Metopirone (metyrapon) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga
Analiza efektywności klinicznej

Wykonawca:
Instytut Arcana
a CERTARA Company

Dane kontaktowe:
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
https://inar.pl/

Analiza wykonana na zlecenie:
Esteve Pharmaceuticals S.A.

Kraków, marzec 2026 r.

© Instytut Arcana a CERTARA Company
Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Zleceniodawca	**Esteve Pharmaceuticals S.A.**	Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4 08038 Barcelona Hiszpania
Wykonawca	**Instytut Arcana** **a CERTARA Company**	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków Tel./fax. +48 12 263 60 38 https://inar.pl
Data ukończenia analizy	Marzec 2026 r. [redacted]	

[redacted]

[redacted]

Konflikt interesów

Report został sfinansowany przez firmę *Esteve Pharmaceuticals S.A.* Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Spis treści 3

Indeks skrótów 6

Streszczenie 9

1. Metodyka analizy 17

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej 17

1.2. Pytanie kliniczne 19

1.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu 19

1.4. Metody identyfikacji badań 21

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych 21

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych 21

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych 22

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych 23

1.6. Ocena jakości danych 24

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna 24

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna 25

1.7. Analiza statystyczna 26

2. Wyniki przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne 27

3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych i plan dokumentu 31

4. Analiza efektywności klinicznej metyraponu w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga 32

4.1. Skuteczność kliniczna 33

4.2. Bezpieczeństwo 43

5. Porównanie efektywności klinicznej metyraponu i osilodrostatu w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga – zestawienie danych 46

5.1. Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań włączonych do zestawienia danych 47

5.2. Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej metyraponu oraz osilodrostatu 53

5.2.1. Skuteczność kliniczna 53

5.2.2. Bezpieczeństwo 55

6. Porównanie efektywności klinicznej metyraponu i pasyreotydu w leczeniu pacjentów z chorobą Cushinga – zestawienie danych 60

6.1. Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań włączonych do zestawienia danych 61

6.2. Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej metyraponu oraz pasyreotydu 64

6.2.1. Skuteczność kliniczna 64

6.2.2. Bezpieczeństwo 68

7. Ocena efektywności praktycznej 71

8. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa 87

8.1. Cel 87

8.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa 87

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL 87

8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPLWMiPB, MHRA, WHO-UMC 89

8.5. Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Metopirone na podstawie opublikowanych danych z baz monitorujących bezpieczeństwo leków po ich wprowadzeniu do obrotu 90

9. Ograniczenia 93

10. Dyskusja 94

10.1. Wyszukiwanie 94

10.2. Wybór komparatorów 95

10.3. Wiarygodność zewnętrzna 95

10.4. Wiarygodność wewnętrzna 96

10.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami 96

11. Wnioski końcowe 97

12. Piśmiennictwo 99

12.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja, streszczenie 99

12.2. Badania włączone dla ocenianej interwencji 100

12.3. Badania włączone dla wybranych komparatorów 101

12.4. Przeglądy systematyczne 102

12.5. Efektywność praktyczna 102

12.6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa 102

12.7. Publikacje wyłączone z analizy dla metyraponu 103

12.8. Publikacje wyłączone z analizy dla osilodrostatu 105

12.9. Publikacje wyłączone z analizy dla pasyreotydu 106

13. Spis tabel, rysunków i wykresów 107

14. Załączniki 110

14.1. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych ... 110
14.1.1. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych dla ocenianej interwencji ... 110
14.1.2. Strategia wyszukiwania dla komparatorów ... 111
14.1.3. Diagram wyszukiwania wg PRISMA ... 112
14.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu ... 116
14.2.1. Charakterystyka badań dla ocenianej interwencji ... 116
14.2.2. Charakterystyka badań po stronie komparatorów ... 123
14.3. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy ... 136
14.3.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) ... 136
14.3.1.1. Opis skali RoB2 ... 136
14.3.2. Ocena badań w skali NICE ... 149
14.3.3. Ocena badań w skali NOS ... 151
14.3.4. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2) ... 155
14.3.4.1. Opis skali AMSTAR 2 ... 155
14.3.4.2. Wyniki oceny jakości przeglądów systematycznych ... 159

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
AE/AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. *adverse event/events*)
ACTH	Hormonu adrenokortykotropowy (ang. *adrenocorticotropic hormone*)
AKL	Analiza efektywności klinicznej
AMSTAR	Skala do oceny jakości przeglądów systematycznych (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
CDC	Dobowa krzywa kortyzolowa (ang. *cortisol „day-curve"*)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)
DCO	Data odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
DB	Badania podwójnie zaślepione (ang. *double-blind*)
DBD	Ciśnienie rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*)
EBM	Medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. *evidence-based medicine*)
EAS	Ektopowy zespół wydzielania ACTH (ang. *ectopic ACTH syndrome*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EMTREE	Tezaurus Nauk Przyrodniczych Elsevier (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)
FPG	Glukoza na czczo (ang. *fasting plasma glucose*)
FU	Okres obserwacji (ang. *follow-up*)
GGN	Górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)
H2H	Porównanie bezpośrednie (ang. *head to head*)
HbA1c	Hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*)
HDL-C	Lipoproteiny o dużej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*)
HR	Hazard względny (ang. *hazard ratio*)
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)
i.v.	Dożylnie (łac. *intravenosa*)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*)

kg	Kilogram
LDL-C	Lipoproteiny o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*)
LNSC	Późnonocne stężenie kortyzolu w ślinie (ang. *late-night salivary cortisol*)
m^2	Metr kwadratowy
MD	Średnia zmiana (ang. *mean difference*)
MeSH	Kontrolowany słownik pojęć medycznych stosowany do indeksowania artykułów w bazach danych (ang. *Medical Subject Headings*)
mg	Miligram
mies.	Miesiąc
MET	metyrapon
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	Liczba zdarzeń
NCI-CTCAE	Skala toksyczności zgodnie z kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Badań nad Rakiem (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)
n/d	Nie dotyczy
ND	Nieoznaczone
NICE	Narodowy Instytutu Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*)
NR	Nie raportowano (ang. not reported)
OL	Badanie otwarte (ang. *open-label*)
OR	Iloraz szans (ang. *odds ratio*)
ORR	Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*)
OSI	Osilodrostat
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej)
PAS	Pasyreotyd
PICOS	Populacja (ang. *Population*), interwencja (ang. *Intervention*), komparator (ang. *Comparator*), wyniki zdrowotne (ang. *Outomes*), typ badania (ang. *Study*)
PLC	Placebo
PRISMA	*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*)
RoB2	Skala oceny jakości badań Cochrane (ang. *Risk-of-Bias tool for randomized trials*)
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. *serious adverse event/events*)
SD	Odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
TRAE/TRAEs	Zdarzenie/a niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse events*)
tyg.	Tygodnie
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
vs	W porównaniu z (ang. *Versus*)

WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
mUFC	Średnie 24-godzinne stężenie wolnego kortyzolu w moczu (ang. *mean 24-hour urinary free cortisol concentration*)

Streszczenie

Cel analizy

Niniejsza analiza została przeprowadzona w celu oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego Metopirone (metyrapon) stosowanego w leczeniu endogennego zespołu Cushinga.

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy *Esteve Pharmaceuticals S.A.*

Metodyka i założenia

Analizę efektywności klinicznej poprzedzono oceną problemu decyzyjnego [6] obejmującą opis problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Metopirone, przegląd wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji w innych krajach. [redacted]

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego, opierając się na wytycznych Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [7] oraz AOTMiT [1]. Jakość badań spełniających włączonych do przeglądu oceniono przy użyciu narzędzi właściwych dla ich metodologii. Wyniki przeanalizowano i zaprezentowano zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (EBM, ang. *Evidence Based Medicine*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych przeglądów literatury opowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline, Embase i Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews; Cochrane Central Register of Controlled Trials). Na stronie clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.08.2026 r.

Efektem systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszego opracowania było odnalezienie jednego przeglądu systematycznego oceniającego efektywność kliniczną metyraponu: *Galendi 2021* oraz jednej analizy porównania pośredniego z dopasowaniem (MAIC, ang. *Matched Adjusted Indirect Comparison*): *Hickey 2025*.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury nie zidentyfikowano prospektywnych randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną Metopirone z wybranymi w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) komparatorami we wnioskowanej populacji pacjentów. Odnaleziono jedno prospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne kontrolnej PROMPT (*Niemann 2025*) przedstawiające efektywność kliniczną produktu leczniczego Metopirone w populacji pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

W związku z brakiem bezpośrednich badań porównujących efektywność kliniczną leku Metopirone z wybranymi komparatorami przeprowadzono dodatkowe, oddzielne przeglądy dla komparatorów, uwzględniając zmodyfikowane kryteria włączenia.

Wynikiem czego było odnalezienie 2 prospektywnych badań klinicznych (LINC 3, LINC 4) oceniających efektywność kliniczną osilodrostatu w populacji pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. W przypadku

drugiego komparatora tj. pasyreotydu zidentyfikowano jedno prospektywne badania kliniczne (G2304 [*Lacroix 2018*]) w populacji pacjentów z chorobą Cushinga.

W ramach efektywności praktycznej zidentyfikowano 5 badań: *Verhelst 1991*, *Daniel 2015*, *Ceccato 2018*, *Detomas 2022* oraz *Detomas 2024*.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa obejmowała identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), Centrum Monitorującego Uppsala (WHO-UMC) oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA). W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa uwzględniono również publikację *Xia 2025*, w której wykorzystano publiczną bazę FDA FAERS jako źródło danych.

Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa metyraponu w populacji pacjentów z endogennym zespołem Cushinga

W badaniu PROMPT mediana wieku pacjentów wynosiła 47 lat (22–73), a większość stanowiły kobiety (69,9%). Etiologia obejmowała głównie chorobę Cushinga (89,8%), natomiast ektopowe wydzielanie ACTH (8,2%) oraz obustronny przerost nadnerczy (2,0%) występowały rzadko. Nasilenie zespołu Cushinga było głównie umiarkowane (63,3%) lub ciężkie (32,7%). Do najczęstszych chorób współistniejących należały nadciśnienie tętnicze (69,4%), cukrzyca (42,9%), dyslipidemia (40,8%) i osteoporoza (40,8%). U pacjentów z chorobą Cushinga wcześniej stosowano leczenie farmakologiczne (n=29), operację przysadki (n=30) i/lub radioterapię (n=5).

Skuteczność kliniczna

Badanie PROMPT wykazało wysoką skuteczność metyraponu w leczeniu zespołu Cushinga. Pierwszorzędowy punkt końcowy – **normalizacja średniego dobowego wydalania wolnego kortyzolu w moczu** (mUFC ≤165 nmol/24 h) w 12. tygodniu leczenia – osiągnięto u 46,9% pacjentów (23/49; 95% CI: 32,5–61,7), przy medianie dawki 1500 mg/dobę. Efekt utrzymywał się w kolejnych ocenach: 52,5% w 24. tygodniu i 48,6% w 36. tygodniu. Odsetek pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią zespołu Cushinga zmniejszył się z 96% w punkcie wyjściowym do 11% w 12. tygodniu, przy czym nie stwierdzono żadnych przypadków ciężkiego przebiegu choroby. Zaobserwowane w 12. tygodniu zmniejszenie nasilenia objawów utrzymywało się do 36. tygodnia leczenia.

Zmiana mUFC względem wartości wyjściowej:

- Mediana mUFC spadła z 570,3 nmol/24 h (zakres: 291–8476) do 171,3 nmol/24 h w 12. tygodniu ($p < 0,0001$), co odpowiada redukcji o 74%;
- W 24. tygodniu mediana wynosiła 160,2 nmol/24 h (−73%), a w 36. tygodniu 173,0 nmol/24 h (−70%)
- Średnia zmiana mUFC w 12. tygodniu: −679,1 nmol/24 h.

Odpowiedź na leczenie:

- W 12. tygodniu odpowiedź (pełna lub częściowa) osiągnęło 80,9% pacjentów, w 24. tygodniu 77,5%, a w 36. tygodniu 71,4%;
- Częściowa odpowiedź: 31,9% (12. tydz.), 25,0% (24. tydz.), 22,8% (36. tydz.).

Czas do uzyskania efektu:

- Mediana czasu do eukortyzolemii: 34 dni (95% CI: 16–57);
- Mediana czasu do odpowiedzi na leczenie: 14 dni (95% CI: 8–15), co potwierdza szybki początek działania.

Kontrola rytmu dobowego kortyzolu:

- Normalizacja LNSC: 21,7% w 12. tygodniu, 27,3% w 36. tygodniu;
- Dobowe stężenie kortyzolu w ślinie istotnie zmniejszyło się we wszystkich punktach czasowych, począwszy od 1. tygodnia (p=0,02), osiągając najniższą wartość w 12. tygodniu (p<0,0001), która utrzymywała się do 36. tygodnia (p=0,0033);
- Częstość nieprawidłowych wahań kortyzolu (AM:PM <1,92) spadła z 74% do 45% (p = 0,019).

Parametry metaboliczne i objawy kliniczne:

- Poprawa FPG (−5,3% w 12. tyg.), HbA1c (spadek z 5,7% do 5,4%), insuliny (−8,7% w 12. tyg.);
- Poprawa lipidów: cholesterol całkowity z 5,7 do 5,0 mmol/L, LDL z 3,5 do 3,1 mmol/L;
- Objawy kliniczne zespołu Cushinga uległy poprawie lub normalizacji u niemal 50% pacjentów do 2. tygodnia oraz u 80% pacjentów do 36. tygodnia leczenia.

Jakość życia:

- Skala CushingQoL: wzrost z 41,5 pkt do 51,0 pkt w 12. tygodniu (+10 pkt, klinicznie istotna zmiana), utrzymujący się w 24. i 36. tygodniu;
- Skala Tuebingen CD-25: spadek z 41 pkt do 30 pkt w 36. tygodniu (poprawa QoL).

Bezpieczeństwo

W trakcie 36-tygodniowego leczenia zdarzenia niepożądane wystąpiły u 94% pacjentów, przy czym dominowały objawy o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Zdecydowana większość działań niepożądanych pojawiła się w pierwszych 12 tygodniach fazy titracji dawki, co jest zgodne z mechanizmem działania metyraponu i ryzykiem hipokortyzolizmu.

Najczęściej zgłaszane objawy obejmowały nudności (38%), zmęczenie (26%) oraz ból głowy (22%). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowano u 24% pacjentów, a najczęstszym z nich była odwracalna niewydolność nadnerczy (12%). Niewydolność nadnerczy wystąpiła wyłącznie w fazie titracji dawki (6 zdarzeń u 6 pacjentów zarówno do 12., jak i do 36. tygodnia), miała charakter odwracalny i była opanowana standardowymi działaniami: modyfikacją dawki (n = 2) lub czasowym przerwaniem leczenia (n = 4), z krótkotrwałym podaniem hydrokortyzonu lub bez niego.

Nie stwierdzono przypadków zgonu. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania badania wystąpiły u 6% pacjentów w okresie 36 tygodni. W trakcie leczenia u kobiet obserwowano wzrost stężenia testosteronu, nie wiązał się on jednak z żadnymi istotnymi klinicznie następstwami, a częstość występowania hirsutyzmu pozostawała podobna do wartości wyjściowych (częstość według skali Ferriman-Gallweya wynosiła odpowiednio 60,6% na początku badania i 66,7% w 36. tygodniu).

Metyrapon był dobrze tolerowany i charakteryzował się korzystnym, przewidywalnym oraz możliwym do kontrolowania profilem bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane miały charakter odwracalny i występowały

głównie w okresie titracji dawki. W badaniu nie zidentyfikowano nowych ani nieoczekiwanych sygnałów bezpieczeństwa.

Metyrapon jest skuteczną i szybko działającą opcją leczenia zespołu Cushinga, umożliwiającą istotną redukcję stężenia kortyzolu oraz poprawę parametrów metabolicznych i jakości życia pacjentów. Efekt terapeutyczny utrzymuje się w dłuższej obserwacji, co potwierdza jego wartość w leczeniu zarówno krótkoterminowym, jak i przedłużonym.

Porównawcza analiza efektywności klinicznej metyraponu względem osilodrostatu – zestawienie danych

W oparciu o wyniki przeprowadzonego zestawienia danych wykazano, iż zastosowanie metyraponu wiązało się z istotną poprawą w zakresie kontroli hiperkortyzolemii, co potwierdzają wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie w badaniu PROMPT. W porównaniu z osilodrostatem, profil odpowiedzi był odmienny – w przypadku metyraponu częściej obserwowano częściową odpowiedź, natomiast osilodrostat częściej prowadził do całkowitej normalizacji stężenia kortyzolu, przy porównywalnym odsetku odpowiedzi ogółem.

Pod względem bezpieczeństwa zdarzenia niepożądane występowały często zarówno w grupie leczonej metyraponem, jak i osilodrostatem, zarówno w krótkim (12 tygodni), jak i długim okresie obserwacji (36-48 tygodni). W krótkim okresie zdarzenia niepożądane odnotowano u 84,0% pacjentów leczonych metyraponem oraz u 95,8% pacjentów leczonych osilodrostatem, natomiast w długoterminowej obserwacji odpowiednio u 94,0% i 100% pacjentów. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po 12 tygodniach obserwacji wynosiła 20,0% w grupie metyraponu oraz 4,2% w grupie osilodrostatu, natomiast po 36-48 tygodniach obserwacji odpowiednio 24,0% i 36,5%.

Niedoczynność kory nadnerczy jest rozpoznanym ryzykiem związanym ze stosowaniem inhibitorów steroidogenezy i wymaga ścisłego monitorowania niezależnie od zastosowanego leczenia. W badaniach LINC 3 i LINC 4 oceniających osilodrostat niedoczynność kory nadnerczy odnotowano u 25-28% pacjentów. W badaniu PROMPT oceniającym metyrapon niedoczynność kory nadnerczy wystąpiła u 12% pacjentów. Przypadki niedoczynności kory nadnerczy obserwowane w badaniu PROMPT miały charakter odwracalny, występowały głównie w okresie titracji dawki i były kontrolowane poprzez modyfikację dawkowania lub czasowe przerwanie leczenia, z zastosowaniem lub bez krótkotrwałej terapii hydrokortyzonem. Ze względu na krótki czas działania metyraponu (ok. 6-8 godzin) efekty farmakodynamiczne leku są relatywnie szybko odwracalne po modyfikacji dawkowania. Należy jednak zauważyć, że w piśmiennictwie opisano przypadki przedłużonej supresji czynności kory nadnerczy po ekspozycji na osilodrostat, co wskazuje na zasadność monitorowania ryzyka niedoczynności kory nadnerczy również w późniejszym okresie leczenia [25, 26].

