatologicznie potwierdzona obecność gruczolaka wydzielającego adrenokortykotropinę (w przypadku chorych po uprzednim chirurgicznym leczeniu przysadki);
- potwierdzone wykluczenie choroby pseudo-Cushing'a;
- stan sprawności określony na podstawie skali sprawności Karnofsky'ego wynoszący co najmniej 60;
- zakończenie odpowiednich okresów wymywania w przypadku chorych po przebytej terapii z powodu choroby Cushinga.

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze leczenie pasyreotydem;
- leczenie mitotanem w okresie 6 miesięcy od rozpoczęcia badania;
- naświetlanie przysadki w czasie 10 lat od rozpoczęcia badania;
- chorzy, którzy byli wcześniej kandydatami do leczenia operacyjnego;
- ucisk skrzyżowania wzrokowego, powodujący jakąkolwiek wadę pola widzenia wymagającą interwencji chirurgicznej;
- źle kontrolowana cukrzyca za pomocą leków przeciwcukrzycowych (zdefiniowana jako stężenie hemoglobiny glikowanej $>8\%$);
- objawowa kamica żółciowa stwierdzona na początku badania;
- choroby wątroby, takie jak marskość wątroby, przewlekłe aktywne lub przetrwałe zapalenie wątroby lub chorzy ze stężeniem AlAT i/lub AspAT >2 x GGN lub stężeniem bilirubiny w surowicy $>1,5$ x GGN;
- czynniki ryzyka wystąpienia *torsades de pointes*, zastoinowej niewydolności serca, niestabilnej dławicy piersiowej, utrzymującego się częstoskurczu komorowego, migotania komór, zaawansowanego bloku serca lub stwierdzony w wywiadzie ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu 1 roku od rozpoczęcia badania.

Dane demograficzne

Parametr	PAS 10 mg	PAS 30 mg
Liczba chorych	74	76
Mężczyźni, n (%)	16 (21,6)	16 (21,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]	38,3 (12,5)	38,6 (13,0)
Czas od diagnozy, mediana (IQR) [miesiące]	22,3 (9,5; 53,7)	22,4 (5,0; 64,3)
Stężenie mUFC w badaniu przesiewowym, n (%)	1,5 do $<2,0$ x GGN	25 (33,8)
	2,0 do $5,0$ x GGN	49 (66,2)
	Mikrogruczolak	34 (45,9)
		34 (44,7)

Lacroix 2018			
Gruczołek przysadki**, n (%)	Makrogruczołek	20 (27,0)	29 (38,2)
	Brak widocznego gruczołka	17 (23,0)	12 (15,8)
Wartość mUFC x GGN na początku badania	Średnia (SD)	2,8 (1,5)	2,9 (2,0)
	Mediana (IQR)	2,5 (1,7; 3,8)	2,2 (1,6; 3,6)
Postać choroby Cushinga, n (%)	Przetrwiała lub nawracająca	59 (79,7)	64 (84,2)
	<i>De novo</i> ***	15 (20,3)	12 (15,8)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Leczenie chirurgiczne	59 (79,7)	64 (84,2)
	Farmakoterapia	32 (43,2)	30 (39,5)
Zakończona terapia, n (%)*	Miesiąc 4.	65 (87,8)	69 (90,8)
	Miesiąc 7.	54 (73,0)	62 (81,6)
	Miesiąc 12.	50 (67,6)	54 (71,1)
Chorzy, u których zmieniono dawkę leku, n (%)	Zwiększenie dawki (do 12 miesiąca)	48 (64,9)	51 (67,1)
	Redukcja dawki	17 (23,0)	24 (31,6)
INTERWENCJA			
<p>Po 30 dniach okresu przesiewowego i okresu wymywania leków wcześniej stosowanych w celu terapii CD (okresy wymywania dla poszczególnych leków wynosiły: dla inhibitorów steroidogenezy (ketokonazol, metyrapon) – 1 tydzień, dla agonistów dopaminy (bromokryptyna, kabergolina), agonistów PPARγ (rozyglitazon, pioglitazon), mifeprystonu – 4 tyg., dla długodziałającego oktreotydu, lanreotydu o przedłużonym uwalnianiu, lanreotydu w postaci Autogel® – 14 tyg., a dla oktreotydu o natychmiastowym uwalnianiu – 1 tydzień), chorzy otrzymywali przydzieloną dawkę PAS:</p> <p>Interwencja badana:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ PAS domięśniowo w dawce 10 mg, co 28 dni, przez okres 12 miesięcy, podawany przez personel badawczy. <p>Interwencja kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ PAS domięśniowo w dawce 30 mg, co 28 dni, przez okres 12 miesięcy, podawany przez personel badawczy. <p>Dawkę PAS zwiększano (z 10 do 30 mg lub z 30 do 40 mg) w miesiącu 4., jeżeli stężenie mUFC wynosiło >1,5 x GGN, lub w miesiącu 7., 9. albo 12. (aż do maksymalnej dawki 40 mg) w przypadku kiedy stężenie mUFC wynosiło >1,0 x GGN, jeżeli nie wystąpiły żadne problemy związane z tolerancją leku.</p> <p>Dozwolona była pojedyncza redukcja dawki PAS, w czasie pierwszych 7 miesięcy badania, ze względu na kwestie związane z tolerancją leku. Po rozwiązaniu problemów związanych z tolerancją leku chorzy powracali do stosowania dawki przydzielonej losowo na początku badania lub przerwali leczenie, jeśli problem się utrzymywał. Dalsza redukcja dawki była dozwolona po 7. miesiącu badania. W przypadku kiedy dawka 5 mg leku była źle tolerowana, chorego wyłączano z badania.</p> <p>Chorzy ze stężeniem mUFC \leq GGN w 12. miesiącu badania lub chorzy, którzy zostali uznani przez badacza jako odnoszący korzyść kliniczną, mogli kontynuować stosowanie długodziałającego PAS podczas otwartego etapu przedłużonego badania.</p> <p>Do daty odcięcia, mediana czasu leczenia wynosiła 449 (IQR: 197; 756) dni w grupie PAS 10 mg i 381 (280; 532) dni w grupie PAS 30 mg.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ stężenie mUFC; ⊗ stężenie ACTH; ⊗ stężenie kortyzolu; 			

Lacroix 2018

- objawy kliniczne CD;
- objętość guza przysadki;
- profil bezpieczeństwa.

*ogółem, do 4. mies. badania utracono 9 (12,2%) chorych z grupy PAS 10 mg (w tym 4 (5,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (2,7%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz niezadowolających efektów terapeutycznych oraz 1 (1,4%) chorego z powodu odchyień od protokołu badania) i 7 (9,2%) chorych z grupy PAS 30 mg (w tym po 3 (3,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz niezadowolających efektów terapeutycznych oraz 1 (1,3%) chorego z powodu zgonu); po 4. mies. badania, ale przed 7. mies. badania utracono 11 (14,9%) chorych z grupy PAS 10 mg (w tym 5 (6,8%) chorych z powodu niezadowolających efektów terapeutycznych, 3 (4,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (2,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (1,4%) chorego z powodu odchyień od protokołu badania) i 7 (9,2%) chorych z grupy PAS 30 mg (w tym 5 (6,6%) chorych z powodu niezadowolających efektów terapeutycznych i 2 (2,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych); po 7. mies. badania, ale przed 12. mies. utracono 4 (5,4%) chorych z grupy PAS 10 mg (w tym 3 (4,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (1,4%) chorego z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych) i 8 (10,5%) chorych z grupy PAS 30 mg (w tym 3 (3,9%) chorych z powodu niezadowolających efektów terapeutycznych, po 2 (2,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (1,3%) chorego z powodu odchyień od protokołu badania)

**chorzy z możliwym do oceny pomiarem guza na początku badania; 3 (4,1%) chorych z grupy PAS 10 mg i 1 (1,3%) chorego z grupy PAS 30 mg nie poddano ocenie MRI na początku badania. Rozmiar gruczolaka przysadki określono na podstawie maksymalnej średnicy (mikrogruczolak >0 do <10 mm, a makrogruczolak ≥ 10 mm)

***27 (18,0%) chorych nie poddano operacji przysadki przed rozpoczęciem badania z następujących powodów: 15 (10,0%) chorych odmówiło operacji, 11 (7,3%) chorych było złymi kandydatami do zabiegu chirurgicznego, a 1 (0,7%) nie mógł uzyskać dostępu do placówki chirurgicznej; 1,3 (1%) chory z grupy PAS 30 mg miał udokumentowaną w wywiadzie radioterapię z powodu choroby Cushinga w czasie 17,1 lat przed otrzymaniem pierwszej dawki pasyreotydu

7.4.2. Badania dotyczące kabergoliny

Parametr	Badanie			
	<i>Ferriere 2017</i>	<i>Godbout 2010</i>	<i>Vilar 2010</i>	<i>Pivonello 2009</i>
Typ badania	Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe. Klasyfikacja AOTMiT: IVA	Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe. Klasyfikacja AOTMiT: IVA	Badanie prospektywne. Klasyfikacja AOTMiT: IVA	Badanie prospektywne. Klasyfikacja AOTMiT: IVA
Przydział chorych do grupy	n/d			
Ocena wiarygodności	Skala NICE: 7/8 (Brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Skala NICE: 7/8 (Brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Skala NICE: 6/8 (Brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, wyniki nie zostały przedstawione w podziale na podgrupy pacjentów)	Skala NICE: 6/8 (badanie prowadzone tylko w jednym ośrodku, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)
Okres obserwacji	Dane zbierano od 2003 do 2015 roku. Kabergoliną w monoterapii Mediana czasu leczenia kabergoliną w monoterapii wynosiła 7 miesięcy (zakres: 1-105). Spośród 53 chorych stosujących kabergolinę w monoterapii 18 (33,9%) chorych było leczonych przez okres krótszy niż 6 miesięcy, 16 (30,2%) chorych przez 6-12 miesięcy i 19 (35,8%) przez >12 miesięcy. Kabergolina w ramach terapii skojarzonej Mediana czasu leczenia kabergoliną w terapii skojarzonej wynosiła 19 miesięcy (zakres: 1-240). Spośród 9 chorych leczonych tą opcją terapeutyczną 2 (22,2%) było leczonych <5	Średni czas trwania terapii wynosił 6 miesięcy. Oceny długookresowej dokonano dla średniego okresu obserwacji 37 miesięcy (zakres od 12 do 60) (od 2002 do 2006 roku).	W analizie przedstawiono dane dla OBS=6 mies. W badaniu 12 chorych stosowało kabergolinę w formie monoterapii przez 6 miesięcy, a następnie 9 (75,0%) chorych, u których nie osiągnięto normalizacji stężenia UFC stosowało kabergolinę w skojarzeniu z ketokonazolem przez kolejne 6 miesięcy.	W analizie przedstawiono dane dla OBS= 24 mies. Okres obserwacji podzielono na dwa etapy. Pierwsze 3 miesiące miały na celu zbadanie wczesnej odpowiedzi na leczenie, natomiast okres od 3 do 24 mies. odpowiedź długoterminową.