Odsetek przerwań leczenia wzrastał wraz z czasem terapii i wynosił do 30,0% w grupie metyraponu po 36 tygodniach obserwacji, podczas gdy w badaniach z osilodrostatem odnotowano wartości na poziomie około 17-18%. Należy jednak zauważyć, że niedoczynność kory nadnerczy oraz pozostałe obserwowane zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem metyraponu występowały głównie w okresie titracji dawki, miały charakter odwracalny i były kontrolowane poprzez modyfikację dawkowania lub czasowe przerwanie leczenia. Nie raportowano nowych sygnałów bezpieczeństwa w późniejszym okresie obserwacji.

Porównawcza analiza efektywności klinicznej metyraponu względem pasyreotydu – zestawienie danych

Leczenie metyraponem wiązało się z wyższymi odsetkami odpowiedzi całkowitej i częściowej oraz głębszą redukcją stężenia mUFC w porównaniu z pasyreotydem w zbliżonych okresach obserwacji, szczególnie w analizie krótkoterminowej (24 tygodnie vs 7 miesięcy). Pomimo utrzymywania się efektu klinicznego

pasyreotydu w 12. miesiącu, odsetek odpowiedzi pozostawał niższy niż w odpowiadającym okresie obserwacji dla metyraponu. Zdarzenia niepożądane były częste w obu terapiach (94% dla metyraponu vs 98,6–100% dla pasyreotydu), a częstość ciężkich zdarzeń była porównywalna (24% vs 22–28%). Profil zdarzeń niepożądanych różnił się – biegunka częściej występowała przy pasyreotydzie, natomiast nudności przy metyraponie. Odsetek przerwań leczenia wzrastał w czasie i był zbliżony w obu grupach (do 30% dla metyraponu vs ok. 29–32% dla pasyreotydu). Z uwagi na różnice w metodyce badań oraz w charakterystyce populacji porównanie to należy traktować jako pośrednie porównanie jakościowe, wskazuje ono jednak na wyższą skuteczność metyraponu w krótko- i średnioterminowej kontroli hiperkortyzolizmu w różnych etiologiach zespołu Cushinga.

Wyniki analizy efektywności praktycznej

Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają, że metyrapon jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem w leczeniu zespołu Cushinga. Już w pierwszych dniach terapii obserwuje się istotny spadek stężenia kortyzolu, a w ciągu kilku tygodni większość pacjentów osiąga wartości zbliżone do docelowych. W badaniach obserwacyjnych odsetek normalizacji wydalania wolnego kortyzolu z moczem (mUFC) sięgał około 70% po 3–6 miesiącach leczenia, a efekt utrzymywał się nawet do 24 miesięcy. Duże analizy retrospektywne potwierdzają, że poprawa biochemiczna występuje u ponad 80% pacjentów, a pełna kontrola u 43–76%, w zależności od przyjętego kryterium. Lek jest skuteczny zarówno w krótkoterminowej terapii przedoperacyjnej, jak i w leczeniu długoterminowym, bez wyraźnego efektu utraty skuteczności w czasie.

Profil bezpieczeństwa metyraponu jest korzystny. Najczęstsze zdarzenia niepożądane to łagodne objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, dyskomfort), zawroty głowy oraz sporadyczne przypadki hiperandrogenizmu. Hipoadrenalizm występuje rzadko i jest skutecznie kontrolowany poprzez modyfikację dawki lub zastosowanie schematu „blokuj i zastępuj" (ang. *block-and-replace*). Nie odnotowano ciężkich powikłań ani zgonów związanych z leczeniem. Regularne monitorowanie potasu oraz stosowanie dokładnych metod oznaczania kortyzolu (preferowane LC-MS/MS) dodatkowo optymalizuje stosowanie terapii.

Wyniki poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa

W Charakterystyce Produktu Leczniczego wskazano, iż działaniami niepożądanymi występującymi w czasie podawania Metopirone, które występowały bardzo często były niewydolność nadnerczy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, nudności, bóle brzucha, biegunka, reakcje nadwrażliwości, bóle stawowe oraz osłabienie i obrzęki obwodowe. Na stronie EMA zidentyfikowano informację, iż bezpieczeństwo stosowania metyraponu jest monitorowane w ramach procedury PSUSA (*Periodic Safety Update Report Single Assessment*). W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO, w dniu 16.03.2026 r. odnotowano 577 przypadków działań niepożądanych leku Metopirone. Na stronach FDA, URPLWMiPB oraz MHRA nie zidentyfikowano żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Metopirone.

W publikacji *Xia 2025*, uwzględniającej analizę zgłoszeń FAERS, metyrapon wykazywał korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż osilodrostat, z niższym odsetkiem hospitalizacji i zgonów oraz mniejszym udziałem późnych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych (>12 miesięcy). Ponadto większość sygnałów bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem metyraponu miała charakter wczesny i przewidywalny, co sprzyja skutecznemu

monitorowaniu terapii i odróżnia go od osilodrostatu, dla którego obserwowano większy udział późnych i bardziej nasilonych zdarzeń niepożądanych.

Wnioski końcowe

Metyrapon jest szybko działającym inhibitorem steroidogenezy, który umożliwia normalizację stężenia kortyzolu oraz wspiera przywrócenie fizjologicznego dobowego rytmu jego wydzielania u pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. Leczenie metyraponem prowadzi do szybkiego i trwałego obniżenia stężenia kortyzolu, co przekłada się na poprawę jakości życia chorych. Metyrapon posiada również ponad sześć dekad doświadczenia klinicznego oraz korzystny, możliwy do monitorowania profil bezpieczeństwa, obejmujący niskie ryzyko niewydolności nadnerczy — stanu związanego z istotną chorobowością oraz zwiększoną częstością hospitalizacji

Metyrapon prowadzi do trwałej normalizacji stężenia kortyzolu

W badaniu PROMPT wykazano, że leczenie metyraponem prowadziło do szybkiej i trwałej redukcji stężenia mUFC, mediana spadku wynosiła 49% już w 1. tygodniu oraz 74% w 12. tygodniu terapii. Odsetek pacjentów z normalizacją mUFC w 24. i 36. tygodniu utrzymywał się na stałym poziomie. Poziom odpowiedzi na leczenie wynoszący 80% został osiągnięty już w 12. tygodniu i utrzymywał się w 24. i 36. tygodniu leczenia.

W badaniu *Ceccato 2018* mediana mUFC zmniejszyła się o 67% po 4 tygodniach oraz o 70% po 3 miesiącach terapii, przy czym 71% pacjentów osiągnęło normalizację tego parametru. W badaniu *Daniel 2015* wykazano, że ponad 80% pacjentów uzyskało poprawę stężenia krążącego kortyzolu, a ponad 50% osiągnęło jego normalizację w trakcie leczenia metyraponem. Należy zaznaczyć, że oba badania miały charakter retrospektywny, a uwzględnione populacje pacjentów różniły się od populacji analizowanej w badaniu PROMPT.

Krótki okres półtrwania metyraponu umożliwia elastyczne dawkowanie, co może wspierać przywrócenie fizjologicznego dobowego rytmu wydzielania kortyzol

Metyrapon charakteryzuje się szybkim początkiem działania, ponieważ średnie stężenie kortyzolu w surowicy zaczyna się obniżać już po 15–30 minutach od podania leku, osiągając maksymalne działanie po około 2 godzinach (przy dawce 40 mg/kg), co potwierdza jego potencjał do szybkiej kontroli hiperkortyzolemii [15].

Działanie leku utrzymuje się przez okres 6–8 godzin, co umożliwia stopniowe i kontrolowane obniżanie stężenia kortyzolu, przy jednoczesnym zachowaniu fizjologicznego porannego szczytu jego wydzielania [24].

Wykres 1. Średni dobowy profil stężenia kortyzolu w ślinie w kolejnych wizytach podczas badania [26]

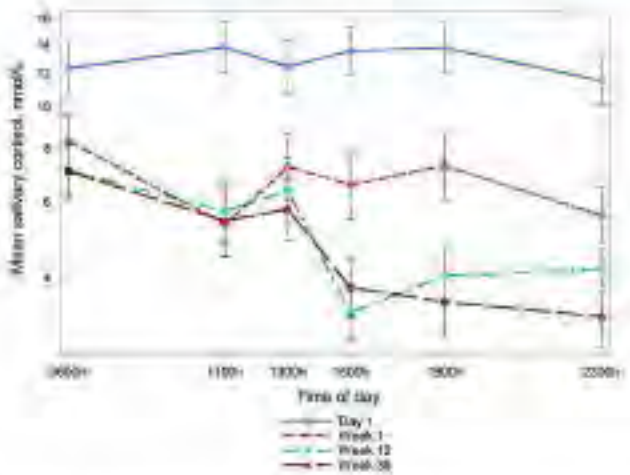


Figure 5. Mean morning cortisol day curves by visit during the study using a linear mixed model for repeated measures model to examine mean salivary cortisol as the response variable and time of day as fixed effect. The bars indicate standard error.

Dodatkowe dane farmakodynamiczne przedstawione przez *Thomeret 2026* wskazują, że leczenie metyraponem wiąże się z bardziej fizjologicznym profilem dobowych zmian stężenia kortyzolu, charakteryzującym się wyższymi wartościami porannymi oraz niższymi wartościami nocnymi w porównaniu z osilodrostatem. Autorzy sugerują, że obserwowane różnice mogą wynikać z krótszego okresu półtrwania metyraponu i większych dobowych fluktuacji stężeń leku w osoczu, co może sprzyjać zachowaniu fizjologicznego rytmu wydzielania kortyzolu [27].

Obecność chorób współistniejących związanych z zespołem Cushinga może znacząco wpływać na jakość życia pacjentów (QoL)

Liczne choroby współistniejące mogą zaburzać codzienne funkcjonowanie pacjentów z zespołem Cushinga, obejmując: zaburzenia snu, osłabienie mięśniowe, zwiększenie masy ciała, utratę pamięci, trudności z koncentracją, trudności w radzeniu sobie z emocjami i funkcjami wykonawczymi, nietolerancję stresu, chwiejność emocjonalną, drażliwość, lęk i depresję [16]. Powikłania metaboliczne i sercowo-naczyniowe również wpływają na jakość życia (QoL) [17]. Normalizacja stężenia kortyzolu wiąże się ze zmniejszeniem chorób współistniejących zależnych od kortyzolu, poprawą jakości snu względem aktywnej choroby [18] oraz poprawą parametrów sercowo-naczyniowych i metabolicznych [28].

Poprawa stanu chorób współistniejących przekłada się na wzrost jakości życia (QoL) pacjentów oraz może przyczyniać się do redukcji związanych z nimi kosztów. Poprawa objawów klinicznych oraz jakości życia po leczeniu metyraponem utrzymuje się w czasie, co wskazuje na trwałość efektu terapeutycznego. Obserwowana zależność pomiędzy poprawą snu, redukcją bólu i zwiększeniem aktywności fizycznej a lepszą jakością życia u pacjentów z zespołem Cushinga podkreśla znaczenie skutecznego leczenia w zmniejszaniu obciążenia chorobą [19].

Metyrapon ma dobrze udokumentowany i możliwy do kontrolowania profil bezpieczeństwa, pozwalający na jego stosowanie w szerokich grupach pacjentów, w tym w populacjach szczególnych, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego

Metyrapon ma wieloletnią historię stosowania, sięgającą ponad 60 lat [20]. W badaniu PROMPT poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 17% pacjentów, podczas gdy w badaniu LINC 3 z osilodrostatem

odnotowano je u 57% pacjentów. W długoterminowej obserwacji nie raportowano zwiększenia częstości ani pojawienia się nowych zdarzeń niepożądanych; obserwowano natomiast ich stopniowy spadek w czasie [28, 48, 49]. U pacjentów pediatrycznych, osób starszych oraz kobiet w ciąży leczonych metyraponem (*off-label*) nie obserwowano specyficznych problemów związanych z bezpieczeństwem [21, 22, 23].

Podczas leczenia metyraponem obserwuje się niższą częstość występowania niewydolności nadnerczy w porównaniu z osilodrostatem

Częstość występowania niewydolności nadnerczy podczas leczenia metyraponem mieści się w szerokim, ale relatywnie niskim zakresie 0–15% [48, 49]. Dane te kontrastują z wynikami uzyskanymi dla osilodrostatu, w przypadku, którego odsetek epizodów niewydolności nadnerczy wynosił 28% [36].

Dodatkowo, w badaniu *Ceccato 2018* nie odnotowano występowania opóźnionej niewydolności nadnerczy po zakończeniu leczenia metyraponem.

Metyrapon oraz osilodrostat wykazują podobną skuteczność w redukcji dobowego wydalania wolnego kortyzolu, przy czym leczenie metyraponem wiązało się z mniejszą częstością przerwań terapii spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi

W badaniu *Detomas 2024* [51] wykazano, że metyrapon i osilodrostat charakteryzują się porównywalną skutecznością w redukcji 24-godzinnego wydalania wolnego kortyzolu (24 h-UFC). W tym samym badaniu przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 11 pacjentów leczonych metyraponem (5%) oraz u 13 pacjentów otrzymujących osilodrostat (10%), co wskazuje na mniejszą częstość przerwań leczenia w grupie metyraponu.

Mediana czasu do uzyskania kontrolowanych wartości 24-godzinnego wydalania wolnego kortyzolu (UFC) podczas leczenia metyraponem była zbliżona do obserwowanej dla osilodrostatu i wynosiła 34 dni w badaniu PROMPT, wobec 35 dni w badaniu LINC 4 oraz 41 dni w badaniu LINC 3. W badaniu PROMPT odpowiedź na leczenie została osiągnięta w ciągu 14 dni od rozpoczęcia terapii.

1. Metodyka analizy

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczącymi oceny technologii medycznych [1], wytycznymi *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [7] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków – Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań dla analiz uwzględnianych we wnioskach refundacyjnych [3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymaganiami AOTMiT niniejsza analiza obejmuje:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu danych klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane* Collaboration [7],
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono według metodyki przeglądu systematycznego stosowanej w raportach HTA w następujących etapach:

- Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:

  (P – *population*) grupy pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny,

  (I – *intervention*) interwencji zdrowotnej (procedury lub produktu leczniczego z określonym sposobem dawkowania i innymi cechami definiującymi technologię medyczną będącą przedmiotem decyzji),

  (C – *comparators*) interwencji porównawczych, czyli komparatorów (technologii, które w największym stopniu zostaną zastąpione przez ocenianą interwencję, tzw. „aktualna praktyka"),

  (O – *outcomes*) efektów zdrowotnych będących przedmiotem oceny (klinicznie istotnych wyników, których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia),

  (S – *study design*) rodzajów badań, które pozwalają uzyskać wiarygodne dane na temat efektywności klinicznej ocenianej interwencji (najlepszą ocenę skuteczności zapewniają dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją; w ocenie bezpieczeństwa istotny jest także długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

  Analizę problemu decyzyjnego przedstawiono w osobnym dokumencie [6];

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, które obejmuje:

- sformułowanie kryteriów włączenia i wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS,
- konstrukcję strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego,
- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu,
- systematyczną selekcję badań naukowych na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji;

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników;
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy;
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu,
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*);
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych,
  - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [8];
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych;
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Przedmiotem analizy jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności oraz bezpieczeństwa) produktu leczniczego Metopirone (substancja czynna: metyrapon) stosowanego w leczeniu endogennego zespołu Cushinga.

W ramach analizy klinicznej porównywano metyrapon (MET) z osilodrostatem oraz pasyreotydem (komparator dodatkowy) w rozważanej populacji pacjentów.

Analizowana populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Metopirone i rozpatrywana w analizie jest zgodna ze wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Metopirone [5]. Szczegóły przedstawiono w APD [6].

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy *Esteve Pharmaceuticals S.A.*

1.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań opracowano na podstawie schematu PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego – schemat PICOS

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy z endogennym zespołem Cushinga	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Metyrapon (produkt leczniczy Metopirone)	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	• Osilodrostat • Pasyreotyd* (komparator dodatkowy) W ramach porównania pośredniego (zestawienia danych) – badania z najwyższego poziomu wiarygodności	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	**Skuteczność kliniczna:** • Normalizacja średniego dobowego wydalania wolnego kortyzolu w moczu (ang. mean 24-hour urinary free cortisol, mUFC) w 12. tygodniu; • Normalizacja mUFC w 24. i 36. tygodniu; • Zmiana mUFC względem wartości wyjściowej; • Odpowiedź na leczenie; • Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; • Czas do uzyskania eukortyzolemii; • Zmiana nasilenia hiperkortyzolemii (wg mUFC); • Średni dzienny profil stężenia kortyzolu w ślinie; • Odsetek uczestników z prawidłowym stężeniem nocnego kortyzolu w ślinie (LNSC); • Częstość nieprawidłowych dobowych wahań kortyzolu; • Zgodność między LNSC a mUFC; • Zmiana stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ang. ACTH); • Parametry sercowo-naczyniowe i metaboliczne związane z zespołem Cushinga (glukoza i insulina w osoczu na czczo, hemoglobina glikowana, cholesterol całkowity, lipoproteiny o wysokiej i niskiej gęstości, trójglicerydy, masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI), oraz obwód talii);	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

	▪ Objawy przedmiotowe zespołu Cushinga; ▪ Ocena jakości życia (QoL). **Bezpieczeństwo:** ▪ Zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *adverse events*); ▪ Zdarzenia niepożądane związane z lekiem (ang. *drug-related adverse events*); ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *serious AEs*); ▪ Zgony; ▪ Zdarzenia niepożądane o łagodnym umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu; ▪ Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych); ▪ Najczęstsze zdarzenia niepożądane (≥10% uczestników), niezależnie od związku z metyraponem; ▪ Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia; ▪ Parametry związane z androgenizacją: stężenie testosteronu u kobiet > GGN; ▪ Hirsutyzm u kobiet.	
Typy badań	▪ Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną; ▪ Prospektywne badania kliniczne*; ▪ Przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria PICOS w zakresie populacji i interwencji**; ▪ Prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne (efektywność praktyczna/bezpieczeństwo)***.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Statusy publikacji	▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innych); ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej[A] wraz z doniesieniami konferencyjnymi, w przypadku, gdyby prezentowały dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań^.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

*W subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga, pasyreotyd w postaci proszku i rozpuszczalnika podawanego domięśniowo (10/20/30/40 mg); ^W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; **Odnoszą się wyłącznie dla ocenianej interwencji; ***W przypadku badań włączonych w ramach efektywności klinicznej oraz efektywności praktycznej kryterium włączenia w przypadku badań jednoramiennych stanowiła liczebność populacji na poziomie ponad 30 chorych leczonych ocenianą interwencją, co wyklucza opisy niewielkich serii przypadków o ograniczonej wiarygodności i możliwości wnioskowania, [A]Dopuszczono możliwość uwzględnienia dowodów naukowych w formie doniesień konferencyjnych dostarczonych od Wnioskodawcy stanowiących istotny wkład kliniczny

Ponadto, w ramach **poszerzonej analizy bezpieczeństwa** analizowane będą:

- profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Metopirone,
- informacje dotyczące bezpieczeństwa dostępne na stronach URPLWMiPB, EMA, FDA, WHO-UMC itp.

Podczas wyszukiwania badań pierwotnych uwzględniono również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono także konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Metopirone (metyrapon) stosowany w leczeniu endogennego zespołu Cushinga.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące elektroniczne bazy danych:

- *MEDLINE* przez Ovid;
- *EMBASE* przez Ovid;
- *Cochrane Library* przez Ovid (bazy *Cochrane Database of Systematic Reviews*).

Strategie wyszukiwania publikacji w bazach *MEDLINE*, *EMBASE* oraz *Cochrane Library* (przez Ovid) zamieszczono w załączniku (Rozdział 14.1.1).

Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (metyrapon): 13.08.2026 r. (aktualizacja). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*").

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wytonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez dwoje analityków (MK, AGP), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji, gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem trzeciego analityka (JJ). Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz

wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - *Medline* przez Ovid;
  - *Cochrane Library* przez Ovid (baza *Cochrane Central Register of Controlled Trials*);
  - *EMBASE* przez Ovid;
- rejestry badań klinicznych:
  - http://www.clinicaltrials.gov;
  - http://www.clinicaltrialsregister.eu.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku (Rozdział 14.1).

Ostatnie wyszukiwanie w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (metyrapon) oraz komparatorów (osilodrostat, pasyreotyd) zostało przeprowadzone dn. 13.08.2026 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*").

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez dwoje analityków (MK, AGP). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem trzeciego analityka (JJ) na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji – włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym), zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1].

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [8].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia niepublikowanych badań dotyczących ocenianej interwencji (Metopirone, metyrapon) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: *www.clinicaltrials.gov* oraz *www.clinicaltrialsregister.eu*.

Wyszukiwanie wykonano zgodnie z formatem bazy danych, wpisując w oknie dialogowym słowa kluczowe: *metyrapone OR Metopirone OR SU 4885.*

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 38 rekordów (26 badań w bazie *Clinicaltrials.gov* oraz 12 badań w bazie *Clinicaltrialsregister.eu*), w tym 16 zakończonych (13 w bazie *Clinicaltrials.gov* oraz 3 w bazie *Clinicaltrialsregister.eu*).

Spośród badań zakończonych zidentyfikowano 1 badanie spełniające kryteria włączenia do analizy: PROMPT (NCT02297945). Szczegółowy opis przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Charakterystyka badania odnalezionego w rejestrze badań klinicznych (data wyszukiwania: 13.08.2026 r.)

Identyfikator badania	Rodzaj badania	Populacja	Interwencje	Komentarz
NCT02297945 (PROMPT)	Prospektywne badanie jednoramienne, fazy III/IV	Pacjenci z chorobą Cushinga z przetrwałą lub nawrotową chorobą (po operacji przysadki) lub nowo zdiagnozowani, niekwalifikujący się do wczesnej operacji bądź decydujący się na jej odroczenie; a także pacjenci z zespołem ektopowego wydzielania ACTH (o nieznanym ognisku, po nieskutecznej operacji lub z chorobą nieoperacyjną lub przerzutową) oraz pacjenci z zespołem Cushinga o etiologii nadnerczowej (N=50)	MET	Badanie PROMPT (badanie opublikowane) **Włączone do analizy**
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02297945 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000162-22/results			

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji oraz metodyki badań pierwotnych. Następnie w publikacjach naukowych poszukiwano wyników przedstawionych w formie:

- Danych jakościowych:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione, itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji.
- Danych ilościowych:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy, lub parametry OR/HR;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości średnie z miarami rozrzutu, wyjściowe i w okresie obserwacji, średnia zmiana oraz dane dotyczące różnic między grupami, wielkości efektu i istotności statystycznej różnic.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostały przeprowadzone niezależnie przez dwoje analityków przy użyciu ujednoliconych formularzy.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [7]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest:

- określenie, w jakim stopniu można ufać wynikom poszczególnych badań i metaanaliz.
- ograniczenie wpływu badań obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzanie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwoje analityków przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku (rozdział 0). Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [7, 12] oraz w publikacji *Sterne 2019* [10].

Skala RoB2 pozwala na ocenę wpływu metodologii zastosowanej w badaniach klinicznych na jego wiarygodność w zakresie kilku kluczowych aspektów badania, pogrupowanych w ramach 5 domen uwzględniających:

- **Domena 1:** Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji (sposób generowania kodu, który pozwala na losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion terapeutycznych w procesie randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji pacjentów, ocena heterogeniczności populacji w poszczególnych ramionach terapeutycznych pod względem kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów);
- **Domena 2:** Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych/ zaplanowanych interwencji (zaślepienie uczestników oraz personelu uczestniczącego w badaniu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych);
- **Domena** 3: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych (analiza kompletności wyników);

- **Domena 4:** Ryzyko błędu systematycznego związane z metodą pomiaru wyników dla ocenianego punktu końcowego (ocena metody pomiaru punktu końcowego, porównywalność stosowanych metod i kryteriów we wszystkich ocenianych ramionach terapeutycznych);
- **Domena 5:** Ryzyko błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowanie wyników (analiza wyników z określonym pierwotnie protokołem badania).

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje uwzględnione w publikacji i dodatkowych materiałach źródłowych uwzględnionych w przeglądzie. Udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach każdej domeny dla punktu końcowego.

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku każdej z domen definiowane jest jako niskie, pośrednie (pewne ograniczenia, ang. *some concerns*) lub wysokie.

Końcowa ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej ocenianej próby klinicznej uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen przy założeniu, iż najniżej oceniona domena determinuje całościową ocenę w skali RoB2 [7, 10, 12].

Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [9]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania.

Wykorzystano także skalę Newcastle Ottawa Scale (NOS) [13] – narzędzie do oceny badań kortowych, bez randomizacji lub badań retrospektywnych.

Jakość przeglądów systematycznych została oceniona w ramach rekomendowanej przez AOTMiT skali AMSTAR II (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews II*) [11].

Ponadto, każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych zamieszczono w załączniku (Rozdział 0).

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna odnosi się do stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono na podstawie następujących elementów:

- reprezentatywność badanej próby dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- zgodność interwencji badanej z interwencją stosowaną w praktyce (np. możliwość zapewnienia w polskim systemie zdrowotnym elementów opieki medycznej podobnych do tych w badaniu klinicznym);

- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu zaobserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza statystyczna

Ze względu na charakter odnalezionych prac (badania bez grupy kontrolnej) nie było możliwości przeprowadzenia jakichkolwiek obliczeń statystycznych pozwalających na statystyczną ocenę przewagi interwencji ocenianej nad komparatorem. Ze względu na brak grupy kontrolnej w badaniach nie było również możliwości przeprowadzenia ilościowego porównania pośredniego. W związku z powyższym wnioski porównawcze w analizie klinicznej mają wyłącznie charakter jakościowy (opisowy).

W przypadku wyników dychotomicznych przedstawiano zawarte w publikacjach odsetki chorych, u których wystąpił dany punkt końcowy; jeżeli było to możliwe – z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI). W przypadku wyników ciągłych przedstawiano zmianę względem baseline lub wartość końcową.

2. Wyniki przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, aby odnaleźć badania z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności przypisuje się przeglądom systematycznym (z metaanalizą lub bez niej), które są zgodne z problemem klinicznym pod względem punktów końcowych, populacji i komparatora, pod warunkiem ich aktualności oraz zgodności z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* przez Ovid (baza *Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- *MEDLINE* przez Ovid,
- EMBASE przez Ovid.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w wymienionych bazach medycznych przeprowadzono w dniu 13.08.2026 r. W wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły zamieszczone w bazach do daty wyszukiwania („*present*").

Ze względu na fakt, iż produkt leczniczy Metopirone® w omawianym wskazaniu był przedmiotem oceny przez AOTMiT w roku 2020 [14], w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie nowsze przeglądy systematyczne, opublikowane w latach 2021-2026.

Poniżej przedstawiono opublikowane badania wtórne spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny oraz jedną analizę porównania pośredniego z dopasowaniem (MAIC, ang. *Matched Adjusted Indirect Comparison*):

- *Simões Corrêa Galendi J, Correa Neto AN, Demetres M, et al. Effectiveness of Medical Treatment of Cushing's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 732240, doi: 10.3389/fendo.2021.732240, indexed in Pubmed: 34603209.* [45]
- *Hickey C, Gueron B, Schmidt F, Tyas E, Binowski G, Pivonello R. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Osilodrostat Versus Metyrapone for the Treatment of Cushing's Syndrome. Advances in Therapy. 2025;42(7):3472-3485. doi:10.1007/s12325-025-03229-0.* [46]

W poniżej tabeli zestawiono metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski zidentyfikowanych badań wtórnych.

Tabela 3. Wyniki przeglądu badań wtórnych (*Galendi 2021, Hickey 2025*)

Autor	Metodyka	PICO	Wyniki i wnioski
***Galendi 2021* [45]** **Podtyp wg AOTMiT: IA** **Ocena w skali AMSTAR-2: niska**	**Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia farmakologicznego choroby Cushinga u dorosłych pacjentów po nieudanej operacji lub z przeciwwskazaniami do zabiegu. **Synteza wyników:** Przegląd systematyczny z metaanalizą. **Bazy informacji medycznej:** Embase, PubMed/Medline, Cochrane Collaboration Controlled Trials Register; dodatkowo ClinicalTrials.gov, literatura szara, przeszukiwano referencje publikacji oraz abstrakty i doniesienia konferencyjne **Data ostatniego przeszukania:** 16 stycznia 2021.	**Populacja:** Dorośli pacjenci z rozpoznaniem choroby Cushinga, którzy nie spełniali kryteriów kontroli choroby po przezklinowej resekcji przysadki (TSS), u których wystąpił nawrót choroby po pooperacyjnym okresie eukortyzolemii lub którzy mieli przeciwwskazania do zastosowania chirurgii jako leczenia pierwszego wyboru. **Oceniane interwencje:** Monoterapia pasyreotydem, kabergoliną, ketokonazolem, lewoketokonazolem, metyraponem, osilodrostatem oraz temozolomidem **Punkty końcowe:** • Pierwszorzędowe punkty końcowe: odsetek pacjentów osiągających kontrolę choroby zgodnie z definicją autorów oraz odsetek zdarzeń niepożądanych, raportowanych zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events* • Drugorzędowe punkty końcowe: poprawa stężenia wolnego kortyzolu w moczu (UFC) oraz współistniejących chorób związanych z chorobą Cushinga (tj. redukcja masy ciała, poprawa kontroli cukrzycy, zmniejszenie obwodu talii, poprawa ciśnienia tętniczego oraz profilu lipidowego).	**Włączone badania:** 27 badań (4 badania randomizowane, 13 badań prospektywnych, 10 badań retrospektywnych), z czego 8 publikacji dotyczących pasyreotydu, 6 kabergoliny, 10 ketokonazolu, 5 metyraponu oraz 1 osilodrostatu. W przypadku metyraponu uwzględniono badania Ceccato 2018, Daniel 2015, Valassi 2012, van der Bosh 2014, Verhelst 1991, w przypadku osilodrostatu uwzględniono badanie Pivonello 2020 (LINC 3), w przypadku pasyreotydu: Colao 2012, Lacroix 2018, Albani 2018, Barbot 2018, Boscaro 2014, Fleseriu 2018, Pivonello 2018, Trementino 2016). **Najważniejsze wyniki i wnioski:** • Odsetek pacjentów osiągających kontrolę choroby: metyrapon: 66% (95% CI: 46; 87%, 4 badania, 66 pacjentów), osilodrostat: 66,4% (95% CI: 57,9; 74,3%, jedno badanie, 66 pacjentów), pasyreotyd: 44% (95% CI: 25; 35%, 8 badań, 522 pacjentów). • Redukcja UFC: wszystkie trzy leki wykazują istotne obniżenie UFC w analizach. • Najczęstsze zdarzenia niepożądane: metyrapon: nudności (18%), zawroty głowy (17%), hirsutyzm (17%), hipokaliemia (9%); osilodrostat: nudności (42%), bóle głowy (34%), zmęczenia (28%), niewydolność nadnerczy (28%); pasyreotyd: hiperglikemia, cukrzyca, biegunka, ból brzucha. • Wnioski: metyrapon i osilodrostat wykazują podobną skuteczność w kontroli choroby, pasyreotyd nieco niższą. Profil bezpieczeństwa metyraponu jest korzystniejszy w porównaniu z osilodrostatem. Brak jednoznacznej przewagi jednego leku nad innymi ze względu na różnice w jakości dowodów.

Autor	Metodyka	PICO	Wyniki i wnioski
		Rodzaj badań: Randomizowane i nierandomizowane badania kontrolowane oraz badania bez grupy kontrolnej	
Hickey 2025 [46] **Podtyp wg AOTMiT: n/d^** **AMSTAR-2: n/d***	**Cel:** Ocena porównawczej skuteczności i tolerancji osilodrostatu względem metyraponu w leczeniu zespołu Cushinga, w sytuacji braku bezpośrednich badań porównawczych. **Synteza wyników:** Porównania pośrednie z dopasowaniem (MAIC, ang. *Matched Adjusted Indirect Comparison*) przy wykorzystaniu danych z poziomu pacjenta badań LINC-3 i LINC-4 (osilodrostat) oraz danych zagregowane z badania PROMPT (metyrapon). Wyniki przedstawiono jako skorygowane ilorazy szans (OR) dla punktów końcowych. **Bazy informacji medycznej:** International Clinical Trials Registry Platform oraz ClinicalTrials.gov (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2024). **Data ostatniego przeszukania:** 19 kwietnia 2022 (aktualizacja: wrzesień 2024).	**Populacja:** Pacjenci z endogennym zespołem Cushinga (głównie choroba Cushinga), u których leczenie chirurgiczne było nieskuteczne, niemożliwe lub niewskazane. **Oceniane interwencje:** • Osilodrostat (dane z badań LINC-3 i LINC-4) • Metyrapon (dane z badania PROMPT) **Punkty końcowe:** • Główne z zakresu skuteczności: odsetek pacjentów z normalizacją kortyzolu (CR: mUFC ≤ 1× GGN) w tygodniach 12, 24, 36 • Drugorzędowe: tolerancja (odsetek przerwań leczenia z dowolnej przyczyny oraz z powodu braku skuteczności lub zdarzeń niepożądanych **Rodzaj badań:** • Osilodrostat: randomizowane badania kliniczne III fazy, z dostępem do danych z poziomu pacjenta • Metyrapon: jedno badanie prospektywne, otwarte, jednoramienne (PROMPT)	**Włączone badania:** • LINC 3 (NCT02180217) • LINC 4 (NCT02697734) • PROMPT (NCT02297945) **Najważniejsze wyniki i wnioski:** • Analiza porównawcza wykazała różnice w odsetku pacjentów osiągających normalizację stężenia kortyzolu w kolejnych punktach czasowych (tydzień dwunasty, dwudziesty czwarty oraz trzydziesty szósty) pomiędzy badanymi terapiami. Wartości ilorazów szans wskazują na zróżnicowane prawdopodobieństwo uzyskania normalizacji stężenia kortyzolu w zależności od zastosowanego leczenia, przy czym przedziały ufności są szerokie, szczególnie w późniejszych punktach czasowych, co odzwierciedla ograniczoną precyzję oszacowań. • W zakresie przerwań leczenia (zarówno z dowolnej przyczyny, jak i z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi. Wyniki analiz dodatkowych były spójne z obserwacjami z analizy podstawowej. • Wnioski: Obie terapie stanowią opcje leczenia zespołu Cushinga w sytuacjach, gdy leczenie chirurgiczne jest niewystarczające lub niemożliwe. Wyniki należy interpretować z uwzględnieniem ograniczeń metody MAIC. • Ograniczenia: analiza została przeprowadzona przez podmiot odpowiedzialny za produkt osilodrostat, co może powodować stronniczość wyników oraz pomijać inne dostępne dane dotyczące obu leków.

Autor	Metodyka	PICO	Wyniki i wnioski

*Publikacja *Hickey 2025* nie może zostać zakwalifikowana do żadnego z podtypów badań klinicznych według klasyfikacji AOTMiT. Jest to analiza porównania pośredniego z dopasowaniem (MAIC), która stanowi wtórną analizę statystyczną wykorzystującą dane z badań interwencyjnych, a nie samodzielne badanie eksperymentalne, obserwacyjne ani przegląd systematyczny. Z tego względu nie podlega klasyfikacji w ramach typów IA–V określonych dla doniesień naukowych; * Analiza *Hickey 2025* nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego – jest to analiza porównania pośredniego z dopasowaniem (MAIC), a nie systematyczne wyszukiwanie i synteza danych. W związku z tym publikacja ta nie podlega ocenie narzędziem AMSTAR-2, które służy wyłącznie do oceny jakości przeglądów systematycznych.

3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych i plan dokumentu

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały porównawcze badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną metyraponu z wybranymi komparatorami tj. osilodrostatem w populacji pacjentów z endogennym zespołem Cushinga i pasyreotydem w populacji pacjentów z chorobą Cushinga.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu badań klinicznych odnaleziono jedno prospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne kontrolnej PROMPT (*Niemann 2025*) przedstawiające efektywność kliniczną metyraponu w populacji pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

W związku z brakiem bezpośrednich badań porównujących efektywność kliniczną metyraponu z wybranymi komparatorami przeprowadzono dodatkowe, oddzielne przeglądy dla komparatorów, uwzględniając zmodyfikowane kryteria włączenia.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury dla komparatorów zidentyfikowano 2 prospektywne badanie kliniczne (LINC 3, LINC 4) oceniających efektywność kliniczną osilodrostatu w populacji pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. W przypadku drugiego komparatora tj. pasyreotydu zidentyfikowano jedno prospektywne badania kliniczne (G2304 [*Lacroix 2018*]) w populacji pacjentów z chorobą Cushinga.

Zatem, biorąc pod uwagę dostępność danych klinicznych analiza główna we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

- Bezpośredniej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa metyraponu na podstawie badania PROMPT: Rozdział 4;
- Porównanie efektywności klinicznej metyraponu i osilodrostatu w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga - zestawienie danych: Rozdział 5;
- Porównanie efektywności klinicznej metyraponu i pasyreotydu w leczeniu pacjentów z chorobą Cushinga – zestawienie danych: Rozdział 6.

Ponadto w ramach efektywności praktycznej uwzględniono 5 badań: *Verhelst 1991, Daniel 2015, Ceccato 2018, Detomas 2022* oraz *Detomas 2024* (Rozdział 7).