Parametr	Badanie			
	Ferriere 2017	Godbout 2010	Vilar 2010	Pivonello 2009
	miesiący, 1 (11,1%) chory był leczony przez 6 miesięcy i 6 (66,7%) chorych było leczonych >12 miesięcy.			
Sponsor	Badanie nie uzyskało żadnego specjalnego dofinansowania ze strony agencji publicznej, prywatnej ani non-profit.	Badanie nie uzyskało żadnego specjalnego dofinansowania ze strony agencji publicznej, prywatnej ani non-profit.	b/d	Badanie uzyskało dofinansowanie od Włoskiego Urzędu Leków.
Opis utraty chorych z badania	b/d	b/d	Nie utraczona żadnego chorego	Z badania utracono 12 (60,0%) z 20 chorych włączonych do badania, w tym 5 (25,0%) chorych z powodu oporności na leczenie w pierwszym etapie badania, 5 (25,0%) chorych z powodu przerwania leczenia w drugim etapie oraz 2 (10,0%) chorych z powodu nietolerancji na lek w drugim etapie badania.
Kryteria włączenia i wykluczenia	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ aktywna choroba Cushinga związana ze zwiększonym stężeniem wolnego kortyzolu w moczu (ang. <i>urinary free cortisol</i>, UFC); ⊗ kortykotropinowy gruczolak przysadki wykryty w pooperacyjnym badaniu histologicznym lub jednoznaczny gradient stężenia kortykotropiny w badaniu cewnikowania zatok skalistych (IPSS, ang. <i>inferior petrosal</i> 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stwierdzona choroba Cushinga na podstawie: ⊗ podwyższonego dobowego stężenia UFC z nieprawidłowym stężeniem ACTH w osoczu; ⊗ nieprawidłowego wyniku testu hamowania małą lub/i dużą dawką deksametazonu oraz ⊗ stwierdzenie przysadkowego pochodzenia podwyższonego stężenia ACTH w 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stwierdzona obecność przetrwałej choroby Cushinga po wcześniejszym przebyciu leczenia chirurgicznego; ⊗ UFC $\geq 1,5 \times$ GGN. <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ obecność przetrwałej choroby Cushinga po przebytej operacji stwierdzona na podstawie: dokumentacji badania histologicznego i immunohistochemicznego wskazującej na obecność zmian chorobowych (gruczolak lub hyperplazja) przysadki o podłożu kortykotropinowym lub obecności przedoperacyjnych objawów klinicznych,

Parametr	Badanie			
	Ferriere 2017	Godbout 2010	Vilar 2010	Pivonello 2009
	<p><i>sinus sampling</i>) lub jednoznaczne stwierdzenie obecności guza przysadki na podstawie rezonansu magnetycznego (MRI, ang. <i>magnetic resonance imaging</i>) związane z pozytywną odpowiedzią na kortykoliberynę (CRH, ang. <i>corticotropin-releasing hormone</i>) oraz wysoką dawkę deksametazonu;</p> <p>⊗ stosowanie kabergoliny przez co najmniej 1 miesiąc zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>⊗ stosowanie mitotanu</p>	<p>badaniu cewnikowania zatok skalistych lub obecności gruczolaka przysadkowego w badaniu MRI.</p> <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p>		<p>profilu hormonalnego oraz guza przysadki lub zwiększone stężenie UFC;</p> <p>⊗ UFC $\geq 1,5$ x GGN.</p> <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p>
Dane demograficzne	<p>Liczba chorych: 62; Mężczyźni n (%): 12 (19,4); Wiek w momencie diagnozy, mediana (zakres) [lata]: 37,5 (7,0; 78,0); Czas od diagnozy, mediana (zakres) [lata]: 7,0 (0; 30,0); Chorzy z mikrogruczolakiem stwierdzonym w MRI, n (%): 30 (48,4);</p>	<p>Liczba chorych: 30 Mężczyźni n (%): 5 (16,7); Wiek, średnia (zakres) [lata]: 39 (20; 67); Stężenie ACTH w osoczu, średnia (zakres) [pg/ml]: 64,4 (7,0; 220,0)/N=28; Stężenie UFC, średnia (zakres) [nmol/dzień]: 488,2 (128; 1331); Stężenie UFC, średnia (zakres) [%GGN]: 282,3 (105; 692);</p>	<p>Liczba chorych: 12 Mężczyźni n (%): 4 (33,3); Wiek, średnia (SD) (zakres) [lata]: 42,8 (6,2) (34; 52);</p>	<p>Liczba chorych: 20 Mężczyźni n (%): 5 (25,0); Wiek, średnia (zakres) [lata]: 39,9 24; 60); Chorzy z umiarkowaną hiperprolaktynemią, n (%): 9 (45,0); Chorzy z guzem przysadki, n (%): 15 (75,0%); Chorzy z nadciśnieniem, n (%): 13 (65,0)*;</p>

Parametr	Badanie			
	Ferriere 2017	Godbout 2010	Vilar 2010	Pivonello 2009
	<p>Chorzy z makrogruczolakiem stwierdzonym w MRI, n (%): 20 (32,3);</p> <p>Chorzy bez widocznych zmian chorobowych w obrazie MRI, n (%): 12 (19,4);</p> <p>Chorzy po operacji przysadki, n (%): 52 (83,9);</p> <p>Chorzy po radioterapii przysadki, n (%): 16 (25,8);</p> <p>Choroby współtowarzyszące, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Nadwaga/otyłość: 39 (69,6)/N=56; ⊗ Nadciśnienie: 35 (60,4)/N=58; ⊗ Cukrzyca: 23 (38,3)/N=60; ⊗ Hipokalcemia: 4 (6,7)/N=60; <p>Początkowe wartości parametrów laboratoryjnych, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ UFC, mediana (zakres) [xGGN]: 2,1 (1,2; 29,4)/N=62; ⊗ Stężenie kortyzolu w osoczu mierzone o północy, mediana (zakres) [nmol/l]: 372,9 (52; 803)/N=41; 	<p>Stężenie PRL w osoczu, średnia (zakres) [pg/ml]: 35,3 (0,9; 360,0)/N=21;</p> <p>Chorzy z mikrogruczolakiem stwierdzonym w MRI, n (%): 19 (63,3);</p> <p>Chorzy z makrogruczolakiem stwierdzonym w MRI, n (%): 4 (13,3);</p> <p>Chorzy bez widocznych zmian chorobowych w obrazie MRI, n(%): 5 (16,7);</p> <p>Chorzy po operacji przysadki, n (%): 27 (90,0)**;</p> <p>Choroby współtowarzyszące, n (%): Hiperprolaktynemia: 6 (20,0)</p>	<p>Stężenie UFC²¹, średnia (zakres) [µg/d]: 592,4 (226; 991);</p> <p>Stężenie PRL w normie, n (%): 12 (100);</p> <p>Chorzy z mikrogruczolakiem stwierdzonym w MRI, n (%): 6 (50,0);</p> <p>Chorzy bez widocznych zmian nowotworowych w obrazie MRI, n (%): 6 (50,0);</p> <p>Chorzy z pozytywnym wynikiem barwienia immunohistochemicznego ACTH, n (%): 12 (100).</p>	<p>Chorzy z cukrzycą typu II, n (%):6 (30,0)**;</p> <p>Stężenie ACTH w osoczu, średnia (zakres) [pg/ml]:68,8 (32,9; 101,0);</p> <p>Stężenie kortyzolu mierzone o 8.00 rano, średnia (zakres) [µg/l]:251,8 (166,9; 340,3);</p> <p>Stężenie kortyzolu mierzone o 16.00, średnia (zakres) [µg/l]: 177,3 (110; 256,2);</p> <p>Stężenie kortyzolu w moczu, średnia (zakres) [µg/24h]:590,1 (299; 971);</p> <p>Stężenie PRL w surowicy krwi, średnia (zakres) [µg/l]:23,1 (7,6; 45,1).</p>

²¹ Przedział referencyjny 10-90 µg/dzień

Parametr	Badanie			
	<i>Ferriere 2017</i>	<i>Godbout 2010</i>	<i>Vilar 2010</i>	<i>Pivonello 2009</i>
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Dzielne stężenie kortyzolu, mediana (zakres) [nmol/l]: 471,8 (173; 969)/N=54; ⊗ Stężenie ACTH mierzone o 8.00 rano, mediana (zakres) [pmol/l]: 13,7 (2,9; 40,0)/N=46; ⊗ Stężenie prolaktyny w osoczu, mediana (zakres) [ng/ml]: 13,0 (1,3-57,4)/N=30; ⊗ Stężenie prolaktyny >20 ng/ml, n (%): 8 (26,7)/N=30. 			
Interwencja	<p>Kabergolina w monoterapii Dawka początkowa kabergoliny była zróżnicowana (zakres: 0,5-6,0 mg/tydz). Mediana wynosiła 1,0 mg/tydz.</p> <p>W fazie podtrzymania mediana dawki kabergoliny wynosiła 2,3 mg/tydz. (zakres: 0,5-6,0).</p> <p>Podczas trwania badania 22 (41,5%)²² chorych stosowało dawkę <2 mg/tydz, 11 (20,8%)²³ chorych dawkę 2-3,5 mg/tydz, 21</p>	<p>Dawka początkowa kabergoliny mieściła się w zakresie 0,5-1,0 mg/tydz.</p> <p>Stopniowe zwiększanie dawki o 0,5 lub 1,0 mg/tydz. co 1-2 miesiące następowało do momentu osiągnięcia przez chorego utrzymującego się unormowania stężenia UFC.</p> <p>Schemat zwiększania dawki był wyznaczony dla każdego chorego</p>	<p>Dawka początkowa kabergoliny wynosiła 1,0 mg/tydz. (po 0,5 mg 2 x w tyg.).</p> <p>W pierwszy 6 miesięcy trwania badania 12 chorym stopniowo zwiększano dawkę o 1 mg co miesiąc do czasu normalizacji stężenia UFC lub osiągnięcia maksymalnej dawki 3 mg/tydz. (po 1,5 mg 2 x w tyg.).</p> <p>Następnie 9 (75,0%) chorym, u których nie osiągnięto normalizacji stężenia UFC</p>	<p>Dawka początkowa kabergoliny wynosiła 1,0 mg/tydz. (po 0,5 mg 2 x w tyg.).</p> <p>Stopniowe zwiększanie dawki o 1 mg co miesiąc następowało do czasu normalizacji stężenia UFC lub osiągnięcia maksymalnej dawki 7 mg/tydz. (1 mg/dzień).</p>

²² W publikacji 41%, przyczyna rozbieżności nieznana.

²³ W publikacji 20%, przyczyna rozbieżności nieznana.

Parametr	Badanie			
	<i>Ferriere 2017</i>	<i>Godbout 2010</i>	<i>Vilar 2010</i>	<i>Pivonello 2009</i>
	<p>(39,6%)²⁴ chorych dawkę $\geq 3,5$ mg/tydz. oraz 2 (3,8%) chorych dawkę >4 mg/tydz.</p> <p>Kabergolina w ramach terapii skojarzonej</p> <p>Spośród 62 chorych 9 było leczonych kabergoliną skojarzoną z inhibitorami steroidogenezy.</p> <p>Maksymalna tygodniowa dawka kabergoliny: 1,0 mg/tydz. (zakres: 0,5-3,5), w tym 8 chorych stosowało dawkę $<2,0$ mg/tydz. i 1 chory dawkę równą 3,5 mg/tydz.</p> <p>Podczas trwania badania 7 chorych z tej podgrupy było leczonych kabergoliną w skojarzeniu z ketokonazolem w dawce 600-1200 mg/dzień, pozostałych 2 chorych było leczonych kabergoliną w skojarzeniu z metyraponem w dawce 3750-6000 mg/dzień.</p> <p>Mediana okresu obserwacji: 7 mies. (zakres 1-105 mies.)</p>	<p>indywidualnie przez lekarza prowadzącego.</p> <p>Maksymalna dawka: 6 mg/tydz.</p>	<p>podawano przez kolejne 6 miesięcy kabergolinę w dawce 3,0 mg/tydz²⁵ równolegle z ketokonazolem w dawce początkowej 100 mg/dzień stopniowo zwiększanej o 100 mg co miesiąc do osiągnięcia normalizacji stężenia UFC lub do maksymalnej dawki 400 mg/dzień (po 200 mg 2 x dziennie).</p> <p>Średnia dawka ketokonazolu wynosiła 325 mg/dzień).</p>	
Uwzględnione punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Stężenie mUFC \leq GGN (całkowita odpowiedź) ⊗ $\geq 50\%$ zmniejszenie stężenia UFC bez jego 	Stężenie mUFC \leq GGN (całkowita odpowiedź)	Stężenie mUFC \leq GGN (całkowita odpowiedź)	Stężenie mUFC \leq GGN (całkowita odpowiedź)

²⁴ W publikacji 39%, przyczyna rozbieżności nieznana.

²⁵ U dwóch chorych dawka mogła być zmniejszona do 2 mg/tydz.

Parametr	Badanie			
	<i>Ferriere 2017</i>	<i>Godbout 2010</i>	<i>Vilar 2010</i>	<i>Pivonello 2009</i>
	normalizacji (częściowa odpowiedź na leczenie) ⊕ Stężenie mUFC > GGN (brak odpowiedzi na leczenie) ⊕ profil bezpieczeństwa			

7.4.3. Badania dotyczące ketokonazolu

Parametr	Badanie		
	<i>Espinosa-de-los-Monteros 2017</i>	<i>Castinetti 2008</i>	<i>Castinetti 2014</i>
Typ badania	Badanie retrospektywne, Klasyfikacja AOTMiT: IVA	Badanie retrospektywne Klasyfikacja AOTMiT: IVA	Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IVA
Przydział chorych do grupy	Chorych przydzielono do grupy zgodnie z kryteriami włączenia do badania		
Ocena wiarygodności	Skala NICE: 6 / 8 (jednoośrodkowe badanie, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Skala NICE: 6 / 8 (jednoośrodkowe, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Skala NICE: 7 / 8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)
Okres obserwacji	Zebrano dane chorych z zespołem Cushinga zdiagnozowanych, leczonych i obserwowanych od 1991 do 2014 roku w ośrodku, w którym prowadzono badanie. Dane dotyczyły chorych będących pod obserwacją ośrodka referencyjnego prze co najmniej 10 lat. Mediana czasu trwania obserwacji po zabiegu chirurgicznym wynosiła 6,3 lata (IQR: 3,5; 11,6; zakres od 1 do 23,6 lat). W podgrupie 13 chorych stosujących KET w drugiej linii leczenia mediana czasu trwania terapii wynosiła 26 miesięcy (zakres: 7; 47).	Dane zbierano od 1995 do 2005 roku. Średni czas obserwacji: 23 miesiące (zakres: 6-72). Średni czas trwania terapii w podgrupie chorych po zabiegu chirurgicznym wynosił 22,9 miesięcy (zakres od 3 do 72 miesięcy).	Dane zebrano od 1995 do 2012. Średni czas trwania terapii wynosił 24,8 miesięcy (SD: 33,6; zakres: 0,2-135) miesięcy.
Sponsor	Badanie nie korzystało z żadnego specjalnego dofinansowania.	b/d	b/d
Opis utraty chorych z badania	Spośród 89 chorych włączonych do badania utracono 5 (5,6%) chorych, w tym 2 (2,3%) z powodu zgonu, 1 (1,1%) z powodu zakażenia szpitalnego (zapalenie płuc, sepsa) i 2 (2,3%) z powodu ostrej zatorowości płuc.	Nie utracono żadnego chorego z badania.	b/d

Parametr	Badanie		
	<i>Espinosa-de-los-Monteros 2017</i>	<i>Castinetti 2008</i>	<i>Castinetti 2014</i>
Kryteria włączenia i wykluczenia	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Chorzy z endogennym zespołem Cushinga stwierdzonym na podstawie obecności gruczolaka kortykotropowego wykrytego w badaniu immunohistochemicznym (nieprawidłowe stężenie ACTH w osoczu) i/lub obecnością we wczesnym okresie przedoperacyjnym klinicznych i biochemicznych objawów hiperkortyzolizmu potwierdzonego: podwyższonym dobowym stężeniem UFC wraz z brakiem hamowania stężenia kortyzolu w surowicy krwi do wartości <1,8 µg/dl po przyjęciu 1 mg dekametosanu noc przed pomiarem. <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Chorzy ze stwierdzoną chorobą Cushinga na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ obecności objawów klinicznych odpowiadających chorobie; ⊕ zwiększonego dobowego stężenia UFC (średnia z trzech pobranych próbek); ⊕ zwiększonego stężenia kortyzolu i ACTH w surowicy krwi z równoczesnym brakiem odpowiedzi w teście hamowania małą dawką deksametazonu (2 mg/dzień stosowany przez 2 dni); ⊕ prawidłowego wyniku testu hamowania dużą dawką deksametazonu (8 mg/dzień podawany przez 2 dni). <p>W przypadku braku widocznych zmian nowotworowych przysadki w badaniu MRI wykonywano badanie cewnikowania zatok skalistych.</p> <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Chorzy ze stwierdzoną chorobą Cushinga na podstawie wytycznych²⁶. ⊕ Chorzy, których diagnoza została potwierdzona w badaniu cewnikowania zatok skalistych z użyciem kortykoliberyny lub w teście z desmopresyną, w przypadku braku widocznych zmian nowotworowych przysadki w badaniu MRI. <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p>
Dane demograficzne	Liczba chorych: 84; Mężczyźni, n (%): 7 (8,3);	Liczba chorych: 38**; Mężczyźni, n (%): 5 (15,2)/N=33;	Liczba chorych: 200; Mężczyźni, n (%): 44 (22,0);

²⁶ Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB i in., Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. Journal of Clinical Endocrinology Metabolism 2003; 88:5593–5602