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa uwzględniono ocenę profilu bezpieczeństwa na podstawie ChP dla Metopirone oraz informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLWMiPB, EMA, FDA, WHO-UMC, MHRA. W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa uwzględniono również publikację *Xia 2025*, w której wykorzystano publiczną bazę FDA FAERS jako źródło danych (Rozdział 8).

4. Analiza efektywności klinicznej metyraponu w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga

Zidentyfikowane w procesie systematycznego wyszukiwania badanie PROMPT było wielośrodkowym, prospektywnym, jednoramiennym, otwartym, międzynarodowym badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia metyraponem u pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. Uczestnicy badania przeszli 12-tygodniowy okres titracji dawki. Następnie pacjenci, u których w 12. tygodniu leczenia uzyskano wartość mUFC <2-krotności górnej granicy normy (GGN) oraz poprawę kliniczną, mogli zostać włączeni do 24-tygodniowej fazy przedłużonej.

Do badania włączono łącznie 50 dorosłych pacjentów z endogennym zespołem Cushinga z 21 ośrodków w 8 krajach, leczonych metyraponem w okresie od 11 maja 2015 r. do 29 kwietnia 2020 r., u których leczenie chirurgiczne nie było możliwe. U wszystkich pacjentów stwierdzono stężenia wolnego kortyzolu w moczu (UFC) przekraczające 1,5-krotność górnej granicy normy (GGN), potwierdzone trzema pomiarami. Po 12 tygodniach titracji początkowej dawki metyraponu (750 lub 1 500 mg/dobę) pacjenci ze średnim stężeniem UFC (mUFC) <2 × GGN kwalifikowali się do 24-tygodniowej fazy przedłużonej.

Mediana wieku uczestników wynosiła 47 lat. W badanej populacji odnotowano przewagę kobiet (N=34) w porównaniu z mężczyznami (N=15). Najczęstszą przyczyną zespołu Cushinga była choroba Cushinga (N=44/49). Na początku badania wartość mUFC była blisko 14-krotnie wyższa od górnej granicy normy. U większości uczestników (63,3%) stwierdzono umiarkowaną hiperkortyzolemię; u 4,1% pacjentów występowała postać łagodna, natomiast u 32,7% – postać ciężka. Wcześniejsze metody leczenia obejmowały farmakoterapię (N=29) oraz zabieg chirurgiczny w obrębie przysadki (N=30) i radioterapię (N=5) u pacjentów z chorobą Cushinga.

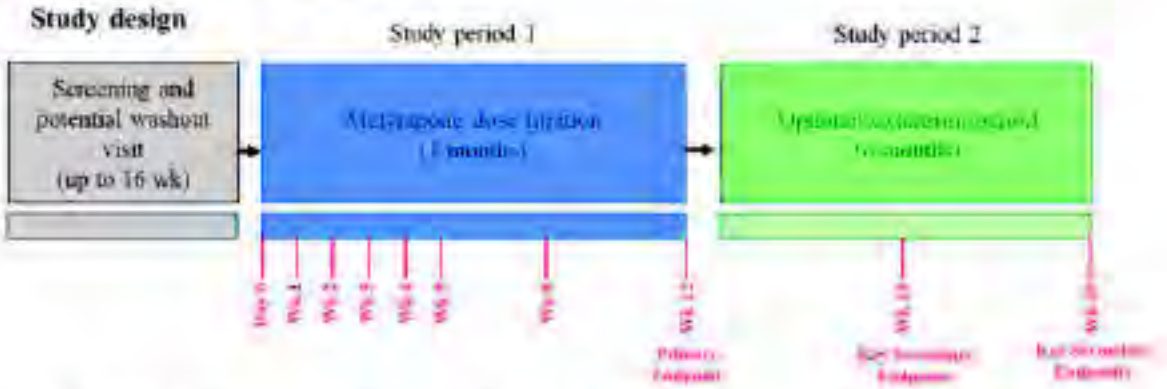
Początkowa dobowa dawka metyraponu (kapsułki Metopirone® 250 mg) wynosiła 750 mg u pacjentów z UFC ≤5-krotności GGN oraz 1500 mg u pacjentów z UFC >5-krotności GGN i była podzielona na 3 lub 4 dawki w ciągu dnia. W przypadku braku możliwości równomiernego podziału dawki, najwyższą dawkę przyjmowano przed snem. Modyfikacje dawkowania przeprowadzano w tygodniach 1–5, 8, 12 oraz 24, w zależności od skuteczności i tolerancji leczenia. U pacjentów z utrzymującym się zwiększeniem UFC powyżej GGN lub stężeniem kortyzolu w surowicy >12 µg/dL (331 nmol/L) dawkę zwiększano o 250–500 mg/dobę (umiarkowany zespół Cushinga) lub 500–1000 mg/dobę (ciężki zespół Cushinga). Z kolei u chorych z wartościami kortyzolu <7 µg/dL (193 nmol/L) lub objawami niewydolności nadnerczy dawkę odpowiednio zmniejszano o 250–500 mg lub 500–1000 mg/dobę. Osiągnięcie wartości UFC <GGN przy jednoczesnym stężeniu kortyzolu w surowicy 7–12 µg/dL uznawano za dawkę optymalną.

Celem leczenia było uzyskanie prawidłowej wartości mUFC (≤165 nmol/24 h, na podstawie trzech lub dwóch pomiarów odpowiednio w 12. i 24. tygodniu leczenia lub jednego pomiaru) oraz/lub prawidłowego stężenia kortyzolu przed podaniem dawki (ang. *pre-dose*).

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*) oceniono u 48 uczestników; u 46 z nich (tj. >90%) stwierdzono prawidłowe stosowanie się do zaleceń.

Na poniższym wykresie przedstawiono schemat badania PROMPT.

Wykres 2. Schemat badania PROMPT [28]



Pełną charakterystykę populacji włączonej oraz metodykę włączonego badania przedstawiono w załączniku (Rozdział 14.2.1).

4.1. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Normalizacja średniego dobowego wydalania wolnego kortyzolu w moczu (ang. *mean 24-hour urinary free cortisol*, mUFC) w 12. tygodniu;
- Normalizacja mUFC w 24. i 36. tygodniu;
- Zmiana mUFC względem wartości wyjściowej;
- Odpowiedź na leczenie;
- Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- Czas do uzyskania eukortyzolemii;
- Zmiana nasilenia hiperkortyzolemii (wg mUFC);
- Średni dzienny profil stężenia kortyzolu w ślinie;
- Odsetek uczestników z prawidłowym stężeniem nocnego kortyzolu w ślinie (LNSC);
- Częstość nieprawidłowych dobowych wahań kortyzolu;
- Zgodność między LNSC a mUFC;
- Zmiana stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ang. ACTH);
- Parametry sercowo-naczyniowe i metaboliczne związane z zespołem Cushinga (glukoza i insulina w osoczu na czczo, hemoglobina glikowana, cholesterol całkowity, lipoproteiny o wysokiej i niskiej gęstości, trójglicerydy, masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI), oraz obwód talii);
- Objawy przedmiotowe zespołu Cushinga;
- Ocena jakości życia (QoL).

Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zamieszczono w załączniku (Rozdział 14.2.1).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu PROMPT była normalizacja średniego dobowego wydalania wolnego kortyzolu w moczu (mUFC ≤165 nmol/24 h, ≤GGN) w 12. tygodniu leczenia (całkowita odpowiedź).

Odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie całkowitej odpowiedzi (mUFC ≤ GGN) lub częściowej odpowiedzi (mUFC > GGN, przy ≥50% względem wartości wyjściowej).

Ocena skuteczności została przeprowadzona dla populacji obejmującej uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę metyraponu oraz mieli wykonany co najmniej jeden kolejny pomiar wydalania wolnego kortyzolu z moczem (UFC). W przypadku dwóch uczestników, którzy przerwali udział w badaniu, zastosowano metodę imputacji brakujących danych LOCF (ang. *last observation carried forward*), przenosząc ostatni dostępny pomiar (odpowiednio w dniach 56 i 60).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej stosowania metyraponu w 12., 24. oraz 36. tygodniu leczenia w oparciu o wyniki badania PROMPT.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna metyraponu w 12., 24. oraz 36. tygodniu leczenia (PROMPT)

Punkt końcowy		Wartość wyjściowa	Ocena w 12. tygodniu	Ocena w 24. tygodniu	Ocena w 36. tygodniu	Wartość p*
Normalizacja mUFC* (całkowita odpowiedź), n/N (% [95% CI]		0/49	23/49 (46,9 [32,5; 61,7])	21/40 (52,5 [37,1; 67,1])	17/35 (48,6 [33,0; 64,4])	NS
Mediana czasu do uzyskania sukortyzolemii**, dni (95% CI)		34,0 (16,0; 57,0)				-
Odpowiedź na leczenie, n/N (% [95% CI])^^		-	38/47 (80,9 [67,5; 89,6])	31/40 (77,5 [62,5; 87,7])	25/35 (71,4 [54,9; 83,7])	ND#
Częściowa odpowiedź, n/N (%)		-	15/47 (31,9)	10/40 (25,0)	8/35 (22,8)	-
Brak odpowiedzi, n/N (%)		-	9/47 (19,1)	9/40 (22,5)	10/35 (28,6)	-
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie**, dni (95% CI)		14,0 (8,0; 15,0)				-
Normalizacja UNSC#¥, n/N (% [95% CI])		1/47 (2,1 [0,4; 11,1])	10/46 (21,7 [12,3; 35,6])	ND#	9/33 (27,3 [15,1; 44,2])	ND#
Wartość mUFC, mediana (zakres), nmol/24h	Wartość	570,3 (291,0; 8476,2), N=49	171,3 (5,0; 816), N=47	160,2 (5,0; 710,0), N=40	173,0 (5,0; 810,0), N=35	<0,0001
	Zmiana¥	-	-74%	-73%	-70%	-
Średnia zmiana mUFC (SE), nmol/24 h		bd (N=49)	-679,1 (68,7) (N=47)	-665 (bd) (N=40)	-611,8 (bd) (N=35)	bd
Stężenie ACTH, mediana (zakres), ng/L		40,0 (10,0; 211,0)	40,5 (6,0; 286,0)	ND#	40,0 (5,0; 461,0)	NS
Parametry sercowo-naczyniowe i metaboliczne związane z zespołem Cushinga						
FPG	Mediana (zakres), mmol/L	5,1 (3,9; 11,3)	5,2 (3,2; 8,0)	-	5,0 (3,4; 8,0)	-
	Zmiana¥	-	-5,3%	-	-6,1%	-
	> GGN wartości, n/N (%)	12/45 (26,7)	9/44 (20,5)	-	9/35 (25,7)	-
HbA1c	Średnia (SD), %	5,7 (1,2)	5,4 (1,0)	-	5,4 (0,9)	-

	> GGN wartości, n/N (%)	21/47 (44,7)	11/40 (27,5)	-	11/36 (30,6)	-
Insulina na czczo	Mediana [zakres], pmol/L	93,4 (13,9; 287,8)	83,0 (20,1; 376,4)	-	78,3 (17,2; 239,6)	-
	Zmiana*	-	-8,7%	-	-15,4%	-
	> GGN wartości, n/N (%)	9/46 (19,6)	8/38 (21,1)	-	6/30 (20,0)	-
Cholesterol całkowity	Średnia (SD), mmol/L	5,7 (1,4)	5,0 (1,2)	-	4,9 (1,1)	-
	> GGN wartości, n/N (%)	28/48 (58,3)	17/41 (41,5)	-	14/36 (38,9)	-
HDL-C	Średnia (SD), mmol/L	1,5 (0,4)	1,2 (0,3)	-	1,2 (0,3)	-
	> GGN wartości, n/N (%)	4/48 (8,3)	2/41 (4,9)	-	1/36 (2,8)	-
LDL-C	Średnia (SD), mmol/L	3,5 (1,2)	3,1 (1,0)	-	3,1 (1,0)	-
	> GGN wartości, n/N (%)	28/46 (60,9)	17/38 (44,7)	-	14/31 (45,2)	-
Triglicerydy	Mediana [zakres], mmol/L	1,5 (0,5; 6,6)	1,7 (0,4; 8,4)	-	1,4 (0,61; 5,9)	-
	> GGN wartości, n/N (%)	16/48 (33,3)	15/41 (36,6)	-	10/36 (27,8)	-
SBP, średnia (SD), mmHg		133,6 (19,7)	130,3 (16,8)	-	132,8 (16,1)	-
DBP, średnia (SD), mmHg		86,2 (12,5)	83,2 (11,4)	-	84,6 (10,3)	-
Masa ciała w kg, średnia (SD)/mediana		84 (20,1)	-	-	-1,8 (6,0)/-1,5	-
Wskaźnik BMI, kg/m², średnia (SD)		30,5 (7,3)	-	-	-0,65 (2,2)/-0,55	-
Obwód talii w cm, średnia (SD)		106,2 (14,2)	-	-	-3,7 (7,4)	-

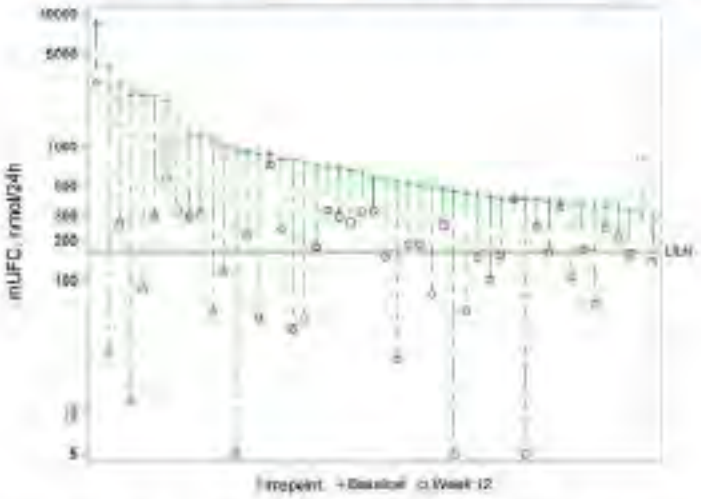
Objawy przedmiotowe						
Poprawa/normalizacja objawów przedmiotowych zespołu Cushinga, n/N (%)		-	31/47 (66,0)	25/40 (62,5)	28/36 (77,8)	-
Jakość życia						
Kwestionariusz Cushing QoL*	**Średnia liczba punktów (SD)**	41,5 (19,4)	51,0 (18,0)	51,6 (20,2)	53,1 (18,2)	-
	Średnia zmiana	-	10,0 (13,8)	11,3 (13,2)	10,4 (13,1)	-
Tuebingen CD-25 QoL*	**Średnia liczba punktów**	41	35	-	30	-
	Średnia zmiana (SD)	-	-5,3 (13,0)	-10,4 (13,7)	-8,7 (16,3)	

*istotność statystyczna różnic pomiędzy punktami czasowymi oceniano z wykorzystaniem analizy powtarzanych pomiarów; *Zdefiniowano jako mUFC ≤160 nmol/24 h, potwierdzone trzema lub dwoma pomiarami odpowiednio w 12. i 24. tygodniu leczenia, lub jednym pomiarem; **Analiza Kaplana–Meiera. N = 49; odpowiednio 14 zdarzeń cenzorowanych dla czasu do uzyskania eukortyzolemii oraz 3 zdarzenia cenzorowane dla czasu do uzyskania statusu osoby odpowiadającej na leczenie; ***Respondentami byli uczestnicy, którzy osiągnęli wartość mUFC poniżej górnej granicy normy (GGN) lub u których stwierdzono co najmniej 50% redukcję UFC względem wartości wyjściowej; #Nieoznaczone; ##8 z 44 uczestników (18,2%) osiągnęło prawidłowe UNSC w 1. tygodniu (95% CI: 8,7–33,2); DBP (ang. *diastolic blood pressure*): ciśnienie rozkurczowe; FPG (ang. *fasting plasma glucose*): glukoza na czczo; HbA1c (ang. glycated hemoglobin): hemoglobina glikowana; HDL-C (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*): lipoproteiny o dużej gęstości; LDL-C (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*): lipoproteiny o małej gęstości; ND – brak danych; GGN (ang. *upper limit of normal*): górna granica normy. Zakresy referencyjne: FPG = 3,3–5,5 mmol/L; HbA1c = 2,0%–4,2%; insulina na czczo = 0,0–104,0 pmol/L; cholesterol całkowity = 0,0–4,92 mmol/L; HDL-C = 1,0 mmol/L (kobiety); LDL-C = 1,2 mmol/L (kobiety); triglicerydy = 0,0–1,70 mmol/L; ^Dane zaczerpnięte ze streszczenia CER dostępnego w bazie clinicaltrialsregister.eu; NS – niestotne statystycznie

Normalizacja mUFC (całkowita odpowiedź)

W badaniu PROMPT osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy - normalizację średniego dobowego wydalania wolnego kortyzolu w moczu (mUFC ≤ 165 nmol/24 h) w 12. tygodniu leczenia metyraponem u 46,9% pacjentów, przy medianie dawki metyraponu wynoszącej 1500 mg/dobę. Wśród pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy, znajdowało się 20 z 44 pacjentów (46%) z chorobą Cushinga, 2 z 4 pacjentów (50%) z ektopowym wydzielaniem ACTH (EAS) oraz jeden uczestnik z obustronną hiperplazją nadnerczy. Dane zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 3. Zmiana wartości mUFC od wartości wyjściowej do 12. tygodnia leczenia metyraponem (PROMPT)



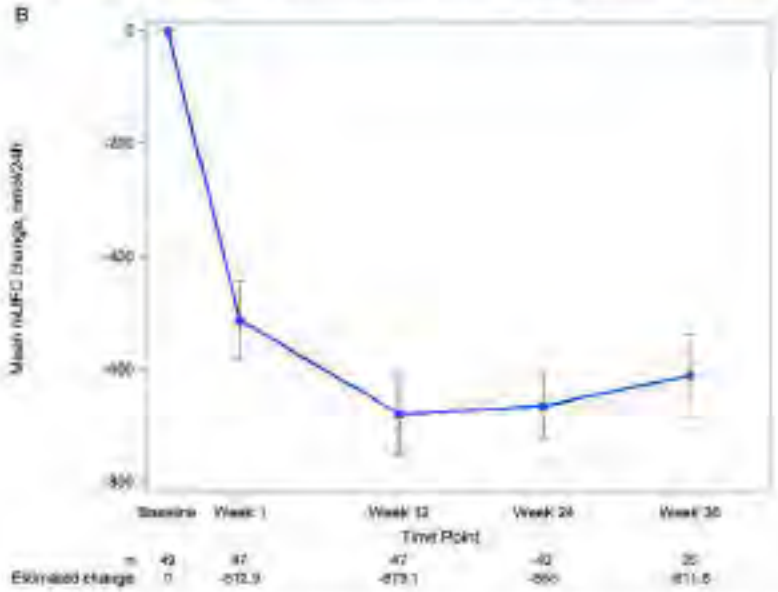
Efekt terapeutyczny utrzymywał się w kolejnych ocenach: w 24. tygodniu normalizację mUFC osiągnęło 52,5% pacjentów, a w 36. tygodniu 48,6%.