Parametr	Badanie		
	<i>Espinosa-de-los-Monteros 2017</i>	<i>Castinetti 2008</i>	<i>Castinetti 2014</i>
	<p>Wiek w momencie diagnozy, mediana (IQR) (zakres) [lata]: 34 (28; 41) (16; 54);</p> <p>Chorzy z mikrogruczolakiem, n (%): 61 (72,6);</p> <p>Chorzy z makrogruczolakiem, n (%): 8 (9,5);</p> <p>Chorzy bez widocznych zmian nowotworowych, n (%): 15 (17,9);</p> <p>Czas trwania choroby, mediana (IQR) (zakres) [lata]: 3,0 (1; 5) (0,5-12);</p> <p>Chorzy, których mediana czasu trwania choroby do diagnozy wynosiła 0,5-4 lat, n (%): 55 (65,5);</p> <p>Chorzy, których mediana czasu trwania choroby do diagnozy wynosiła 5-8 lat, n (%): 22 (26,2);</p> <p>Chorzy, których mediana czasu trwania choroby do diagnozy wynosiła 9-12 lat, n (%): 7 (8,3);</p> <p>Stężenie UFC, mediana (IQR) [µg/dzień]: 480 (309; 643);</p> <p>Stężenie UFC, mediana (IQR) [xGGN]: 4 (3; 5,5);</p>	<p>Wiek, średnia (zakres) [lata]: 43,0 (18; 73)/N=33;</p> <p>Chorzy leczeni ketokonazolem jako terapią pierwszego wyboru, n (%): 21 (55,3);</p> <p>Chorzy leczeni ketokonazolem po uprzednio przebytej operacji przysadki, n (%): 17 (51,5)/N=33;</p> <p>Przyczyna rozpoczęcia leczenia ketokonazolem, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ nieskuteczna operacja przysadki: 17 (44,7); ⊕ brak widocznych zmian nowotworowych przysadki w badaniu MRI: 15 (39,5); ⊕ brak zgody na operację przysadki: 1 (2,6); ⊕ obecne przeciwwskazania do operacji przysadki: 1 (2,6); ⊕ oczekiwanie na zmniejszenie sekrecji w wyniku radiochirurgicznego zabiegu nożem gamma: 4 (10,5). <p>Podgrupa chorych po leczeniu chirurgicznym:</p> <p>Mężczyźni, n (%): 3 (17,6)/N=17;</p> <p>Wiek, średnia (zakres) [lata]: 42,0 (18; 66);</p>	<p>Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) (zakres) [lata]: 41,9 (15,8) (8; 87);</p> <p>Chorzy z mikrogruczolakiem, n (%): 106 (53,0)²⁷;</p> <p>Chorzy z makrogruczolakiem, n (%): 36 (18,0)²⁸;</p> <p>Chorzy bez widocznych zmian nowotworowych, n (%): 58 (29,0%)²⁹;</p> <p>Chorzy po operacji przezklinowej, n (%): 144 (72,0);</p> <p>Chorzy po radioterapii, n (%): 47 (23,5);</p> <p>Chorzy po dwóch operacjach przezklinowych, n (%): 16 (8,0);</p> <p>Choroby współistniejące, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ nadciśnienie: 116 (66,7)/N=174; ⊕ hipokalemia: 39 (22,4)/N=174; ⊕ cukrzyca: 55 (31,6)³⁰/N=174; <p>Stężenie UFC w badaniu przesiewowym, średnia (SD) (zakres) [xGGN]: 4,1 (5,3) (1,1; 40);</p>

²⁷ W publikacji 53,4%, przyczyna rozbieżności nieznana

²⁸ W publikacji 18,2%, przyczyna rozbieżności nieznana

²⁹ W publikacji 29,4%, przyczyna rozbieżności nieznana

³⁰ W publikacji 31,8%, przyczyna rozbieżności nieznana

Parametr	Badanie		
	<i>Espinosa-de-los-Monteros 2017</i>	<i>Castinetti 2008</i>	<i>Castinetti 2014</i>
	<p>Stężenie ACTH, mediana (IQR) [pg/ml]: 44 (24,5; 60,6);</p> <p>Chorzy z deficytem hormonów przysadkowych, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ niedoczynność tarczycy: 15 (20,0)/N=75; ⊗ hipogonadyzm: 5 (6,8)/N=73; <p>Podgrupa chorych leczona ketokonazolem:</p> <p>Mężczyźni, n (%): 0 (0,0);</p> <p>Wiek w momencie diagnozy, mediana (IQR) [lata]: 36 (28; 45);</p> <p>Chorzy z mikrogruczolakiem, n (%): 7 (46,7);</p> <p>Chorzy z makrogruczolakiem, n (%): 1 (6,7);</p> <p>Chorzy bez widocznych zmian nowotworowych, n (%): 7 (46,7)</p>	<p>Stężenie kortyzolu w moczu pomiar o godzinie 8.00, średnia (zakres) [nmol/d]: 637 (269; 908);</p> <p>Stężenie kortyzolu w moczu pomiar o godzinie 00.00, średnia (zakres) [nmol/d]: 501 (186; 960);</p> <p>Stężenie mUFC w badaniu przesiewowym, średnia (zakres) [nmol/d]: 2124 (248; 12500);</p> <p>Stężenie ACTH w moczu pomiar o godzinie 8.00, średnia (zakres) [pg/ml]: 76 (17; 149);</p> <p>Stężenie ACTH w moczu pomiar o godzinie 00.00, średnia (zakres) [pg/ml]: 73 (17, 190).</p>	
Interwencja	<p>Operacja przezklinowa jako terapia pierwszej linii:</p> <p>Spośród 84 chorych 81 (96,4%) przeszło przezklinową operację jako pierwszy etap leczenia.</p> <p>Ponowna operacja przysadki:</p> <p>Następnie 18 (21,4%) chorych z 81 przeszło ponowny zabieg chirurgiczny przysadki.</p> <p>Mediana czasu jaki upłynął od pierwszej operacji: 27 miesięcy.</p> <p>Radioterapia:</p> <p>Spośród 84 chorych u 14 (16,7%) chorych zastosowano radioterapię, w tym u 2 chorych (2,4%) jako leczenie pierwszej linii,</p>	<p>Ketokonazol w dawce początkowej: 200-400 mg/dzień.</p> <p>W przypadku konieczności zwiększenia dawki (zgodnie z odpowiedzią na leczenie) dokonywano tego według następującego schematu: zwiększenie o 200 mg/dzień co 10-15 dni.</p> <p>Maksymalna dawka ketokonazolu: 1200 mg/dzień.</p>	<p>Ketokonazol jako leczenie przedoperacyjne:</p> <p>Spośród 200 chorych 40 (20,0%) chorych stosowało ketokonazol jako leczenie przedoperacyjne.</p> <p>Średnia dawka początkowa: 585 (SD: 242,4) mg/dzień.</p> <p>Średnia dawka końcowa: 755 (SD: 284) mg/dzień.</p> <p>Średni czas leczenia: 4,05 (SD: 4,1) miesiące.</p> <p>Ketokonazol jako leczenie pierwszego lub drugiego wyboru:</p> <p>Spośród 200 chorych 160 (80%) chorych stosowało ketokonazol, w tym 32 (20,0%)</p>

Parametr	Badanie		
	<i>Espinosa-de-los-Monteros 2017</i>	<i>Castinetti 2008</i>	<i>Castinetti 2014</i>
	<p>u pozostałych 12 (14,3%) chorych po nieskutecznej operacji przysadki.</p> <p>Leczenie farmakologiczne:</p> <p>Spośród 84 chorych 15 (17,9%) stosowało ketokonazol na różnych etapach okresu objętego obserwacją, w tym 2 (2,4%) chorych jako leczenie pierwszej linii, pozostałych 13 (15,5%) chorych jako leczenie drugiej linii.</p> <p>Dawka początkowa ketokonazolu u 13 chorych wynosiła 400 mg/dzień, a 2 chorych rozpoczęło leczenie ketokonazolem od dawki 600 mg/dzień.</p> <p>Dawkę początkową zwiększono do 600 mg/dzień u 6 (7,1%) chorych oraz do 800 mg/dzień u 2 (2,4%) chorych.</p> <p>Adrenaektomia</p> <p>Spośród 84 chorych 12 (14,3%) przeszło zabieg chirurgiczny obustronnego usunięcia kory nadnerczy.</p>		<p>jako leczenie pierwszego wyboru z powodu przeciwwskazań lub braku zgody na leczenie operacyjne, 93 (58,1%) jako leczenie drugiego wyboru po nieskutecznej operacji i 35 (21,9%) chorych w celu zmniejszenia hipersekcji w oczekiwaniu na operację.</p> <p>Średnia dawka początkowa: 542,7 (SD: 198,7) mg/dzień.</p> <p>Średni czas leczenia: 24,8 (SD: 33,6) miesięcy.</p> <p>Średnia dawka końcowa: 779,5 (SD: 292,2) mg/dzień.</p> <p>Długookresowe leczenie ketokonazolem:</p> <p>Spośród ww. 160 chorych 51 (31,9%) chorych było leczonych ketokonazolem > 24 miesiące.</p> <p>Średni czas leczenia: 108,5 (SD: 244,4) miesiąca.</p>
Uwzględnione punkty końcowe	Stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź)	Stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź)	<ul style="list-style-type: none"> • Stężenie mUFC ≤ GGN (całkowita odpowiedź) • ≥50% zmniejszenie stężenia UFC bez jego normalizacji (częściowa odpowiedź na leczenie)

*stan maksymalnego zmniejszenia ilości neutrofilów

**dane przedstawiono wyliczając 5 chorych, u których natychmiastowo zaprzestano stosowania terapii z powodu nietolerancji

7.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

7.5.1. Etap I

Tabela 39.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów (Etap I)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Aghi 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym, w którym PAS traktowany jest jako nowa technologia i omówiony na podstawie 1 badania dotyczącego podskórnej formy podania leku (badanie <i>Boscaro 2006</i>)	Aghi M.K., Management of recurrent and refractory Cushing disease. Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism. 4 (10) (pp 560-568), 2008
<i>Albani 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne dotyczące 16 chorych na CD poddanych terapii PAS s.c. w dawce 1200-1800 mcg/dobę	Albani A., Ferraù F., Ciresi A., i in., Pasireotide treatment reduces cardiometabolic risk in Cushing's disease patients: an Italian, multicenter study. Endocrine. 2018 Jul;61(1):118-124
<i>Arnaldi 2007</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (dotyczy możliwych sposobów leczenia CD). Przedstawiono dane wyłącznie dla PAS s.c.	Arnaldi G., Cardinaletti M., Boscaro M., Advances in medical treatment of Cushing's disease. Expert Review of Endocrinology and Metabolism. 2 (6) (pp 735-743), 2007
<i>Arnaldi 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c. (dane o PAS LAR przytoczono na podstawie badań na szczurach)	Arnaldi G., Boscaro M., Pasireotide for the treatment of Cushing's disease. Expert Opin Investig Drugs. 2010 Jul;19(7):889-98
<i>Badia 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (dotyczy oceny jakości życia w CD), u chorych poddanych terapii PAS s.c.	Badia X., Valassi E., Roset M., Webb SM., Disease-specific quality of life evaluation and its determinants in Cushing's syndrome: what have we learnt? Pituitary. 2014 Apr;17(2):187-95
<i>Barbot 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne dotyczące 21 chorych na CD poddanych terapii PAS s.c. w dawce 600 mcg bid	Barbot M., Guarnotta V., Zilio M., i in., Effects of pasireotide treatment on coagulative profile: a prospective study in patients with Cushing's disease. Endocrine. 2018 Oct;62(1):207-214
<i>Boscaro 2009</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie otwarte dotyczące 29 chorych na CD, którzy zostali poddani terapii PAS s.c. w dawce 600 mcg bid	Boscaro M., Ludlam WH., Atkinson B., i in., Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			multicenter, phase II trial. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jan;94(1):115-22
<i>Boscaro 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Kontynuacja badania Boscaro 2009 dotyczącego PAS podawanego s.c.	Boscaro M., Bertherat J., Findling J., i in., Extended treatment of Cushing's disease with pasireotide: results from a 2-year, Phase II study. Pituitary. 2014 Aug;17(4):320-6
<i>CADTH 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący PAS s.c.	CADTH., Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Aug. CADTH Common Drug Reviews. Pasireotide (Signifor): Treatment of Adult Patients with Cushing Disease [Internet]
<i>Cohan 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd dotyczący PAS s.c. i MAN	Cohan P., Pasireotide and mifepristone: new options in the medical management of Cushing's disease. Endocr Pract. 2014 Jan;20(1):84-93
<i>Colao 2012</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT dotyczące 162 chorych na CD podanych terapii PAS s.c. w dawce 600 lub 900 mcg bid	Colao A., Petersenn S., Newell-Price J., i in., A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med. 2012 Mar 8;366(10):914-24
<i>Colao 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c.	Colao A., Simeoli C., De Leo M., i in., Pasireotide for the treatment of Cushing's disease. Expert Opinion on Orphan Drugs. 1 (7) (pp 557-567), 2013
<i>Creemers 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c.	Creemers SG., Hofland LJ., Lamberts SW., Feelders RA., Cushing's syndrome: an update on current pharmacotherapy and future directions. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(12):1829-44
<i>Cuevas-Ramos 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c. (PAS i.m. jest wspomniany jako lek będący w III fazie badań klinicznych)	Cuevas-Ramos D., Lim DST., Fleseriu M., Update on medical treatment for Cushing's disease. Clin Diabetes Endocrinol. 2016 Sep 13;2:16
<i>Feelders 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c.	Feelders RA., Hofland LJ., Medical treatment of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Feb;98(2):425-38
<i>Findling 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja zawierająca dodatkowe wyniki do badania Colao 2012	Findling JW., Fleseriu M., Newell-Price J., i in., Late-night salivary cortisol may be valuable for assessing treatment response in patients with Cushing's disease: 12-month, Phase III pasireotide study. Endocrine. 2016 Nov;54(2):516-523
<i>Fleseriu 2007</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (zawiera dane o PAS będącym w fazie badań in vitro)	Fleseriu M., Loriaux D.L., Ludlam W.H., Second-line treatment for Cushing's disease when initial pituitary surgery is unsuccessful.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 14 (4) (pp 323-328), 2007
<i>Fleseriu 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c.	Fleseriu M., Petersenn S., Medical management of Cushing's disease: what is the future? Pituitary. 2012 Sep;15(3):330-41
<i>Gadelha 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym odniesiono włączono badanie dotyczące wyłącznie PAS s.c. (Colao 2012)	Gadelha MR., Vieira Neto L., Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Jan;80(1):1-12
<i>Geer 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, retrospektywne dotyczące długookresowej oceny 230 osób z chorobą Cushinga, w którym nie przedstawiono oddzielnie wyników dotyczących terapii z zastosowaniem PAS	Geer EB., Shafiq I., Gordon MB., i in., BIOCHEMICAL CONTROL DURING LONG-TERM FOLLOW-UP OF 230 ADULT PATIENTS WITH CUSHING DISEASE: A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY. Endocr Pract. 2017 Aug;23(8):962-970
<i>Guarnotta 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne dotyczące 10 chorych dotyczące porównania PAS s.c. względem operacji przysadki	Guarnotta V., Cirese A., Pitrone M., i in., Pasireotide versus pituitary surgery: a retrospective analysis of 12 months of treatment in patients with Cushing's disease. Endocrine. 2018 Feb;59(2):454-457
<i>Guarnotta 2018a</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne dotyczące 15 chorych po operacji, którzy zostali poddani terapii PAS s.c.	Guarnotta V., Pizzolanti G., Cirese A., i in., Insulin sensitivity and secretion and adipokine profile in patients with Cushing's disease treated with pasireotide. Journal of Endocrinological Investigation. 41 (10) (pp 1137-1147), 2018
<i>Hamrahian 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Hamrahian AH., Yuen KC., Hoffman AR., AACE/ACE Disease State Clinical Review: Medical Management of Cushing Disease. Endocr Pract. 2014 Jul;20(7):746-57
<i>Lamos 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c.	Lamos EM., Munir KM., Cushing disease: highlighting the importance of early diagnosis for both de novo and recurrent disease in light of evolving treatment patterns. Endocr Pract. 2014 Sep;20(9):945-55
<i>Langlois 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c. (PAS i.m. wyłącznie wzmiankowany)	Langlois F., Chu J., Fleseriu M., Pituitary-Directed Therapies for Cushing's Disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 May 1;9:164
<i>Lau 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c.	Lau D., Rutledge C., Aghi MK., Cushing's disease: current medical therapies and molecular insights guiding future therapies. Neurosurg Focus. 2015 Feb;38(2):E11
<i>McKeage 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c.	McKeage K., Pasireotide: a review of its use in Cushing's disease. Drugs. 2013 May;73(6):563-74

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Morgan 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c.	Morgan F.H., Laufgraben M., Medical management of Cushing's syndrome. Expert Review of Endocrinology and Metabolism. 8 (2) (pp 183-193), 2013
<i>Nachtigall 2006</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c.	Nachtigall L.B., Biller B.M.K., The potential role of the investigational somatostatin analog pasireotide (SOM230) in the treatment of neuroendocrine disorders. Current Opinion in Endocrinology and Diabetes. 13 (4) (pp 369-376), 2006
<i>Nankova 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, retrospektywne mające na celu zobrazowanie zmian w leczeniu zespołu Cushinga w okresie pomiędzy 1965 a 2016 rokiem. Przedstawiono wyniki dla 50 chorych z hiperkortyzolemią ACTH-zależną, przy czym nie przedstawiono informacji o odsetku chorych z ektopowym wydzielaniem ACTH, jak również o tym, czy chorzy ci przeszli uprzednio leczenie chirurgiczne, bądź się do niego nie kwalifikują	Nankova A., Yaneva M., Elenkova A., i in., Cushing's Syndrome: A Historic Review of the Treatment Strategies and Corresponding Outcomes in a Single Tertiary Center over the Past Half-Century. Horm Metab Res. 2018 Apr;50(4):280-289
<i>Nelson 2013</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja zawierająca dodatkowe wyniki do badania Colao 2012 (ocena jakości życia)	Nelson LM., Forsythe A., McLeod L., i in., Psychometric evaluation of the Cushing's Quality-of-Life questionnaire. Patient. 2013;6(2):113-24
<i>Nieman 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c.	Nieman LK., Update in the medical therapy of Cushing's disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013 Aug;20(4):330-4
<i>Petersenn 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c.	Petersenn S., How to manage pasireotide, when using as medical treatment for Cushing's disease. Endocrine. 2015 Dec;50(3):526-8
<i>Petersenn 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Kontynuacja badania Colao 2012	Petersenn S., Salgado LR., Schopohl J., i in., Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide: 5-year results from an open-label extension study of a Phase III trial. Endocrine. 2017 Jul;57(1):156-165
<i>Pinovello 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja zawierająca dodatkowe wyniki do badania Colao 2012	Pivonello R., Petersenn S., Newell-Price J., i in., Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: results from a Phase III study. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Sep;81(3):408-17
<i>Samson 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c.	Samson SL., Long-term medical treatment of Cushing's disease with pasireotide: a review of current evidence and clinical experience. Exp