Zmiana mUFC względem wartości wyjściowej

Średnia (SE) zmiana mUFC względem wartości wyjściowej w 12. tygodniu wyniosła -679,1 (68,7) nmol/24 h), co odpowiada spadkowi mUFC o 65,2%. Po wyłączeniu 5 uczestników, którzy wcześniej przeszli radioterapię, 21 z 44 pacjentów (47,7%; 95% CI: 32,7; 63,1) osiągnęło prawidłowe wartości mUFC.

Na poniższym wykresie przedstawiono średnią zmianę mUFC względem wartości wyjściowej u uczestników badania PROMPT w kolejnych punktach czasowych leczenia.

Wykres 4. Średnia zmiana stężenia wolnego kortyzolu w moczu (mUFC) względem wartości wyjściowej w fazie titracji (do 12. tygodnia) oraz w fazie przedłużonej (do 36. tygodnia) (PROMPT)



Mediana wartości mUFC obniżyła się szybko już od 1. tygodnia leczenia (spadek o 49%), osiągając redukcję o 74% w 12. tygodniu. Mediana mUFC zmniejszyła się z 570,0 nmol/d na początku badania do 171,3 nmol/d w 12. tygodniu ($p < 0,001$). Spadek mediany mUFC utrzymywał się w fazie przedłużonej, odpowiadając redukcji o 73% w 24. tygodniu i 70% w 36. tygodniu.

W przeciwieństwie do początkowej fazy titracji, jedyna zaplanowana korekta dawki w fazie przedłużonej miała miejsce w 24. tygodniu. U dziewięciu z siedemnastu uczestników z podwyższonym mUFC w 24. tygodniu dawkę zwiększono podczas tej wizyty lub później, jednak u siedmiu osób wartości mUFC pozostały podwyższone w 36. tygodniu (u jednego uczestnika utrzymywały się mimo wielokrotnych korekt dawki).

Odpowiedź na leczenie (ogółem oraz częściowa)

W 12. tygodniu terapii metyraponem 80,9% uczestników wykazywało odpowiedź na leczenie, spełniając kryteria kategorii odpowiedzi całkowitej lub częściowej. Ten wysoki odsetek respondentów utrzymywał się w dalszych fazach terapii: w 24. tygodniu odpowiedź uzyskało 77,5% pacjentów, w 36. odpowiedź uzyskało 71,4% chorych. W przypadku osiągnięcia częściowej odpowiedzi na leczenie odsetki wynosiły odpowiednio 31,9%, 25,0% oraz 22,8% w 12., 24. oraz 36. tygodniu leczenia.

Ogółem analiza kategorii odpowiedzi w badaniu PROMPT potwierdza, że metyrapon jest skuteczną terapią umożliwiającą zarówno uzyskanie pełnej normalizacji stężenia kortyzolu, jak i osiągnięcie istotnych redukcji jego poziomu u dużej części pacjentów.

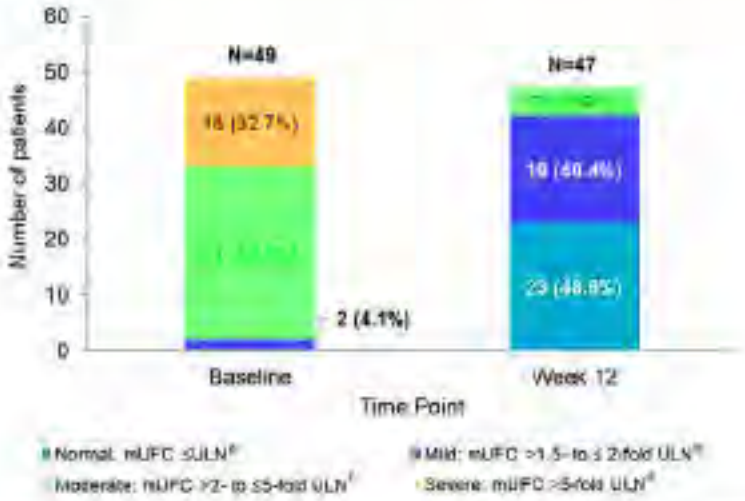
Czas do uzyskania eukortyzolemii i odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu do uzyskania eukortyzolemii wynosiła **34 dni** (95% CI: 16,0–57,0). Leczenie metyraponem charakteryzowało się szybkim początkiem działania – mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) wynosiła zaledwie **14 dni** (95% CI: 8,0–15,0). Tak krótki czas do osiągnięcia efektu terapeutycznego potwierdza dynamiczny spadek stężenia kortyzolu po rozpoczęciu terapii, co ma kluczowe znaczenie w leczeniu zespołu Cushinga. Nadmiar kortyzolu prowadzi do szybkiego pogorszenia parametrów metabolicznych i stanu klinicznego, dlatego jego szybkie obniżenie jest istotnym elementem skutecznej terapii.

Zmiana nasilenia hiperkortyzolemii (wg mUFC)

Od wartości wyjściowej do 12. tygodnia odsetek uczestników z mUFC przekraczającym 2- i 5-krotność górnej granicy normy (GGN) zmniejszył się odpowiednio z **63,3% do 10,6%** oraz z **32,7% do 0%**, natomiast odsetek uczestników z mUFC <2 × GGN wzrósł z **4,1% do 40,4%** ($p < 0,001$). Powyższe dane wskazują na istotne przesunięcie rozkładu nasilenia choroby w kierunku łagodniejszych postaci lub normalizacji. W ciągu 12 tygodni leczenia metyraponem całkowicie wyeliminowano ciężką hiperkortyzolemię (>5× GGN), a umiarkowana hiperkortyzolemia (>2× GGN) zmniejszyła się ponad sześciokrotnie. Jednocześnie znacząco wzrósł odsetek pacjentów z wartościami <2× GGN, co potwierdza skuteczność intensywnej titracji dawki w początkowej fazie terapii. Dane przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 5. Rozkład uczestników według nasilenia hiperkortyzolizmu w punkcie wyjściowym oraz w 12. tygodniu* (PROMPT)

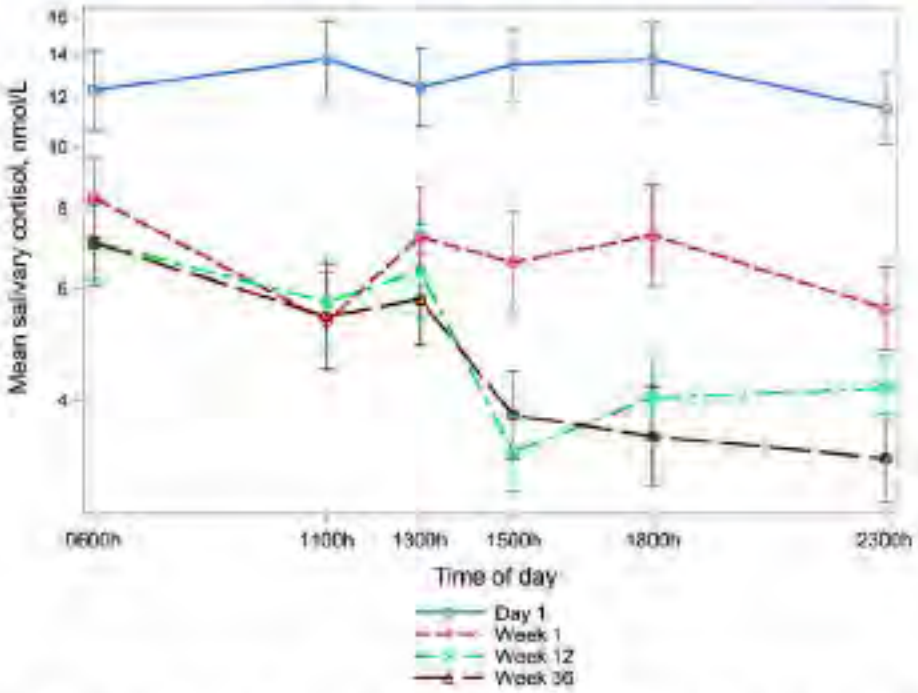


*Dane były niekompletne dla dwóch uczestników w 12. tygodniu). Średnie 24-godzinne stężenie wolnego kortyzolu w moczu (mUFC) obliczono jako średnią z pomiarów. †≤165 nmol/24 h, ‡291–330 nmol/24 h, §330–825 nmol/24 h, ¶825–8476 nmol/24 h

Parametry kontroli rytmu dobowego kortyzolu oraz stężenia ACTH

Dane dotyczące profilu dziennego średniego stężenia kortyzolu w ślinie przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Średni dzienny profil stężenia kortyzolu w ślinie w trakcie badania (PROMPT)



Krzywa dobowego stężenia kortyzolu w ślinie ulegała istotnemu obniżeniu we wszystkich punktach czasowych, począwszy od 1. tygodnia ($p = 0,02$), z najniższą wartością w 12. tygodniu ($p < 0,0001$), która utrzymywała się w 36. tygodniu ($p = 0,0033$).

Odsetek uczestników z prawidłowym stężeniem nocnego kortyzolu w ślinie (LNSC) o godzinie 23:00 stopniowo zwiększał się od wartości wyjściowej do 36. tygodnia. Normalizacja stężenia nocnego kortyzolu w ślinie (LNSC) była obserwowana u 21,7% pacjentów w 12. tygodniu leczenia oraz u 27,3% pacjentów w 36. tygodniu leczenia.

Częstość nieprawidłowych dobowych wahań kortyzolu (stosunek kortyzolu w ślinie AM:PM < 1,92) zmniejszyła się z 74% (32/43) w 1. tygodniu do 45% (15/33) w 36. tygodniu ($p = 0,019$). Zgodność pomiędzy LNSC a mUFC była słaba ($\kappa = -0,19$ w 12. tygodniu i $-0,20$ w 36. tygodniu).

Średnie stężenie ACTH nie uległo zmianie w trakcie badania, chociaż dane indywidualne wykazywały wzrosty, które nie były związane z normalizacją UFC. Po wyłączeniu pacjentów, którzy wcześniej przeszli radioterapię, stwierdzono istotną korelację pomiędzy stężeniem ACTH a dawką metyraponu w 36. tygodniu ($p = 0,048$).

Parametry sercowo-naczyniowe i metaboliczne związane z zespołem Cushinga oraz objawy przedmiotowe

W badaniu PROMPT podczas leczenia metyraponem zaobserwowano poprawę lub normalizację objawów przedmiotowych zespołu Cushinga oraz parametrów sercowo-naczyniowych i metabolicznych. Objawy przedmiotowe zespołu Cushinga uległy poprawie lub normalizacji u 49%, 66%, 63% oraz 78% pacjentów odpowiednio w 2., 12., 24. i 36. tygodniu leczenia. W trakcie leczenia metyraponem zaobserwowano ponadto niewielką, ale korzystną zmianę parametrów antropometrycznych.

Jakość życia

W badaniu PROMPT, w trakcie leczenia metyraponem, zaobserwowano poprawę wyników

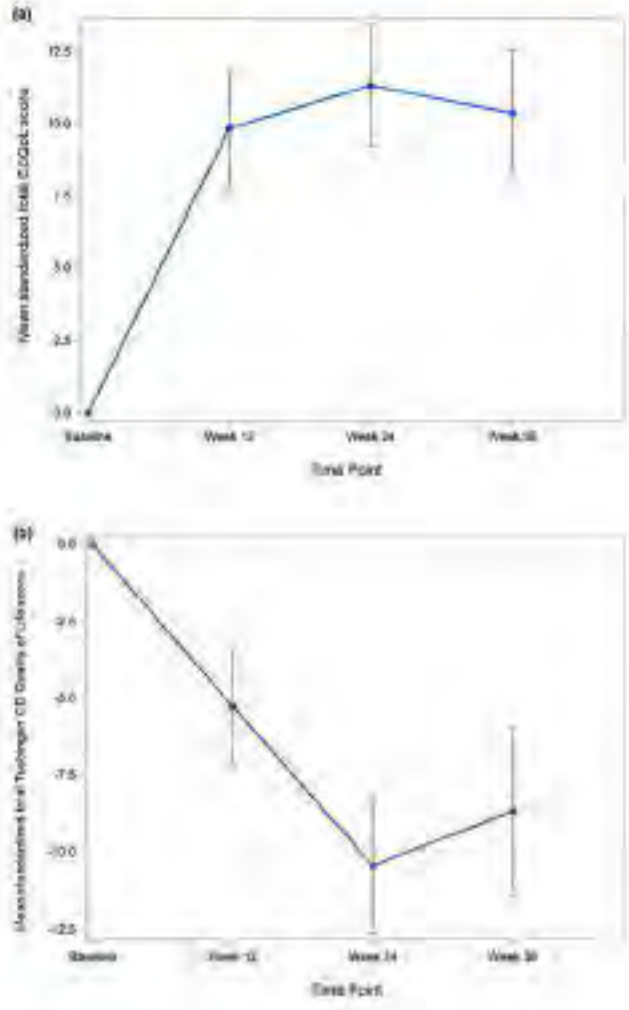
w kwestionariuszach *Tuebingen Cushing's Disease Quality of Life* oraz *Cushing's Syndrome Quality of Life (CSQoL) Questionnaire*.

W przypadku skali CushingQoL odnotowano wzrost średniego wyniku całkowitego z 41,5 punktu w punkcie wyjściowym do 51,0 punktu w 12. tygodniu badania, z utrzymującą się poprawą w 24. i 36. tygodniu obserwacji. Średni wzrost wyniku względem wartości wyjściowej wyniósł 10,0 punktu w 12. tygodniu leczenia, co jest zbliżone do minimalnej klinicznie istotnej różnicy wynoszącej 10,1 punktu. Klinicznie istotna zmiana wyniku CSQoL została osiągnięta w 24. oraz 36. tygodniu.

Natomiast w skali Tuebingen CD-25 QoL zaobserwowano stopniowy spadek średniego wyniku całkowitego z 41 punktu w punkcie wyjściowym do 35 punktów w 12. tygodniu oraz 30 punktów w 36. tygodniu badania, co wskazuje na poprawę jakości życia. Poprawę odnotowano we wszystkich ocenianych domenach. Poprawę odnotowano we wszystkich ocenianych domenach, w tym w zakresie objawów depresyjnych, aktywności seksualnej, funkcjonowania w środowisku, zachowań żywieniowych, ograniczeń somatycznych oraz funkcji poznawczych.

Na poniższych wykresach przedstawiono dane dotyczące oceny jakości życia.

Wykres 7. Zmiana (a) jakości życia związanej z zespołem Cushinga (CSQoL) oraz (b) średnich standaryzowanych łącznych wyników jakości życia w chorobie Cushinga (*Tuebingen Cushing's Disease Quality of Life*) podczas trwania badania (PROMPT)



4.2. Bezpieczeństwo

Analiza profilu bezpieczeństwa metyraponu została przeprowadzona w oparciu o ocenę następujących punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *adverse events*);
- Zdarzenia niepożądane związane z lekiem (ang. *drug-related adverse events*);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *serious* AEs);
- Zgony;
- Zdarzenia niepożądane o łagodnym umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu;
- Przerwanie leczenia: ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Najczęstsze zdarzenia niepożądane (≥10% uczestników), niezależnie od związku z metyraponem;
- Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia;
- Parametry związane z androgenizacją: stężenie testosteronu u kobiet > GGN;
- Hirsutyzm u kobiet.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów włączonych do fazy titracji dawki, którzy otrzymali ≥1 dawkę metyraponu (zgodnie z przyjętym leczeniem; ang. *safety population*, N=50).

Zdarzenia niepożądane kodowano zgodnie z MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) v18.1, a ich nasilenie klasyfikowano jako łagodne, umiarkowane lub poważne.

Szczegółowe dane dotyczące przeprowadzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli (zdarzenia niepożądane w fazie titracji (do 12. tygodnia) oraz zdarzenia skumulowane od początku badania do 36. tygodnia).

Tabela 5. Bezpieczeństwo metyraponu (PROMPT)

Punkt końcowy	Ocena do 12. tygodnia, N=50		Ocena do 36. tygodnia, N=50	
	Liczba zdarzeń	n (%)	Liczba zdarzeń	n (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	237	42 (84,0)	322	47 (94,0)
Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	89	26 (52,0)	122	31 (62,0)
Ciężkie zdarzenia niepożądane*	12	10 (20,0)	21	12 (24,0)
Zgon	-	0	-	0
Nasilenie zdarzeń niepożądanych				
Łagodne	181	35 (70,0)	239	40 (80,0)
Umiarkowane	51	25 (50,0)	68	28 (56,0)
Poważne	5	4 (8)	15	8 (16,0)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane (≥10% uczestników), niezależnie od związku z metyraponem**				
Nudności	24	16 (32,0)	30	19 (38,0)
Dyspepsja	4	3 (6,0)	6	5 (10,0)
Biegunka	4	3 (6,0)	8	5 (10,0)

Zmniejszony apetyt	12	9 (18,0)	14	9 (18,0)
Zmęczenie	19	9 (18,0)	31	13 (26,0)
Ból stawów	9	5 (10,0)	12	6 (12,0)
Ból głowy	19	10 (20,0)	24	11 (22,0)
Zawroty głowy	6	6 (12,0)	7	7 (14,0)
Nadciśnienie tętnicze	7	6 (12,0)	9	7 (14,0)^
Niewydolność nadnerczy^^	6	6 (12,0)	6	6 (12,0)
Obrzęki obwodowe	8	6 (12,0)	9	6 (12,0)
Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia				
Związane z leczeniem	0	0	7	3 (6,0)
Niezwiązane z leczeniem	4	3 (6,0)	0	1 (2,0)
Dane dotyczące stężenia testosteronu oraz hirsutyzmu u kobiet				
Punkt końcowy	**Wartość wyjściowa**	**Ocena w 12. tygodniu**	**Ocena w 24. tygodniu**	**Ocena w 36. tygodniu**
Stężenie testosteronu u kobiet > GGN, n/N (%)	20/33 (60,6)	20/33 (60,6)	18/27 (66,7)	16/24 (66,7)
Hirsutyzm, n/N (%)	2/32 (6,3)	26/32 (81,3)	n/d	21/24 (87,5)

*SAE uznane za związane z metyraponem obejmowały: niewydolność nadnerczy (n = 5 zdarzeń), hipokaliemię (n=1), zatrzymanie oddechu (n=1), jaskrę z zamkniętym kątem (n=1) oraz zatorowość płucną, zatrzymanie oddechu, niedociśnienie, niewydolność nerek i zapalenie tkanki łącznej (wszystkie u jednego uczestnika, n=1 zdarzenia); **inne zdarzenia niepożądane obejmowały: hirsutyzm (9% kobiet), astenia (9%), hipokaliemia (6%) oraz trądzik (4%); ^Nasilenie nadciśnienia było łagodne u 5 uczestników i umiarkowane u 2 uczestników; ^^Rozpoznanie niewydolności nadnerczy wymagało zarówno obecności cech klinicznych, jak i potwierdzenia biochemicznego oraz musiało być zgłoszone jako ciężkie zdarzenie niepożądane, spośród tych zdarzeń 5 miało umiarkowane nasilenie, a 1 było poważne

Należy podkreślić, że podczas trwania badania PROMPT większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła w początkowej fazie leczenia, w trakcie pierwszych 12 tygodni titracji, natomiast w dalszym okresie ich częstość była znacząco mniejsza. W trakcie 36-tygodniowego leczenia zdarzenia niepożądane wystąpiły u 94% pacjentów, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 24% pacjentów. W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Podczas 36-tygodniowego leczenia metyraponem najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności (38%), zmęczenie (26%) oraz ból głowy (22%). Zdarzenia niepożądane miały na ogół nasilenie łagodne do umiarkowanego.