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Clin Endocrinol Diabetes. 2014 Sep;122(8):445-50
<i>Schopohl 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja zawierająca dodatkowe wyniki do badania Colao 2012	Schopohl J., Gu F., Rubens R., i in., Pasireotide can induce sustained decreases in urinary cortisol and provide clinical benefit in patients with Cushing's disease: results from an open-ended, open-label extension trial. Pituitary. 2015 Oct;18(5):604-12
<i>Silverstein 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c.	Silverstein JM., Hyperglycemia induced by pasireotide in patients with Cushing's disease or acromegaly. Pituitary. 2016 Oct;19(5):536-43
<i>Simeoli 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja zawierająca dodatkowe wyniki do badania Colao 2012	Simeoli C., Auriemma RS., Tortora F., i in., The treatment with pasireotide in Cushing's disease: effects of long-term treatment on tumor mass in the experience of a single center. Endocrine. 2015 Dec;50(3):725-40
<i>Simeoli 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Errata do publikacji Simeoli 2015	Simeoli C., Auriemma RS., Tortora F., i in., Erratum to: The treatment with pasireotide in Cushing's disease: effects of long-term treatment on tumor mass in the experience of a single center. Endocrine. 2016 Jul;53(1):339-341
<i>Stalla 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Stalla G.K., Ciato D., Dimopoulou C., "The Adrenal Gland: Central Relay in Health and Disease – Current Challenges and Perspectives 2018" – Cushing's Disease, Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019 Feb;127(2-03):147-155
<i>Trementino 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne, prospektywne, dotyczące 19 chorych poddanych terapii PAS s.c.	Trementino L., Zilio M., Marcelli G., i in., The role of an acute pasireotide suppression test in predicting response to treatment in patients with Cushing's disease: findings from a pilot study. Endocrine. 2015 Sep;50(1):154-61
<i>Trementino 2016</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne, retrospektywne dotyczące 21 chorych poddanych terapii PAS s.c.	Trementino L., Michetti G., Angeletti A., i in., A Single-Center 10-Year Experience with Pasireotide in Cushing's Disease: Patients' Characteristics and Outcome. Horm Metab Res. 2016 May;48(5):290-8
<i>Tritos 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c.	Tritos NA., Biller BM. Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. Discov Med. 2012 Feb;13(69):171-9
<i>van der Pas 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania Feelders 2010, dotycząca PAS s.c.	van der Pas R., de Bruin C., Leebeek FW., i in., The hypercoagulable state in Cushing's disease is associated with increased levels of procoagulant factors and impaired fibrinolysis, but

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			is not reversible after short-term biochemical remission induced by medical therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Apr;97(4):1303-10
<i>van der Pas 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c.	van der Pas R., de Herder WW., Hofland LJ., Feelders RA., Recent developments in drug therapy for Cushing's disease. Drugs. 2013 Jun;73(9):907-18
<i>van der Pas 2013a</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja odnosząca się do badania dotyczącego PAS s.c.	van der Pas R., de Bruin C., Pereira AM., i in., Cortisol diurnal rhythm and quality of life after successful medical treatment of Cushing's disease. Pituitary. 2013 Dec;16(4):536-44
<i>Vilar 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym dotyczące PAS s.c.	Vilar L., Naves LA., Machado MC., Bronstein MD., Medical combination therapies in Cushing's disease. Pituitary. 2015 Apr;18(2):253-62
<i>Webb 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja zawierająca dodatkowe wyniki do badania Colao 2012	Webb SM., Ware JE., Forsythe A., i in., Treatment effectiveness of pasireotide on health-related quality of life in patients with Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2014 Jul;171(1):89-98

7.5.2. Etap II

Tabela 40.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Atkinson 1991</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja z Clark G. E.	Atkins A.B.; The treatment of Cushing's syndrome, Clinical Endocrinology. 1991, 34: 507-513
<i>Barbot 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym brała udział populacja rozważanych chorych składająca się jedynie z 10 osób po niepowodzeniu leczenia chirurgicznego (pozostałych 4 chorych biorących udział w badaniu nie poddano wcześniej leczeniu chirurgicznemu). Celem badania było porównanie skuteczności zastosowania ketokonazolu jako pierwszej linii leczenia farmakologicznego względem zastosowania kabergoliny jako pierwszej	Barbot M., Albiger N., Ceccato F. i in.; Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment. Should we start with cabergoline or ketoconazole?, Pituitary. 2014 Apr, 17 (2): 109-17

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		linii leczenia farmakologicznego.	
<i>Broersen 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące oceny skuteczności leczenia syndromu Cushinga w praktyce klinicznej.	Broersen L. H. A., Jha M., Biermasz N. R. i in.; Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis, Pituitary. 2018, 21: 631-641
<i>Burman 2016</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie prospektywne, dotyczące nowozdiagnozowanych chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni.	Burman P., Edén-Engström B., Ekman B. i in.; Limited value of cabergoline in Cushing's disease: a prospective study of a 6-week treatment in 20 patients, European Journal of Endocrinology. 2016, 174: 17-24
<i>Cannavo 2003</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne, w którym leczeni ketokonazolem byli chorzy u których zastosowano wcześniej leczenie operacyjne (2 chorych) a później także naświetlanie (3 chorych).	Cannavo S., Almoto B., Dall'Asta C. i in.; Long-term results of treatment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenomas, Eur J Endocrinol. 2003 Sep, 149(3): 195-200
<i>Daniel 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy populacji innej niż rozważana w analizie. W badaniu wzięło udział 195 chorych z syndromem Cushinga, którzy byli leczeni metyraponem. Większość chorych cierpiała na chorobę Cushinga (115 chorych), 37 chorych na EAS (ang., <i>ectopic ACTH syndrome</i> – choroba Cushinga zależna od ACTH), a reszta (43 chorych) na choroby niezależne od ACTH: raka nadnercza (10 chorych), łagodną chorobę nadnerczy (30 chorych) (gruczolak nadnerczy, przerost nadnerczy niezależny od ACTH (2 chorych) i rozrost mikroguzkowy nadnerczy (1 chory). Nie przedstawiono wyników dla chorych z chorobą Cushinga leczonych MET w monoterapii po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym.	Daniel E., Aylwin S., Mustafa O., i in.; Effectiveness of metyrapone in treating Cushing's syndrome: A retrospective multicenter study in 195 patients; J Clin Endocrinol Metab. 2015 Nov; 100(11): 4146-4154
<i>De Martin 2016</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie retrospektywne dotyczące 15 chorych, którego celem była ocena wpływu terapii ketokonazolem na zmiany w odcinku QT	De Martin M(1), Toja PM(2), Goulene K. i in.; No Untoward Effect of Long-Term Ketoconazole Administration on Electrocardiographic QT Interval in Patients with Cushing's Disease, Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2016 Apr, 118(4): 279-83

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Eckstein 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Eckstein N., Haas B., Hass M. D. S., Pfeifer V.; Systemic therapy of Cushing's syndrome, Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014, 9: 122
<i>Engelhardt 1989</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące 14 chorych, spośród których 10 chorych wskazano jako tych z zespołem Cushinga zależnym od przysadki. Nie wskazano danych na temat liczby chorych uprzednio poddanych zabiegowi chirurgicznemu, jak również nie przedstawiono oddzielnie wyników dla tych 10 chorych.	Engelhardt D., Jacob K., Doerr H. G.; Different therapeutic efficacy of ketoconazole in patients with Cushing's syndrome, Klin Wochenschr. 1989 Feb, 67(4): 241-7
<i>Feelders 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Feelders R. A., Hofland L. J.; Medical Treatment of Cushing's Disease, J Clin Endocrinol Metab. 2013 Feb, 98(2): 425-438
<i>Fleseriu 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Fleseriu M., Petersenn S.; Medical therapy for Cushing's disease: adrenal steroidogenesis inhibitors and glucocorticoid receptor blockers, Pituitary. 2015 Apr, 18(2): 245-52
<i>Fleseriu 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Fleseriu M., Castinetti F.; Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies, Pituitary. 2016, 19: 643-653
<i>Gadelha 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Gadelha M. R., Neto L. V.; Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review, Clinical Endocrinology. 2014, 80: 1-12
<i>Geer 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczy populacji składającej się z chorych na chorobę Cushinga leczonych wcześniej różnymi metodami (powtórna operacja, radioterapia, farmakoterapia) bez uwzględnienia podgrupy rozważanych w analizie chorych.	Geer E. B., Shafiq I., Murray B. i in.; Biochemical control during long term follow-up of 230 adult patients with Cushing's disease: a multi-center retrospective study, Endocrine Practice. 2017 Aug, Vol. 23, No. 8: 962-970
<i>Glaser 1984</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku.	Glaser B., Kahana L., Elias V., Sheinfeld M.; Sodium valproate and metyrapone for pituitary-dependent Cushing's disease, The Lancet. 1984 Sep.
<i>Hamrahian 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Hamrahian A. H., Yuen K., C. J., Hoffman A. R.; AACE/ACE disease state clinical review: Medical management of Cushing disease, Endocrine practice. 2014 Jul, Vol 20, No. 7
<i>Hermus 1997</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja	Hermus R.; Early assessment of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease, Clinical Endocrinology. 1997, 47: 151-152

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Janches 1965</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie eksperymentalne dotyczące stosowania MET w populacji chorych na: 1) choroby endokrynologiczne (6 chorych z minimalnym „nabytym” przerostem nadnerczy i 1 chorych z zespołem wielotorbielowatych jajników) oraz 2) choroby nieendokrynologiczne (5 chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 2 chorych z toczeniem rumieniowatym, 1 chory z niewydolnością serca i 12 chorych z chorobami dermatologicznymi, takimi jak łuszczyca, łysienie itp.).	Janches M., Goldberg V., Segal L. i in.; Use of Methopyrapone (Su-4885) in the Study of Pituitary-Adrenal Response in Patients Under Corticosteroid Treatment, J Clin Endocrinol Metab. 1965 Apr, 25: 534-9
<i>Lau 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Lau D., Rutledge C., Aghi M. K.; Cushing's disease: current medical therapies and molecular insights guiding future therapies, Neurosurg Focus. 2015, 38(2):E11
<i>Lila 2010</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, w którym uczestniczyło 20 chorych z chorobą Cushinga po wcześniejszym leczeniu operacyjnym z lub bez radioterapii. W badaniu oceniano inne niż rozważane w niniejszej analizie punkty końcowe (inna definicja odpowiedzi na leczenie; wyniki przedstawiane w podziale na grupy chorych z odpowiedzią i bez, wyniki przedstawiane dla pojedynczych chorych)	Lila A. R., Gopal R. A., Acharya S. V. i in.; Efficacy of cabergoline in uncured (persistent or recurrent) Cushing disease after pituitary surgical treatment with or without radiotherapy; Endocrine Practice. 2010 Nov/Dec, Vol 16, No. 6
<i>Luisetto 2001</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne dotyczące porównania chorych po skutecznym zabiegu chirurgicznym (N=9) z tymi, u których zastosowano ketokonazol po nieskuteczności leczenia chirurgicznego (N=10). W badaniu oceniano wpływ terapii na gęstość mineralną kości.	Luisetto G., Zangari M., Camozzi V. i in.; Recovery of bone mineral density after surgical cure, but not by ketoconazole treatment, in Cushing's syndrome, Osteoporos Int. 2001,12(11) :956-60
<i>Moncet 2007</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie obserwacyjne, w którym okres leczenia w badaniu wynosił 32,6 mies. (mediana czasu trwania leczenia)	Moncet D., Morando D. J., Pitoia F. i in.; Ketoconazole therapy: an efficacious alternative to achieve eucortisolism in patients with Cushing's syndrome, MEDICINA (Buenos Aires). 2007, 67: 26-3