W okresie titracji dawki u 26 pacjentów (52%) wystąpiły zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z ekspozycją na metyrapon. Większość z nich była zgodna z obrazem hipokortyzolizmu. Odwracalna niewydolność nadnerczy wystąpiła u 6 uczestników (12,0%) w trakcie titracji i była kontrolowana poprzez modyfikację dawki (n=2) lub czasowe przerwanie leczenia (n=4), z krótkotrwałym podaniem hydrokortyzonu lub bez niego. Objawy hipokortyzolizmu, przy braku biochemicznego potwierdzenia niewydolności nadnerczy, skutkowały czasowym odstawieniem leku (n=5) lub redukcją dawki (n=4).

U 6,3%, 81,3% oraz 87,5% kobiet stężenie testosteronu przekraczało górną granicę normy (GGN) odpowiednio w punkcie wyjściowym, w 12. oraz 36. tygodniu, co odpowiada 1,9-krotnemu i 2,8-krotnemu wzrostowi względem wartości wyjściowej. Pomimo wzrostu stężenia testosteronu, częstość występowania hirsutyzmu ocenianego w skali Ferrimana-Gallweya pozostawała zbliżona w punkcie wyjściowym i w 36. tygodniu (odpowiednio 60,6% [20/33] i 66,7% [16/24]).

Skorygowany względem częstości akcji serca odstęp QT według wzoru Fridericia (QTcF) pozostawał <480 ms u wszystkich uczestników badania, w tym u 3 pacjentów, u których odnotowano bezobjawowe wydłużenie o >60 ms względem wartości wyjściowej. Zgodnie z oceną badaczy, u 7 uczestników doszło do nasilenia wcześniej istniejącego nadciśnienia tętniczego, głównie w okresie titracji (n=6), u czterech osób ustąpiło ono samoistnie, a u trzech – po modyfikacji leczenia. Obrzęki obwodowe ustępowały samoistnie (n=1) lub po zastosowaniu diuretyków (n=4). U innego uczestnika obrzęki związane z dolegliwościami stawowymi leczono niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym.

U czterech uczestników w okresie titracji wystąpiła łagodna lub umiarkowana hipokaliemia (2,80–3,11 mEq/L), która ustąpiła po suplementacji potasu lub odstawieniu leków moczopędnych. Odsetek uczestników z hipokaliemią oraz częstość stosowania suplementacji potasu nie zmieniały się istotnie w trakcie badania. U prawie wszystkich uczestników z podwyższonymi wartościami ALT (11/11), AST (2/2) i GGT (5/12) na początku badania parametry te uległy normalizacji podczas leczenia lub utrzymywały się na poziomie <3-krotności GGN.

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące pacjentów, którzy przerwali leczenie ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych. Dane przedstawiono dla trzech okresów obserwacji: do 12. tygodnia, skumulowanie od rozpoczęcia badania do 24. tygodnia oraz skumulowanie od rozpoczęcia badania do 36. tygodnia.

Tabela 6. Przerwanie leczenia: ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych (PROMPT)

Punkt końcowy	Ocena do 12. tygodnia, N=60	Ocena do 24. tygodnia, N=60	Ocena do 36. tygodnia, N=60
Przerwanie leczenia ogółem	3 (5)*	10 (20)*	15 (30)*
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	3 (5)*	4 (8)*	8 (16)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Badanie PROMPT wykazało, że zastosowanie metyraponu w populacji pacjentów z zespołem Cushinga było dobrze tolerowane. Obserwowane zdarzenia niepożądane były zazwyczaj łagodne i łatwe do opanowania.

5. Porównanie efektywności klinicznej metyraponu i osilodrostatu w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga – zestawienie danych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną metyraponu z osilodrostatem w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących przedmiotowe interwencje kolejnym krokiem jest identyfikacja badań klinicznych dla wskazanego komparatora, celem oceny możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną i/lub prostego zestawienia danych bez dopasowania (ang. *naive comparison*).

W związku z powyższym, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań oceniających efektywność kliniczną osilodrostatu w medycznych bazach danych celem identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania metyrapon vs osilodrostat. W jego wyniku zidentyfikowano dwa badania fazy III, umożliwiające zestawienie danych z badaniem PROMPT dla metyraponu:

- Badanie LINC 3, opisane w publikacjach: *Pivonello 2020* [36], *Fleseriu 2022* [37], *Pivonello 2024* [38];
- Badanie LINC 4, opisane w publikacjach: *Gadelha 2022* [39], *Gadelha 2023* [40].

Badanie LINC-3 było podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniem fazy III, prowadzącym obserwację przez 48 tygodni, obejmującym 8-tygodniową, randomizowaną fazę odstawienia (*withdrawal*) wśród pacjentów, którzy osiągnęli normalizację mUFC w 24. tygodniu terapii. Pacjenci odnoszący korzyść z leczenia osilodrostatem w 48. tygodniu mogli przejść do opcjonalnej fazy przedłużonej (kończącej się, gdy wszyscy pacjenci otrzymali ≥ 72 tygodnie leczenia lub zakończyli udział w badaniu).

Z kolei LINC-4 było badaniem III fazy z 12-tygodniowym okresem randomizowanym, podwójnie zaślepionym z placebo, po którym następowała 36-tygodniowa otwarta faza leczenia osilodrostatem. Badanie LINC 4 miało opcjonalny okres przedłużenia, który początkowo planowano kontynuować do 96. tygodnia.

Zidentyfikowane dowody naukowe poddano szczegółowej analizie pod kątem zbieżności kryteriów kwalifikacji pacjentów, definicji punktów końcowych oraz okresów obserwacji w badaniach metyraponu (PROMPT) i osilodrostatu (LINC 3, LINC 4). Pomimo pewnych ograniczeń omówionych w ramach analizy homogeniczności (Rozdział 5.1), zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym.

Należy podkreślić, iż jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z publikacji do badań klinicznych PROMPT oraz LINC 3, LINC 4, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów pozwala w mniejszym stopniu wnioskować o różnicach w efektywności klinicznej obu schematów leczenia. Do porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych

(HAS 2011)[1]. Tym samym bazując na takim porównaniu niemożliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych interwencji i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego zestawienia.

5.1. Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań włączonych do zestawienia danych

W Załącznikach 14.2.1oraz 14.2.2 przedstawiono szczegółowe charakterystyki pacjentów włączonych do ww. badań. Najważniejsze dane dotyczące oceny heterogeniczności badań przedstawiono w poniższej tabeli.

W przypadku badań randomizowanych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo OSI vs PLC przedstawiono wyłącznie dane dla ramienia OSI.

[1]HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

Tabela 7. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego: metyrapon vs osilodrostat

Cecha/Parametr	PROMPT (*Nieman 2025*)	LINC 3 (*Pivonello 2020*)	LINC 4 (*Gadelha 2022*)
Metodyka badania	Prospektywne, jednoramienne, otwarte (*open-label*) badanie fazy III/IV, wielośrodkowe, międzynarodowe	Prospektywne, wielośrodkowe, otwarte badanie fazy III z podwójnie zaślepionym, randomizowanym okresem wycofania (*withdrawal*)	Prospektywne, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie fazy III, kontrolowane placebo
Ocena wg narzędzia RoB2	nd	Niskie ryzyko błędu	Niskie ryzyko błędu
Ocena w skali NICE	7/8	nd	nd
Populacja	Dorośli pacjenci ≥18 lat z endogennym zespołem Cushinga (choroba Cushinga: nowo rozpoznana, nawrotowa lub utrzymująca się po operacji; ektopowy zespół ACTH; postać nadnerczowa) niekwalifikujący się do wczesnej operacji lub po nieskutecznym leczeniu chirurgicznym. Pacjenci musieli wykazywać wartość wolnego kortyzolu w moczu (UFC) ≥ 1,5-krotności górnej granicy normy (GGN) w każdym z trzech 24-godzinnych pomiarów (po wcześniejszym okresie wypłukania, jeśli dotyczył, lub w przypadku pacjentów nieleczonych), pod warunkiem że rozpoznanie zespołu Cushinga zostało wcześniej potwierdzone.	Dorośli pacjenci w wieku 18–75 lat z potwierdzoną przetrwałą lub nawrotową chorobą Cushinga po zabiegu chirurgicznym w obrębie przysadki lub radioterapii, lub obu tych procedurach, a także pacjenci, którzy nie przeszli wcześniej operacji lub radioterapii i odmówili leczenia operacyjnego bądź nie zostali uznani za kandydatów do leczenia chirurgicznego. Potwierdzona aktywna choroba Cushinga została określona podczas wizyty przesiewowej na podstawie średniej z dwóch lub trzech 24-godzinnych oznaczeń wydalania wolnego kortyzolu w moczu (UFC), przekraczającej 1,5-krotność górnej granicy normy.	Dorośli pacjenci w wieku 18–75 lat, z potwierdzoną diagnozą utrzymującej się lub nawrotowej choroby Cushinga po leczeniu operacyjnym i/lub radioterapii przysadki, lub z chorobą de novo (niewymagającą interwencji chirurgicznej), u których średni dobowy poziom wolnego kortyzolu w moczu (mUFC) przekracza 1,3-krotność górnej granicy normy (GGN; obliczana na podstawie 3 próbek, najlepiej zebranych w 3 kolejne dni, przy czym ≥ 2 wartości muszą przekraczać 1,3 × GGN).

Cecha/Parametr	PROMPT (*Nieman 2025*)	LINC 3 (*Pivonello 2020*)		LINC 4 (*Gadelha 2022*)
Interwencja	Dawka początkowa MET 750 mg/dobę (UFC ≤5× GGN) lub 1500 mg/dobę (UFC >5× GGN), podawana 3–4×/dobę; największa dawka wieczorem. Titracja w tyg. 1–5, 8, 12 i 24. Zwiększanie dawki o 250–500 mg (umiarkowany zespół Cushinga) lub 500–1000 mg (ciężki zespół Cushinga) przy UFC >GGN lub kortyzolu >12 µg/dl; zmniejszanie o 250–1000 mg przy kortyzolu <7 µg/dl lub objawach niewydolności nadnerczy. Dawka optymalna: UFC <GGN i kortyzol 7–12 µg/dl.	Osilodrostat stosowano początkowo w dawce 2 mg dwa razy na dobę, podawanej w odstępach około 12-godzinnych. Następnie dawkę modyfikowano co 2 tygodnie w zakresie 1–30 mg dwa razy na dobę, w zależności od skuteczności leczenia, ocenianej na podstawie stężenia wolnego kortyzolu w moczu (UFC), oraz tolerancji terapii. Zwiększanie lub zmniejszanie dawki było możliwe na każdym etapie leczenia, zgodnie z indywidualną odpowiedzią kliniczną pacjenta i wynikami oznaczeń UFC.		W fazie randomizowanej dawkę osilodrostatu dostosowywano co około 3 tygodnie, zgodnie z sekwencją zwiększania 2–5–10–20 mg dwa razy na dobę, gdy średnia z dwóch próbek mUFC przekraczała GGN. Dawkę utrzymywano, jeśli mUFC mieściło się w normie, natomiast zmniejszano ją (również poniżej 2 mg dwa razy dziennie), gdy wartości mUFC były poniżej dolnej granicy normy lub gdy pacjent miał objawy niewydolności nadnerczy. W okresie otwartym (tygodnie 13–48) stosowano te same zasady titracji, z możliwością zwiększania dawki do maksymalnie 30 mg dwa razy na dobę.
Okres obserwacji / leczenia dla którego dostępne byłyby wyniki	12 tygodni, z możliwością przedłużenia do 36 tygodni u pacjentów kontynuujących terapię. Wyniki raportowano również po 24 tygodniach leczenia.	Badanie obejmowało cztery okresy: titracji dawki (tygodnie 1–12), leczenia ustaloną dawką (tygodnie 13–24), fazę randomizowanego odstawienia osilodrostat vs placebo (tygodnie 26–34) oraz ponowne leczenie otwarte do tygodnia 48. Po zakończeniu fazy rdzeniowej uczestnicy mogli wejść do opcjonalnej, otwartej fazy przedłużonej do minimum 72 tygodni. Randomizacja była możliwa tylko u pacjentów ze stabilnym UFC ≤ GGN bez zwiększania dawki po 12. tygodniu.		Badanie obejmowało 12-tygodniowy okres randomizowany, podwójnie zaślepiony, kontrolowany placebo. Następnie wszyscy uczestnicy przechodzili do otwartego okresu leczenia od tygodnia 13 do 48. Po tym etapie pacjenci mogli wejść do opcjonalnej fazy przedłużonej.
Charakterystyka p	MET	OSI	Wszyscy pacjenci	OSI
N	49	36	137	48
Mediana wieku (zakres), lata	47 (22; 73)	41,0 (37,5; 51,5)	40,0 (31,0; 49,0)	41,0 (21,0; 67,0)

Cecha/Parametr		PROMPT (*Nieman 2025*)	LINC 3 (*Pivonello 2020*)		LINC 4 (*Gadelha 2022*)
Mężczyźni, n (%)		15 (30,1)	6 (17)	31 (23)	5 (10,4)
Rasa biała/kaukaska, n (%)		49 (100)	27 (75)	89 (65)	34 (70,8)
Przyczyna zespołu Cushinga, n (%)	Choroba Cushinga	44 (89,8)	36 (100)	137 (100)	48 (100)
	Ektopowe wydzielanie ACTH	4 (8,2)	n/d	n/d	n/d
	Obustronna przerost nadnerczy	1 (2,0)	n/d	n/d	n/d
Mediana czasu od początku objawów, lata (zakres)		3,9 (0,3; 21,8)	bd	bd	bd
Mediana czasu od rozpoznania choroby, miesiące (IQR)		bd	53,6 (25,9; 94,3)	47,2 (19,0; 88,3)	69,9 (22,9; 92,0)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Operacja przysadki mózgowej	30/44 (68,2)^	32 (89)	120 (88)	41 (85,4)
	Farmakoterapia	25 (51,0)	26 (72)	102 (74)	26 (54,2)
	Naświetlanie przysadki	5/44 (11,4)^	6 (17)	22 (16)	6 (12,5)
24-godzinne mUFC, nmol/24 h	Średnia (SD)	1041,7 (1336,9)	890 (1276; 6,4×GGN)	1006 (1590; 7,3×GGN)	421,4 (291,3); 3,1×GGN
	Mediana (IQR)	570 (291; 8476)^*	457 (268; 777, 3,3×GGN)	476 (314; 919, 3-4 × GGN)	342,2 (252,6; 519,9); 2,5×GGN
Oceniane punkty końcowe	Odpowiedź na leczenie ogółem	+ uzyskanie całkowitej odpowiedzi (mUFC ≤ GGN, gdzie GGN wynosi 165 nmol/24 h) lub częściowej odpowiedzi (mUFC > GGN, przy ≥50% redukcji względem wartości wyjściowej)	+uzyskanie całkowitej odpowiedzi (mUFC ≤ GGN, gdzie GGN wynosi 138 nmol/24 h lub 50 µg/24 h) lub częściowej odpowiedzi (mUFC > GGN, przy ≥50% redukcji względem wartości wyjściowej).		+ uzyskanie całkowitej odpowiedzi (mUFC ≤ GGN, gdzie GGN wynosi 138 nmol/24 h lub 50 µg/24 h) lub częściowej odpowiedzi (mUFC > GGN, przy ≥50% redukcji względem wartości wyjściowej)
	Całkowita odpowiedź na leczenie	+ mUFC ≤ GGN	+ mUFC ≤ GGN		+ mUFC ≤ GGN

Cecha/Parametr		PROMPT (*Nieman 2025*)	LINC 3 (*Pivonello 2020*)	LINC 4 (*Gadelha 2022*)
	Częściowa odpowiedź na leczenie	+ mUFC > GGN, ale ze zmniejszeniem ≥50% względem wartości wyjściowej	+ mUFC > GGN, ale ze zmniejszeniem ≥50% względem wartości wyjściowej	+ mUFC > GGN, ale ze zmniejszeniem ≥50% względem wartości wyjściowej
	Bezpieczeństwo (AEs, SAEs, poszczególne AEs, przerwanie leczenia)	+	+	+

*Pełną odpowiedź zdefiniowano jako średnie 24-godzinne stężenie wolnego kortyzolu w moczu (UFC) na poziomie ≤ górnej granicy normy (GGN), bez włączania dawki w tym okresie; *W badaniu PROMPT zdefiniowane jako operacja przysadki, wyłącznie u pacjentów z chorobą Cushinga; **Zakres

Badanie PROMPT było prospektywnym, wieloośrodkowym, jednoramiennym, otwartym badaniem klinicznym fazy III/IV. Natomiast badania LINC 3 oraz LINC 4 miały charakter prospektywnych, wieloośrodkowych badań klinicznych fazy III, zaprojektowanych z zastosowaniem randomizacji oraz zaślepienia – odpowiednio z randomizowanym, podwójnie zaślepionym okresem odstawienia leczenia (LINC 3) oraz z podwójnie zaślepioną, kontrolowaną placebo fazą randomizowaną (LINC 4). Pomimo różnic w schemacie badania, wszystkie próby miały charakter interwencyjny, prospektywny i prowadzone w wielu ośrodkach.

Jakość badań oceniano przy użyciu odpowiednich narzędzi oceny ryzyka błędu systematycznego. Badania LINC 3 i LINC 4 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu według narzędzia RoB2, co wskazuje na wysoką wiarygodność wewnętrzną tych badań. W przypadku badania PROMPT nie przeprowadzono oceny RoB2; jakość badania oceniono natomiast w skali NICE dla badań jednoramiennych, uzyskując wysoką punktację (7/8), co potwierdza bardzo dobrą jakość metodologiczną tej próby, mimo braku grupy kontrolnej.

W PROMPT podstawowy okres leczenia wynosił 12 tygodni, z możliwością przedłużenia do 36 tygodni; wyniki raportowano również po 24 tygodniach. W badaniu LINC 4 zastosowano 12-tygodniowy, randomizowany, podwójnie zaślepiony okres leczenia, po którym wszyscy pacjenci przechodzili do otwartej fazy terapii do 48. tygodnia, z opcją dalszego przedłużenia. Natomiast badanie LINC 3 charakteryzowało się bardziej złożoną strukturą, obejmującą 12-tygodniowy okres titracji dawki, następnie fazę leczenia ustaloną dawką oraz randomizowany, randomizowany okres odstawienia leczenia (*withdrawal*), po którym prowadzono dalsze leczenie i obserwację w fazie otwartej.

We wszystkich badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim uczestniczyli dorośli pacjenci, jednak pomiędzy badaniem PROMPT a badaniami LINC 3 i LINC 4 występowały istotne różnice w charakterystyce wyjściowej populacji. W badaniu PROMPT mediana wieku była nieco wyższa, a odsetek mężczyzn większy niż w badaniach LINC. Ponadto badanie PROMPT obejmowało bardziej zróżnicowaną populację z endogennym zespołem Cushinga, w tym chorych z chorobą Cushinga (89,8%), ektopowym wydzielaniem ACTH (8,2%) oraz postacią nadnerczową (2,0%). Badania LINC 3 i LINC 4 obejmowały wyłącznie pacjentów z chorobą Cushinga. W badaniach z osilodrostatem wyższy był odsetek pacjentów po operacji przysadki mózgowej, farmakoterapii oraz radioterapii w porównaniu z pacjentami włączonymi do badania PROMPT.

W badaniu PROMPT wymagano wartości UFC ≥ 1,5 × górnej granicy normy (GGN). Taki sam próg włączenia zastosowano w badaniu LINC 3, w którym aktywną chorobę Cushinga definiowano na podstawie średniej z dwóch lub trzech 24-godzinnych oznaczeń UFC przekraczającej 1,5 × GGN. Natomiast w badaniu LINC 4 zastosowano niższy próg włączenia (mUFC > 1,3 × GGN). Ponadto w populacjach leczonych osilodrostatem, zarówno w badaniu LINC 3, jak i LINC 4, obserwowano dłuższy czas od rozpoznania choroby w porównaniu z pacjentami w badaniu PROMPT.

Definicje punktów końcowych dotyczących skuteczności były zasadniczo zbliżone pomiędzy badaniami. Zarówno w PROMPT, jak i w badaniach LINC oceniano całkowitą odpowiedź na leczenie (mUFC ≤ GGN) oraz częściową odpowiedź na leczenie (mUFC > GGN, ale ze zmniejszeniem ≥50% względem wartości wyjściowej). Należy jednak zauważyć różnice w wartościach GGN stosowanych w poszczególnych badaniach.

Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy heterogeniczności zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym. Należy jednak pamiętać, że porównanie pośrednie bez dostosowania cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością. Zestawienie danych przedstawione poniżej ma charakter wyłącznie **poglądowy i nie powinno stanowić podstawy do wnioskowania o przewadze którejkolwiek interwencji**

5.2. Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej metyraponu oraz osilodrostatu

5.2.1. Skuteczność kliniczna

Ponieważ głównym celem terapii pacjentów z zespołem Cushinga jest normalizacja stężenia kortyzolu, kluczowym punktem końcowym w porównaniu pośrednim była całkowita odpowiedź na leczenie, definiowana jako mUFC ≤ GGN. W ramach porównania pośredniego analizowano również odpowiedź na leczenie ogółem definiowaną jako uzyskanie całkowitej odpowiedzi (mUFC ≤ GGN) lub częściowej odpowiedzi (mUFC > GGN, przy ≥50% redukcji względem wartości wyjściowej), a także częściową odpowiedź na leczenie, definiowaną jako mUFC > GGN, przy ≥50% redukcji względem wartości wyjściowej.

Do porównania skuteczności wybrano punkty czasowe, które w największym stopniu odzwierciedlają efekt leczenia w fazie aktywnej terapii oraz jego utrzymanie w czasie, przy jednoczesnym wyłączeniu okresów o ograniczonej miarodajności dla oceny skuteczności, takich jak faza randomizowanego odstawienia leczenia w badaniu LINC 3. W badaniu PROMPT do analizy włączono wyniki uzyskane po 12 tygodniach leczenia (główny punkt końcowy), a także po 24 i 36 tygodniach terapii, co umożliwia ocenę zarówno wczesnej odpowiedzi na leczenie, jak i trwałości efektu w fazie przedłużonej. W badaniu LINC 4 analizie poddano dane z 12. tygodnia, odpowiadające zakończeniu randomizowanego, podwójnie zaślepionego okresu kontrolowanego placebo, oraz z 36. tygodnia, odzwierciedlające skuteczność po 24 tygodniach leczenia w fazie otwartej; dodatkowo uwzględniono wyniki z 48. tygodnia w celu oceny długoterminowego utrzymania efektu terapeutycznego. W badaniu LINC 3 wybrano punkty czasowe po 12 tygodniach leczenia (zakończenie fazy titracji dawki) oraz po 24 tygodniach terapii ustaloną dawką, z możliwością uwzględnienia danych z 48. tygodnia w analizie trwałości odpowiedzi. Faza randomizowanego odstawienia leczenia (tydzień 34) nie została uwzględniona w analizie, ponieważ jej celem była ocena utrzymania efektu po przerwaniu terapii, a nie bezpośrednia ocena skuteczności leczenia.

W poniżej tabeli zaprezentowano zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej metyraponu oraz osilodrostatu w zakresie wybranych punktów końcowych.

Tabela 8. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej dla porównania metyraponu z osilodrostatem

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	n (%)	N
Odpowiedź na leczenie ogółem (ang. *overall response rate*)				
PROMPT (*Nieman 2025*)	12. tyg.	MET	38 (80,9)	47
LINC 3 (*Pivonello 2020*)	12 tyg.	OSI	117 (85,4)	137
LINC 4 (*Gadelha 2022*)	12 tyg.	OSI	39 (81,3)*	48
PROMPT (*Nieman 2025*)	24. tyg.	MET	31 (77,5)	40
LINC 3 (*Pivonello 2020*)	24 tyg.	OSI	113 (82,5)	137
PROMPT (*Nieman 2025*)	36. tyg.	MET	25 (71,4)	35
LINC 4 (*Gadelha 2022*)	36 tyg.	OSI	64 (87,7)*	73
LINC 3 (*Pivonello 2020*)	48 tyg.	OSI	104 (75,9)	137
LINC 4 (*Gadelha 2022*)	48 tyg.	OSI	58 (79,5)	73
Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*)				
PROMPT (*Nieman 2025*)	12. tyg.	MET	23 (46,9)	49

LINC 3 (*Pivonello 2020*)	12 tyg.	OSI	98 (71,5)	137
LINC 4 (*Gadelha 2022*)	12 tyg.	OSI	37 (77,1)	48
PROMPT (*Nieman 2025*)	24. tyg.	MET	21 (52,5)	40
LINC 3 (*Pivonello 2020*)	24 tyg. mUFC ≤GGN bez podwyższania dawki po 12. tygodniu (w tyg. 13–24)	OSI	72 (52,6)	137
LINC 3 (*Pivonello 2020*)	24 tyg.	OSI	93 (67,9)	137
PROMPT (*Nieman 2025*)	36. tyg.	MET	17 (48,6)	35
LINC 4 (*Gadelha 2022*)	36 tyg.	OSI	59 (80,8)	73
LINC 3 (*Pivonello 2020*)	48 tyg.	OSI	91 (66,4)	137
LINC 4 (*Gadelha 2023*)	48 tyg.	OSI	50 (68,5)	73
Częściowa odpowiedź (ang. *partial response*)				
PROMPT (*Nieman 2025*)	12. tyg.	MET	15 (31,9)	47
LINC 3 (*Pivonello 2020*)	12 tyg.	OSI	19 (13,9)	137
LINC 4 (*Gadelha 2022*)	12 tyg.	OSI	2 (4,2)*	48
PROMPT (*Nieman 2025*)	24. tyg.	MET	10 (25,0)	40
LINC 3 (*Pivonello 2020*)	24 tyg.	OSI	20 (14,6)	137
PROMPT (*Nieman 2025*)	36. tyg.	MET	8 (22,8)	35
LINC 4 (*Gadelha 2022*)	36 tyg.	OSI	5 (6,9)*	73
LINC 3 (*Pivonello 2020*)	48 tyg.	OSI	13 (9,5)	137
LINC 4 (*Gadelha 2023*)	48 tyg.	OSI	8 (11,0)	73

*Dane zaczerpnięte z dokumentu Public Summary Document – March 2024 PBAC Meeting [41]; *Obliczono na podstawie dostępnych danych

Po 12 tygodniach leczenia odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie ogółem były zbliżone we wszystkich analizowanych badaniach (PROMPT: 80,9%; LINC 3: 85,4%; LINC 4: 81,3%). W zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie obserwowano wyższe odsetki pacjentów w badaniach oceniających terapię osilodrostatem (LINC 3: 71,5%; LINC 4: 77,1%) w porównaniu z badaniem PROMPT (46,9%). Natomiast w badaniu PROMPT odsetek częściowej odpowiedzi był wyższy (31,9%) niż w badaniach LINC 3 (13,9%) i LINC 4 (4,2%), co wskazuje na odmienną strukturę odpowiedzi przy porównywalnym ogólnym odsetku odpowiedzi na leczenie.

Po 24 tygodniach leczenia odsetki pacjentów, u których odnotowano odpowiedź na leczenie ogółem, były zbliżone u pacjentów stosujących metyrapon w badaniu PROMPT (77,5%) oraz u pacjentów otrzymujących osilodrostat w badaniu LINC 3 (82,5%). W zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie w badaniu PROMPT odsetek pacjentów wynosił 52,5% i był zbliżony do wartości raportowanej w badaniu LINC 3 przy zastosowaniu bardziej restrykcyjnej definicji odpowiedzi (52,6%; mUFC ≤ GGN bez zwiększania dawki po 12. tygodniu), natomiast był niższy niż odsetek całkowitej odpowiedzi raportowany w badaniu LINC 3 bez tego ograniczenia (67,9%). Odsetek częściowej odpowiedzi pozostawał wyższy w badaniu PROMPT (25,0%) w porównaniu z LINC 3 (14,6%), co przekładało się na porównywalne, choć nieidentyczne, wartości odpowiedzi na leczenie ogółem. Dane dla badania LINC 4 w tym punkcie czasowym nie były raportowane w publikacji.

W dłuższej perspektywie czasowej odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem w badaniu PROMPT po 36 tygodniach wynosił 71,4%, natomiast w badaniach z osilodrostatem wynosił 75,9% po 48 tygodniach w próbie klinicznej LINC 3 oraz 87,7% po 36 tygodniach i 79,5% po 48 tygodniach w badaniu LINC 4. W zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie po 36 tygodniach w badaniu PROMPT odsetek pacjentów wynosił 48,6%, podczas gdy w badaniach z osilodrostatem raportowano następujące wartości - LINC 4: 80,8% po 36 tygodniach; LINC 3: 66,4% po 48 tygodniach; LINC 4: 68,5% po 48 tygodniach). Odsetek częściowej odpowiedzi w badaniu PROMPT po 36 tygodniach wynosił 22,8% i pozostawał wyższy niż w badaniach z osilodrostatem w porównywalnych punktach czasowych (LINC 3: 9,5% po 48 tygodniach; LINC 4: 6,9% po 36 tygodniach i 11,0% po 48 tygodniach).

5.2.2. Bezpieczeństwo

W ramach porównania pośredniego z zakresu bezpieczeństwa analizowano następujące, zbieżne punkty końcowe: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie leczenia oraz poszczególne zdarzenia niepożądane.

Do porównania bezpieczeństwa wybrano punkty czasowe odpowiadające tym analizowanym w ocenie skuteczności, tj. 12–12 tygodni (wczesna faza leczenia) oraz 36–48 tygodni (długoterminowa obserwacja). W przypadku przerwania leczenia uwzględniono dodatkowo okres 24–26 tygodni. Należy podkreślić, że w badaniu LINC 4 szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa były dostępne jedynie dla 12 tygodni randomizowanego okresu, natomiast późniejsze wyniki raportowano zbiorczo dla całego okresu leczenia do momentu zakończenia badania (mediana czasu ekspozycji na osilodrostat wynosiła 70 tygodni, zakres 2,0–112,7 tygodni). Natomiast w badaniu LINC 3 nie przedstawiono danych dla krótszych okresów obserwacji (poza fazą randomizowanego odstawienia, która nie została uwzględniona w analizie), a dostępne są jedynie wyniki dla 48 tygodni.

W poniżej tabeli zaprezentowano zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa metyraponu oraz osilodrostatu w zakresie wybranych punktów końcowych.

Tabela 9. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa dla porównania metyraponu z osilodrostatem

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	n (%)	N
PROMPT (*Nieman 2025*)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	12 tyg.	MET	10 (20,0)	50
LINC 4 (*Gadelha 2022*)		12 tyg.	OSI	2 (4,2)	48
PROMPT (*Nieman 2025*)		36 tyg.	MET	12 (24,0)	50
LINC 3 (*Pivonello 2020*)		48 tyg.	OSI	50 (36,5)	137
PROMPT (*Nieman 2025*)	Zdarzenie niepożądane ogółem	12 tyg.	MET	42 (84,0)	50
LINC 4 (*Gadelha 2022*)		12 tyg.	OSI	46 (95,8)	48
PROMPT (*Nieman 2025*)		36 tyg.	MET	47 (94,0)	50
LINC 3 (*Pivonello 2020*)		48 tyg.	OSI	137 (100)	137
PROMPT (*Nieman 2025*)	Przerwanie leczenia ogółem	12 tyg.	MET	3 (6,0)	50
LINC 3 (*Pivonello 2020*)		12 tyg.	OSI	7 (5,1)**	137
LINC 4 (*Gadelha 2022*)		12 tyg.	OSI	3 (6,3)**	48
PROMPT (*Nieman 2025*)		24 tyg.	MET	10 (20)	50
LINC 3 (*Pivonello 2020*)		26 tyg.	OSI	19 (13,9)**	137
LINC 4 (*Gadelha 2022*)		24 tyg.	OSI	8 (11,0)**	73
PROMPT (*Nieman 2025*)		36 tyg.	MET	15 (30,0)	50
LINC 3 (*Pivonello 2020*)		48 tyg.	OSI	24 (17,5)**	137
LINC 4 (*Gadelha 2022*)		48 tyg.	OSI	13 (17,8)**	73
Poszczególne zdarzenia niepożądane					
PROMPT (*Nieman 2025*)	Niewydolność nadnerczy	12 tyg.	MET	6 (12,0)	50
LINC 4 (*Gadelha 2022*)		12 tyg.	OSI	7 (14,6)	48
PROMPT (*Nieman 2025*)		36 tyg.	MET	6 (12,0)	50
LINC 3 (*Pivonello 2020*)		48 tyg.	OSI	38 (27,7)^	137

PROMPT (*Nieman 2025*)	Nadciśnienie tętnicze	12 tyg.	MET	6 (12,0)	50
UNC 4 (*Gadelha 2022*)		12 tyg.	OSI	8 (16,7)	48
PROMPT (*Nieman 2025*)		36 tyg.	MET	7 (14,0)	50
PROMPT (*Nieman 2025*)	Ból głowy	12 tyg.	MET	10 (20,0)	50
UNC 4 (*Gadelha 2022*)		12 tyg.	OSI	7 (14,6)	48
PROMPT (*Nieman 2025*)		36 tyg.	MET	11 (22,0)	50
LINC 3 (*Pivonello 2020*)		48 tyg.	OSI	46 (33,6)	137
PROMPT (*Nieman 2025*)	Zawroty głowy	12 tyg.	MET	6 (12,0)	50
UNC 4 (*Gadelha 2022*)		12 tyg.	OSI	9 (18,8)	48
PROMPT (*Nieman 2025*)		36 tyg.	MET	7 (14,0	50
PROMPT (*Nieman 2025*)	Biegunka	12 tyg.	MET	3 (6,0)	50
UNC 4 (*Gadelha 2022*)		12 tyg.	OSI	10 (20,8)	48
PROMPT (*Nieman 2025*)		36 tyg.	MET	5 (10,0)	50
LINC 3 (*Pivonello 2020*)		48 tyg.	OSI	25 (18,2)	137
PROMPT (*Nieman 2025*)	Nudności	12 tyg.	MET	16 (32,0)	50
UNC 4 (*Gadelha 2022*)		12 tyg.	OSI	15 (31,3)	48
PROMPT (*Nieman 2025*)		36 tyg.	MET	19 (38,0)	50
LINC 3 (*Pivonello 2020*)		48 tyg.	OSI	57 (41,6)	137
PROMPT (*Nieman 2025*)	Zmęczenie	12 tyg.	MET	9 (18,0)	50
UNC 4 (*Gadelha 2022*)		12 tyg.	OSI	12 (25,0)	48
PROMPT (*Nieman 2025*)		36 tyg.	MET	13 (26,0)	50
LINC 3 (*Pivonello 2020*)		48 tyg.	OSI	39 (28,5)	137
PROMPT (*Nieman 2025*)	Ból stawów	12 tyg.	MET	5 (10,0)	50
UNC 4 (*Gadelha 2022*)		12 tyg.	OSI	17 (35,4)	48

PROMPT (*Nieman 2025*)		36 tyg.	MET	6 (12,0)	50
LINC 3 (*Pivonello 2020*)		48 tyg.	OSI	27 (19,7)	137
PROMPT (*Nieman 2025*)	**Obrzęki obwodowe**	12 tyg.	MET	6 (12,0)	50
LINC 4 (*Gadelha 2022*)		12 tyg.	OSI	5 (10,4)	48
PROMPT (*Nieman 2025*)		36 tyg.	MET	6 (12,0)	50
LINC 3 (*Pivonello 2020*)		48 tyg.	OSI	21 (15,3)	137

*RW: randomizowane wycofanie (ang. *randomized withdrawal*); ^Kategoria „niewydolność nadnerczy" obejmuje zdarzenia zgłaszane pod różnymi określeniami, takimi jak: „względna niewydolność nadnerczy", „niewydolność kory nadnerczy", „hipoadrenokortycyzm", „podejrzenie hipoandrenalizmu", „łagodna niewydolność nadnerczy" oraz „niedobór nadnerczowy". Z kolei kategoria „niedobór glikokortykosteroidów" obejmuje takie zgłoszenia, jak: „hipokortyzolizm", „objawy hipokortyzolizmu", „względny hipokortyzolizm", „podejrzenie hipokortyzolizmu", „bezobjawowy lub objawowy hipokortyzolizm" oraz „subiektywne objawy hipokortyzolizmu". Należy podkreślić, że objawy kliniczne oraz stężenia kortyzolu w surowicy nie były zbierane w sposób systematyczny, co oznacza, że klasyfikacja tych działań niepożądanych opierała się głównie na zgłoszeniach i ocenie badaczy, a nie na rutynowych, obiektywnych pomiarach biochemicznych; **Obliczono na podstawie dostępnych danych

Podczas 12-tygodniowego okresu leczenia częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła 20,0% w grupie pacjentów leczonych metyraponem oraz 4,2% w grupie pacjentów leczonej osilodrostatem. W długoterminowej obserwacji (36–48 tygodni), częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była niższa w grupie metyraponu (24,0%) w porównaniu z grupą otrzymującą osilodrostat (36,5%).