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Nankova 2018</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, retrospektywne mające na celu zobrazowanie zmian w leczeniu zespołu Cushinga w okresie pomiędzy 1965 a 2016 rokiem. Przedstawiono wyniki dla 50 chorych z hiperkortyzolemią ACTH-zależną, przy czym nie przedstawiono informacji o odsetku chorych z ektopowym wydzielaniem ACTH, jak również o tym, czy chorzy ci przeszli uprzednio leczenie chirurgiczne, bądź się do niego nie kwalifikują.	Nankova A., Yaneva M., Elenkova A. i in.; Cushing's Syndrome: A Historic Review of the Treatment Strategies and Corresponding Outcomes in a Single Tertiary Center over the Past Half-Century, <i>Horm Metab Res.</i> 2018 Apr, 50(4): 280-289
<i>Newell-Price 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Newell-Price J.; Ketoconazole as an adrenal steroidogenesis inhibitor: effectiveness and risks in the treatment of Cushing's disease, <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2014 May, 99(5): 1586-8
<i>Palui 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Palui R., Sahoo J., Kamalanathan S. i in.; Effect of cabergoline monotherapy in Cushing's disease: an individual participant data meta-analysis, <i>Journal of Endocrinological Investigation.</i> 2018 Aug, 41(12): 1445-1455
<i>Pascual-Corrales 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku.	Pascual-Corrales E., Velázquez A. T., Zubieta J. L. i in.; Cabergoline for Cushing's disease: A case report, <i>Endocrinología y Nutrición.</i> 2015 Dec, Vol. 62, No. 10: 475-518
<i>Solak 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne dotyczące łącznie 33 chorych na CD, spośród których jedynie 3 było poddanych terapii ketokonazolem.	Solak M., Kraljevic I., Dusek T. i in.; Management of Cushing's disease: a single-center experience, <i>Endocrine.</i> 2016 Mar, 51(3): 517-23
<i>Sonino 1991</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące 34 chorych, spośród których u 28 stwierdzono zespół Cushinga zależny od przysadki. Brak danych dotyczących liczby chorych, u których terapię ketokonazolem zastosowano po leczeniu chirurgicznym.	Sonino N., Boscaro M., Paoletta A. i in.; Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients, <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 1991 Oct, 35(4): 347-52
<i>Stalla 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja poglądowa dotycząca bieżących wyzwań, przedstawiająca wady i zalety aktualnie stosowanych testów diagnostycznych, podkreślająca potrzebę	Stalla G. K., Clato D., Dimopoulou C.; "The Adrenal Gland: Central Relay in Health and Disease – Current Challenges and Perspectives 2018" – Cushing's Disease, <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes.</i> 2019, 127(02/03): 147-155

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		nowych metod diagnostycznych, oceny skuteczności leczenia operacyjnego i dostępnych środków farmakologicznych oraz określająca przyszłe perspektywy w leczeniu choroby Cushinga.	
<i>Takebe 1973</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie mające na celu porównanie odpowiedzi na pojedynczą dawkę MET przyjmowaną o różnych porach dnia, przeprowadzone na grupie 6 chorych z syndromem Cushinga względem grupy zdrowych osób.	Takebe K.; Temporal Rhythm in the Response of Urinary 17-OHCS to Metopirone in Cushing's Syndrome Due to Bilateral Adrenal Hyperplasia, J Clin Endocrinol Metab. 1973 Mar, 36(3): 433-8
<i>Theodoropoulou 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne	Theodoropoulou M., Reincke M.; Tumor-Directed Therapeutic Targets in Cushing Disease, J Clin Endocrinol Metab. 2019 Mar, 104(3): 925-933
<i>Totani 1990</i>	Niewłaściwa metodyka	W populacji chorych zastosowano metyrapon jako leczenie wstępne przed dalszą terapią.	Totani Y., Niinomi M., Takatsuki K. i in.; Effect of Metyrapone Pretreatment on Adrenocorticotropin Secretion Induced by Corticotropin Releasing Hormone in Normal Subjects and Patients with Cushing's Disease, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1990 Mar, Issue 3, Vol. 70: 798-803
<i>van den Bosch 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne dotyczące nieodpowiedniej populacji: chorym podawano metyrapon przed przeprowadzeniem leczenia chirurgicznego.	van den Bosch O. F. C., Stades A. M. E., Zelissen P. M. J.; Increased long-term remission after adequate medical cortisol suppression therapy as presurgical treatment in Cushing's disease, Clinical Endocrinology (Oxf). 2014 Feb, 80(2): 184-90

7.5.3. Naturalny przebieg choroby

Tabela 41.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – naturalny przebieg choroby

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Bayram 2009</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące porównania dorosłych z chorobą Cushinga (N=11) względem grupy kontrolnej (N=32) złożonej z chorych z chorobami współistniejącymi, w którym nie analizowano punktów końcowych zbieżnych z	Bayram N. A., Ersoy R., Aydin C. i in. Assessment of left ventricular functions by tissue Doppler echocardiography in patients with Cushing's disease J Endocrinol Invest. 2009, 32(3):248-52

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		raportowanymi w badaniu <i>Lacroix 2018</i>	
<i>Bolland 2011</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie pierwotne uwzględniające także osoby poniżej 18. roku życia; chorzy byli leczeni z powodu zespołu Cushinga	Bolland M. J., Holdaway I.M., Berkeley J.E. i in. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2011, 75(4):436-42
<i>Broder 2014</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie, w którym analizowano chorych z 2 retrospektywnych badań amerykańskich, dotyczące chorych poddanych uprzednio różnym rodzajom leczenia choroby Cushinga	Broder M. S., Neary M. P., Chang E. i in Treatment patterns in Cushing's disease patients in two large United States nationwide databases: application of a novel, graphical methodology. <i>Pituitary</i> 2014, 18(4):474-9
<i>Brue 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Wytyczne dla lekarzy pierwszego kontaktu	Brue T., Castinetti F. The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2016, 11 (1):1-17
<i>Burkhardt 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące zaników struktur mózgu u chorych z nieleczoną chorobą Cushinga. W badaniu nie przedstawiono punktów końcowych zgodnych z tymi z badania <i>Lacroix 2018</i>	Burkhardt T., Lüdecke D., Spies L. i in. Hippocampal and cerebellar atrophy in patients with Cushing's disease. <i>Neurosurg Focus</i> . 2015, 39(5):E5
<i>Clayton 2010</i>	Niewłaściwa populacja	Wtórna analiza 6 badań, uwzględniające chorych; chorzy byli leczeni z powodu zespołu Cushinga	Clayton R.N. Mortality in Cushing's disease. <i>Neuroendocrinology</i> . 2010, 92 Suppl 1:71-6
<i>Daniel 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie dotyczące nowych doniesień z zakresu genetycznego podłoża choroby Cushinga	Daniel E., Newell-Price J. Recent advances in understanding Cushing disease: resistance to glucocorticoid negative feedback and somatic USP8 mutations. <i>F1000Res</i> . 2017, 6:613
<i>Kirilov 2003</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy uczestniczący w badaniu byli leczeni z powodu zespołu Cushinga	Kirilov G., Tomova A., Dakovska L. i in. Elevated plasma endothelin as an additional cardiovascular risk factor in patients with Cushing's syndrome. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2003, 149(6):549-53
<i>Lamos 2014</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne uwzględniające badania w grupie chorych leczonych z powodu choroby Cushinga	Lamos E. M., Munir K.M. Cushing disease: highlighting the importance of early diagnosis for both de novo and recurrent disease in light of evolving treatment patterns. <i>Endocr Pract</i> . 2014, 20(9):945-55
<i>Ragnarsson 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne opisujące chorych otrzymujących leczenie	Ragnarsson O., Johannsson G. Cushing's syndrome: a structured short- and long-term management plan for patients in remission. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2013, 169(5):R139-52
<i>Ray 1995</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie pierwotne z udziałem chorych leczonych (odniesienie do grupy chorych nieleczonych); brak wyników dla nieleczonych chorych	Ray D.W., Gibson S., Crosby S.R. i in. Elevated levels of adrenocorticotropin (ACTH) precursors in post-adrenalectomy Cushing's disease

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			and their regulation by glucocorticoids. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1995, 80(8):2430-2436
<i>Ritchie 1990</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące 11 dorosłych z chorobą Cushinga, w którym nie poddano analizie punktów końcowych zgodnych z badaniem <i>Lacroix 2018</i>	Ritchie C.M., Sheridan B, Fraser R. i in. Studies on the pathogenesis of hypertension in Cushing's disease and acromegaly. Q J Med. 1990, 76(280):855-67
<i>Roelfsema 2014</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy uczestniczący w badaniu byli leczeni z powodu zespołu Cushinga	Roelfsema F., Pereira A. M., Biermasz N. R. i in. Hormone secretion by pituitary adenomas is characterized by increased disorderliness and spikiness but more regular pulsing. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(10):3836-44
<i>Sonino 1998</i>	Niewłaściwa populacja	Opracowanie wtórne; nie podano informacji, czy opisywani chorzy przyjmowali leczenie	Sonino N., Fava G.A. Psychosomatic aspects of Cushing's disease Psychother Psychosom. 1998;67(3):140-6
<i>Starkman 2001</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie pierwotne prawdopodobnie uwzględniające także osoby poniżej 18. roku życia; nie podano odsetka osób w tym wieku; u wszystkich chorych diagnoza potwierdzona operacyjnie	Starkman M.N., Giordani B., Berent S. i in. Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements. Psychosom Med. 2001, 63(6):985-93
<i>Tucker 1978</i>	Niewłaściwa metodyka	Informacje na temat wzoru fal mózgowych u chorych z CD. Krótki czas badania, przed wdrożeniem leczenia, brak informacji o przebiegu naturalnym choroby.	Tucker, R. P., Weinstein, H. E., Schteingart, D. E., & Starkman, M. N. EEG Changes and Serum Cortisol Levels in Cushing's Syndrome. Clinical Electroencephalography 1978, 9(1), 32-37. doi:10.1177/155005947800900104
<i>Visser 1981</i>	Niewłaściwa metodyka	Informacje tylko na temat stężenia TSH w krwi chorych na CD, brak informacji o przebiegu naturalnym choroby.	Visser T.J., Lamberts S. W. Regulation of TSH secretion and thyroid function in Cushing's disease. Acta Endocrinol (Copenh). 1981, 96(4):480-3

7.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 42.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 43.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 44.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 45.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 46.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych

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

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

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 47.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –

Tabela 48.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							

7.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 49.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ◦ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ◦ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ◦ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ◦ metodyki badań 	TAK Rozdział: 3.4, 3.7, 7.4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	TAK Rozdział: 3.4.2 (wskazano brak przeglądów systematycznych dotyczących PAS i.m.)

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	TAK Rozdział:
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	TAK Rozdział: 3.4.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	TAK Rozdział: 7.2, 7.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	TAK Rozdział: 3.4.2
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / najmniej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	TAK Rozdział: 7.4
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	TAK Rozdział: 7.4
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	TAK Rozdział: 7.4
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	TAK Rozdział: 7.4
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	TAK Rozdział: 7.4
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	TAK Rozdział: 7.4
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	TAK Rozdział: 7.4
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	TAK Rozdział: 7.4
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	TAK Rozdział: 3.11, 0

**Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi
w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	TAK Rozdział: 3.13, 3.15

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – Etap I	22
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – Etap II	25
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania <i>Lacroix 2018</i> ..	36
Tabela 4. Ocena homogeniczności badania <i>Lacroix 2018</i> względem badań włączonych dla ketokonazolu	46
Tabela 5. Ocena homogeniczności badania <i>Lacroix 2018</i> względem badań włączonych dla kabergoliny	49
Tabela 6. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Lacroix 2018</i>, <i>Castinetti 2008</i>, <i>Castinetti 2014</i> i <i>Espinosa-de-los-Monteros 2017</i>	56
Tabela 7. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Lacroix 2018</i>, <i>Pivonello 2009</i>, <i>Godbout 2010</i>, <i>Vilar 2010</i> i <i>Ferriere 2017</i>	64
Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania randomizowanego wg zaleceń Cochrane	74
Tabela 9. Zmiana w jakości życia na podstawie kwestionariusza CushingQoL – badanie <i>Lacroix 2018</i>	77
Tabela 10. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia mUFC – badanie <i>Lacroix 2018</i>	81
Tabela 11. Zmiana stężenia mUFC – badanie <i>Lacroix 2018</i>	86
Tabela 12. Zmiana stężenia ACTH w osoczu – badanie <i>Lacroix 2018</i>	87
Tabela 13. Częstość występowania wartości stężenia kortyzolu w zakresie normy – badanie <i>Lacroix 2018</i>	88
Tabela 14. Zmiana stężenia kortyzolu – badanie <i>Lacroix 2018</i>	89

Tabela 15. Częstość występowania poprawy objawów klinicznych CD – badanie <i>Lacroix 2018</i>	89
Tabela 16. Zmiany w parametrach oceniających objawy kliniczne CD – badanie <i>Lacroix 2018</i>	92
Tabela 17. Zmiana objętości guza przysadki – badanie <i>Lacroix 2018</i>	94
Tabela 18. Zmiana objętości guza przysadki – badanie <i>Lacroix 2018</i>	95
Tabela 19. Częstość występowania zgonów – badanie <i>Lacroix 2018</i>	97
Tabela 20. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) związanych z badanym lekiem – badanie <i>Lacroix 2018</i>	98
Tabela 21. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem – badanie <i>Lacroix 2018</i>	99
Tabela 22. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – badanie <i>Lacroix 2018</i>	99
Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – badanie <i>Lacroix 2018</i>	103
Tabela 24. Częstość występowania zmian w parametrach laboratoryjnych – badanie <i>Lacroix 2018</i>	116
Tabela 25. Wartości parametrów laboratoryjnych – badanie <i>Lacroix 2018</i>	117
Tabela 26. Częstość stosowania leków przeciwcukrzycowych– badanie <i>Lacroix 2018</i>	119
Tabela 27. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – naturalny przebieg choroby	120
Tabela 28. Zestawienie zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń, podjętych działań i brakujących informacji dotyczących stosowania pasyreotydu .	126
Tabela 29. Ciężkie działania niepożądane raportowane w badaniach klinicznych (dane skumulowane)	128

Tabela 30. Ciężkie działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu analizowanej interwencji do obrotu.....	129
Tabela 31. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Signifor®.....	136
Tabela 32. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Signifor®.....	141
Tabela 33. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych PAS.....	143
Tabela 34. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla pasyreotydu w populacji docelowej.....	159
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – etap I.....	160
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	161
Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – naturalny przebieg choroby.....	162
Tabela 38. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych.....	163
Tabela 39. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów (Etap I).....	180
Tabela 40. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	185
Tabela 41. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – naturalny przebieg choroby.....	190
Tabela 42. Kryteria Cook.....	193
Tabela 43. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	193
Tabela 44. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	193

Tabela 45. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	194
Tabela 46. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	195
Tabela 47. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	196
Tabela 48. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	197
Tabela 49. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	197

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (Etap I)	28
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (Etap II)	30
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (naturalny przebieg choroby)	123

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Arafah 2007	Arafah B.M., Nishiyama F.J., Tlaygeh H., Hejal R., Measurement of salivary cortisol concentration in the assessment of adrenal function in critically ill subjects: a surrogate marker of the circulating free cortisol, J Clin Endocrinol Metab. 2007 Aug;92(8):2965-71
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Signifor® (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2019
ChPL Signifor®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Signifor®, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/signifor-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 03.01.2019 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2010	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
Higgins 2011	Higgins J.P.T., Green S. (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 25.10.2018 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Janzen 2013	Janzen W., Turpin K.V.L., Warren S.A. Change in the Health-Related Quality of Life of Multiple Sclerosis Patients over 5 Years; <i>Int J MS Care</i> . 2013;15:46–53
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 02.04.2019 r.)
NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: : 02.04.2019 r)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
PRISMA	PRISMA Statement, http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu: 16.10.2018 r.)
Feedlers 2012	Feedlers R. A., Hofland L. J., Medical treatment of Cushing's Disease, <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2013, 98(2): 425-38
Clayton 2011	Clayton R. N., Raskauskiene D., Reulen R. C., Jones P. W., Mortality and Morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and Meta-Analysis of Literature, <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 2011; 96: 632–642
Huguet 2015	Huguet I., Ntali G., Grossman A. i in., Cushing's disease – quality of life, recurrence and long – term morbidity, <i>European Endocrinology</i> , 2015;11(1):34–8
Starkman 1993	Starkman M. N., The HPA Axis and Psychopathology: Cushing's Syndrome, <i>Psychiatric Annals</i> 1993; 23: 12/December
Starkman 2001	Starkman M. N., Giordani B., Berent S., i in., Elevated Cortisol Levels in Cushing's Disease Are Associated With Cognitive Decrements, <i>Psychosomatic Medicine</i> 63:985–993 (2001)
Badania włączone do analizy	
Lacroix 2018	Lacroix A., Gu F., Gallardo W., i in., Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial, <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2018 Jan;6(1):17-26
Castinetti 2014	Castinetti F., Guignat L., Giraud P. i in.; <i>Ketoconazole in Cushing's Disease: Is It Worth a Try?</i> , <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2014 May, 99(5): 1623–1630
Castinetti 2008	Castinetti F., Morange I., Jaquet P. i in.; <i>Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease</i> , <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2008, 158: 91–99
Espinosa-de-los-Monteros 2017	Espinosa-de-los-Monteros A. L., Sosa-Eroza E., Espinosa E. i in.; <i>Long-term outcome of the different treatment alternatives for recurrent and persistent Cushing's disease</i> , <i>Endocrine Practice</i> . 2017 Jul, Vol. 23, No. 7: 759-767
Ferriere 2017	Ferriere A., Cortet C., Chanson P. i in.; <i>Cabergoline for Cushing's disease: a large retrospective multicenter study</i> : <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2017, 176: 305-314

Godbout 2010	Godbout A., Manavela M., Danilowicz K. i in.; <i>Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease</i> : European Journal of Endocrinology. 2010, 163: 709-716
Pivonello 2009	Pivonello R., De Martino M. C., Cappabianca P. i in.; <i>The medical treatment of Cushing's disease: Effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery</i> . J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jan, 94(1): 223-230
Vilar 2010	Vilar L., Naves L. A., Azevedo M. F. i in.; <i>Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease</i> : Pituitary. 2010, 13: 123-129
Dodatkowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa (EMA) oraz dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2019	https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages (data dostępu: 03.01.2019 r.)
ChPL Signifor	Charakterystyka Produktu Leczniczego Signifor®, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/signifor-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 03.01.2019 r.)
EMA 2017	CHMP assessment report on extension(s) of marketing authorisation and an extension of indication variation, EMA/CHMP/508155/2017, https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/signifor-h-c-2052-x-0030-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf (data dostępu: 03.01.2019 r.)
FDA 2018	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203255s004lbl.pdf (data dostępu: 03.01.2019 r.)
WHO UMC 2019	http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 03.01.2019 r.)