Zdarzenia niepożądane ogółem były częste we wszystkich włączonych badaniach. W krótkim okresie (12 tygodni) występowały u 84,0% pacjentów leczonych metyraponem i u 95,8% pacjentów leczonych osilodrostatem. W długoterminowej obserwacji (36–48 tygodni) odsetek ten wynosił odpowiednio 94,0% dla metyraponu i 100% dla osilodrostatu.

Po 12 tygodniach leczenia, odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię, wynosił 6,0% w grupie metyraponu, w porównaniu do 5,1% w badaniach LINC 3 oraz 6,3% w LINC 4. Po 24–26 tygodniach przerwanie leczenia odnotowano u 20,0% pacjentów leczonych metyraponem, w porównaniu z 13,9% w LINC 3 oraz 11,0% w LINC 4. W długoterminowej obserwacji (36–48 tygodni) przerwanie leczenia dotyczyło 30,0% pacjentów w grupie metyraponu, w porównaniu do 17,5% w LINC 3 i 17,8% w LINC 4.

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazuje, że w krótkim okresie (12 tygodni) częstość występowania takich objawów jak nudności, zmęczenie czy zawroty głowy była porównywalna między badaniami, natomiast ból stawów i biegunka częściej występowały w grupie osilodrostatu (LINC 4). W długoterminowej obserwacji (48 tygodni) w badaniu LINC 3 odnotowano wyższy odsetek niewydolności nadnerczy (27,7%) oraz częstsze występowanie objawów takich jak nudności (41,6%) czy ból głowy (33,6%) w porównaniu z PROMPT (odpowiednio 12,0%, 38,0% i 22,0% po 36 tygodniach).

6. Porównanie efektywności klinicznej metyraponu i pasyreotydu w leczeniu pacjentów z chorobą Cushinga – zestawienie danych

Zakres rejestracyjny metyraponu obejmuje leczenie chorych z endogennym zespołem Cushinga, zarówno w postaciach ACTH zależnych (w tym chorobie Cushinga), jak i ACTH niezależnych. Natomiast pasyreotyd posiada wskazanie węższe, ograniczone wyłącznie do leczenia choroby Cushinga, czyli przysadkowej, ACTH-zależnej postaci hiperkortyzolizmu spowodowanej gruczolakiem przysadki.

Pomimo różnic w zakresie wskazań obu leków, porównanie ich efektów klinicznych pozostaje metodologicznie uzasadnione, ponieważ choroba Cushinga stanowi najczęstszą postać endogennego zespołu Cushinga. W badaniu PROMPT — mimo szerokiego włączenia obejmującego różne etiologie hiperkortyzolizmu — choroba Cushinga była dominującą przyczyną hiperkortyzolizmu i występowała u 44 z 49 pacjentów (ok. 90%). Oznacza to, że skuteczność metyraponu oceniano w populacji w przeważającej mierze odpowiadającej populacji ACTH-zależnej. Tym samym populację badania PROMPT można uznać za porównywalną z populacją badań pasyreotydu, co umożliwia przeprowadzenie jakościowego porównania danych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną metyraponu i pasyreotydu u pacjentów z endogenną chorobą Cushinga. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przy braku badań *head-to-head* kolejnym krokiem jest identyfikacja badań oceniających wskazany komparator, co pozwala na wykonanie analizy pośredniej (jeśli istnieje wspólna grupa referencyjna) lub prostego porównania bez dostosowania (*naive comparison*).

W celu identyfikacji odpowiednich dowodów naukowych przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań klinicznych dla pasyreotydu w populacji zgodnej z jego wskazaniem refundacyjnym w ramach programu lekowego B.118 (choroba Cushinga u dorosłych, u których leczenie chirurgiczne było nieskuteczne lub niemożliwe).

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie kliniczne G2304 dotycz pasyreotydu, którego wyniki zostały opublikowane w następujących pracach:

- *Lacroix 2018* [42] – randomizowane badanie kliniczne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch dawek pasyreotydu;
- *Lacroix 2020* [43] – analiza wtórna obejmująca ocenę objawów klinicznych i jakości życia (HRQoL) z badania Lacroix 2018;
- *Fleseriu 2019* [44] – przedłużona faza badania *Lacroix 2018* obejmująca obserwację długoterminową.

W niniejszej analizie wykorzystano dane pochodzące z publikacji *Lacroix 2018*. Badanie to obejmuje populację zgodną ze wskazaniem refundacyjnym pasyreotydu oraz zastosowano w nim postać leku odpowiadającą tej stosowanej w programie lekowym. Jednocześnie wysoka częstość choroby Cushinga w badaniu PROMPT pozwala na traktowanie danych dotyczących metyraponu jako adekwatnych do porównania w populacji ACTH-zależnej.

Wobec braku badań bezpośrednich dostępne dowody kliniczne umożliwiają przeprowadzenie jedynie porównania pośredniego o charakterze jakościowym, tj. prostego zestawienia danych (*naive comparison*) dotyczących wyników badań dla metyraponu i pasyreotydu w populacji pacjentów z chorobą Cushinga.

Odnalezione w ramach wyszukiwania dowody naukowe zostały szczegółowo przeanalizowane pod kątem zbieżności kryteriów kwalifikacji pacjentów do badań, definicji punktów końcowych oraz analizowanych okresów obserwacji. Pomimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy heterogeniczności (Rozdział 6.1) zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego o charakterze jakościowym mając na uwadze, że badania PROMPT oraz G2304 stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania pośredniego metyraponu i pasyreotydu.

Należy podkreślić, iż jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z publikacji do badań klinicznych PROMPT oraz G2304, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów pozwala w mniejszym stopniu wnioskować o różnicach w efektywności klinicznej obu schematów leczenia. Do porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011)[2]. Tym samym bazując na takim porównaniu niemożliwe jest wskazanie przewagi, którejkolwiek z analizowanych interwencji i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego zestawienia.

6.1. Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań włączonych do zestawienia danych

W Załącznikach 14.2.1oraz 14.2.2 przedstawiono szczegółowe charakterystyki pacjentów włączonych do ww. badań. Najważniejsze dane dotyczące oceny heterogeniczności badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego: metyrapon vs pasyreotyd

Cecha/Parametr	PROMPT *(Nieman 2025)*	G2304 *(Lacroix 2016)*
Metodyka badania	Prospektywne, jednoramienne, otwarte (*open-label*), wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III/IV	Randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III, podwójnie zaślepione (*double-blind*)
Ocena wg narzędzia *RoB2*	nd	Pewne zastrzeżenia
Ocena w skali NICE	7/8	nd
Populacja	Dorośli pacjenci ≥18 lat z endogennym zespołem Cushinga (choroba Cushinga: nowo rozpoznana, nawrotowa lub utrzymująca się po operacji; ektopowy zespół ACTH; postać nadnerczowa) niekwalifikujący się do wczesnej operacji lub po nieskutecznym leczeniu chirurgicznym. Pacjenci musieli wykazywać wartość wolnego kortyzolu w moczu (UFC) ≥	Dorośli ≥18 lat chorzy na przetrwałą, nawracającą lub de novo chorobą Cushinga (po nieskutecznym leczeniu chirurgicznym metodą przezklinową lub w przypadku braku kwalifikacji do leczenia operacyjnego), ze stężeniem mUFC wynoszącym 1,5-5,0 x GGN (mUFC obliczone na podstawie trzech 24-godzinnych próbek pobranych w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania).

[2]HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

Cecha/Parametr		PROMPT (Nieman 2025)	G2304 (Lacroix 2018)	
		1,5-krotności górnej granicy normy (GGN) w każdym z trzech 24-godzinnych pomiarów (po wcześniejszym okresie wypłukania, jeśli dotyczył, lub w przypadku pacjentów nieleczonych), pod warunkiem że rozpoznanie zespołu Cushinga zostało wcześniej potwierdzone.		
Interwencja		Dawka początkowa MET 750 mg/dobę (UFC ≤5× GGN) lub 1500 mg/dobę (UFC >5× GGN), podawana 3–4×/dobę; największa dawka wieczorem. Titracja w tyg. 1–5, 8, 12 i 24. Zwiększanie dawki o 250–500 mg (umiarkowany zespół Cushinga) lub 500–1000 mg (ciężki zespół Cushinga) przy UFC >GGN lub kortyzolu >12 µg/dl; zmniejszanie o 250–1000 mg przy kortyzolu <7 µg/dl lub objawach niewydolności nadnerczy. Dawka optymalna: UFC <GGN i kortyzol 7–12 µg/dl.	PAS domięśniowo w dwóch dawkach: 10 mg oraz 30 mg raz na 28 dni przez 12 miesięczny okres obserwacji. W grupie PAS 10 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. W grupie PAS 30 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.	
Okres obserwacji/ leczenia dla którego dostępne byłyby wyniki		12 tygodni, z możliwością przedłużenia do 36 tygodni u pacjentów kontynuujących terapię. Wyniki raportowano również po 24 tygodniach leczenia.	12 miesięcy, z opcjonalnym otwartym etapem przedłużonym, dla chorych, którzy w opinii badacza mogli odnieść korzyść kliniczną z kontynuowania terapii. Wyniki raportowano po 7 miesiącach terapii.	
Charakterystyka p		MET	PAS 10	PAS 30
N		49	74	76
Mediana wieku (zakres), lata		47 (22; 73)	bd	bd
Średnia wieku (SD), lata		bd	38,3 (12,5)	38,6 (13,0)
Wiek ≥ 65 lat, n (%)		6 (12,2)	bd	bd
Mężczyźni, n (%)		15 (30,1)	16 (21,6)	16 (21,1)
Mediana BMI (zakres), kg/m^2		27,7 (22,5; 55,4)	bd	bd
Przyczyna zespołu Cushinga, n (%)	Choroba Cushinga	44 (89,8)	74 (100)	76 (100)
	Ektopowe wydzielanie ACTH	4 (8,2)	nd	nd
	Obustronna przerost nadnerczy	1 (2,0)	nd	nd
Mediana czasu od początku objawów, lata (zakres		3,9 (0,3; 21,8)	bd	bd

Cecha/Parametr		PROMPT (Nieman 2025)	G2304 (Lacroix 2018)	
Choroby towarzyszące, n (%)	Nadciśnienie tętnicze	34 (69,4)	bd	bd
	Dyslipidemia	20 (40,8)	bd	bd
	Osteoporoza	20 (40,8)	bd	bd
	Cukrzyca	21 (42,9)	27 (36,5)	33 (43,4)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Leczenie chirurgiczne	30/44 (68,2)^	59 (79,7)	64 (84,2)
	Farmakoterapia	25 (51,0)	32 (43,2)	30 (39,5)
	Naświetlanie przysadki	5/44 (11,4)*	bd	bd
Wspólne punkty końcowe	Odpowiedź na leczenie ogółem	† uzyskanie całkowitej odpowiedzi (mUFC ≤ GGN, gdzie GGN wynosi 165 nmol/24 h) lub częściowej odpowiedzi (mUFC > GGN, przy ≥50% redukcji względem wartości wyjściowej)	† uzyskanie całkowitej odpowiedzi (mUFC ≤ GGN,) lub częściowej odpowiedzi (mUFC > GGN, przy ≥50% redukcji względem wartości wyjściowej). GGN dla mUFC wynosiła 166,5 nmol/24 h (≈60,3 µg/24 h), a wartości referencyjne mieściły się w zakresie 15,9–166,5 nmol/24 h	
	Całkowita odpowiedź na leczenie	† mUFC ≤ GGN	† mUFC ≤ GGN	
	Częściowa odpowiedź na leczenie	† mUFC > GGN, ale ze zmniejszeniem ≥50% względem wartości wyjściowej	† mUFC > GGN, ale ze zmniejszeniem ≥50% względem wartości wyjściowej	
	Bezpieczeństwo	†	†	

*Dotyczy populacji pacjentów z chorobą Cushinga; ^W badaniu PROMPT zdefiniowane jako operacja przysadki, wyłącznie u pacjentów z chorobą Cushinga

Badanie PROMPT dotyczące metyraponu miało charakter prospektywny, jednoramienny, otwarty i wieloośrodkowy. Natomiast badanie G2304 oceniające pasyreotyd zostało przeprowadzone jako randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy, obejmujące dwie aktywne dawki leku. Badanie PROMPT uzyskało wysoką ocenę jakości (7/8 w narzędziu NICE), natomiast badanie G2304 oceniono jako obarczone pewnymi zastrzeżeniami w narzędziu RoB2, mimo zastosowania randomizacji i zaślepienia.

W badaniu dla metyraponu ocenę prowadzono przez 12 tygodni, z możliwością przedłużenia do 36 tygodni i raportowaniem danych po 24 tygodniach. Badanie pasyreotydu obejmowało znacznie dłuższy, 12-miesięczny okres leczenia, z opcjonalnym etapem przedłużonym, a kluczowe wyniki prezentowano po 7 miesiącach terapii.

Badanie PROMPT obejmowało pacjentów z endogennym zespołem Cushinga o zróżnicowanej etiologii (choroba Cushinga, ektopowy zespół ACTH, postać nadnerczowa), którzy nie kwalifikowali się do leczenia operacyjnego lub u których leczenie chirurgiczne było nieskuteczne. Kryteria włączenia dopuszczały szerokie spektrum nasilenia hiperkortyzolemii (mUFC ≥1,5-krotność górnej granicy normy, bez górnego limitu), co skutkowało obecnością przypadków ciężkich (>5× GGN u 32,7% pacjentów).

W badaniu stosowano intensywną titrację dawki metyraponu w krótkich odstępach czasu (tygodnie 1–5, 8, 12, 24), z celem osiągnięcia normalizacji mUFC i utrzymania porannego stężenia kortyzolu w zakresie 7–12 µg/dl. Natomiast w badaniu G2304 populacja była jednorodna etiologicznie – wyłącznie choroba Cushinga – i obejmowała chorych z umiarkowaną hiperkortyzolemią (mUFC 1,5–5,0 × GGN). Harmonogram titracji był mniej intensywny (miesiące 4, 7, 9, 12).

W badaniu PROMPT znacząca większość pacjentów – 44 z 49 osób (89,8%) – miała chorobę Cushinga, czyli tę samą jednostkę chorobową, którą objęto 100% pacjentów w badaniu G2304. Pozostała część pacjentów w badaniu dla metyraponu miała rzadkie postaci hiperkortyzolizmu, takie jak ektopowe wydzielanie ACTH (8,2%) czy postać nadnerczową (2,0%). Mimo ich obecności, wspólny rdzeń populacji obejmuje pacjentów z chorobą Cushinga.

W badaniu PROMPT (metyrapon) mediana wieku wynosiła 47 lat, natomiast w badaniu G2304 (pasyreotyd) średnia wieku była niższa i wynosiła około 38 lat. W obu badaniach dominowały kobiety, jednak ich odsetek był wyższy w próbie klinicznej G2304 (około 79%) niż w badaniu PROMPT (69,9%). W badaniu PROMPT szczegółowo raportowano choroby współistniejące: nadciśnienie występowało u 69,4% pacjentów, dyslipidemia u 40,8%, a osteoporoza u 40,8%. Odsetek pacjentów z cukrzycą wynosił 42,9%, podczas gdy w badaniu G2304 wahał się od 36% w grupie 10 mg do 43% w grupie 30 mg. Istotne różnice dotyczyły wcześniejszego leczenia – w badaniu PROMPT 68,2% pacjentów było po operacji chirurgicznej, a 51% miało wcześniejszą farmakoterapię, natomiast w badaniu G2304 aż 82% pacjentów przeszło zabieg chirurgiczny, a 41% było wcześniej leczonych farmakologicznie. W PROMPT 11,4% pacjentów miało w wywiadzie radioterapię przysadki, podczas gdy w G2304 obowiązywało kryterium wykluczające radioterapię w ciągu ostatnich 10 lat.

Zidentyfikowane różnice w zakresie projektu badań, populacji, czasu obserwacji oraz schematów dawkowania powodują, że bezpośrednie porównanie efektów terapeutycznych metyraponu i pasyreotydu nie jest metodycznie uzasadnione. Możliwe jest jedynie zestawienie opisowe, natomiast wspólna analiza ilościowa byłaby obarczona znaczącym ryzykiem błędu. Interpretacja wyników powinna być prowadzona ze szczególną ostrożnością, z uwzględnieniem przedstawionych ograniczeń.

Należy jednak pamiętać, że porównanie pośrednie bez dostosowania cechuje się ograniczoną wiarygodnością i jego wyniki należy interpretować z ostrożnością. Zestawienie danych przedstawione poniżej ma charakter wyłącznie **poglądowy i nie powinno stanowić podstawy do wnioskowania o przewadze którejkolwiek interwencji**.

6.2. Zestawienie wyników dotyczących efektywności klinicznej metyraponu oraz pasyreotydu

6.2.1. Skuteczność kliniczna

Ponieważ głównym celem leczenia pacjentów z zespołem Cushinga jest normalizacja stężenia kortyzolu, kluczowym punktem końcowym w porównaniu pośrednim była całkowita odpowiedź na leczenie, definiowana jako stężenie mUFC ≤ GGN (górna granica normy). Dodatkowo analizowano odpowiedź ogółem, rozumianą jako uzyskanie całkowitej odpowiedzi (mUFC ≤ GGN) lub częściowej odpowiedzi (mUFC > GGN przy ≥50% redukcji względem wartości wyjściowej).

W badaniu PROMPT skuteczność metyraponu oceniano w 12., 24. oraz 36. tygodniu leczenia, natomiast w badaniu G2304 skuteczność kliniczną pasyreotydu raportowano po 7 miesiącach oraz po 12 miesiącach.

W przypadku całkowitej odpowiedzi w publikacji *Lacroix 2018* analizowano również częstość występowania stężenia mUFC ≤ GGN w każdym miesiącu badania. W związku z tym, dla tego punktu końcowego oprócz wyników po 7. i 12. miesiącach, raportowano dane dla 3., 6. i 9. miesiąca. Ze względu na brak identycznych punktów czasowych dla pozostałych punktów końcowych, za najbardziej porównywalne uznano ocenę po 24 tygodniach w badaniu PROMPT oraz po 7 miesiącach (≈28 tygodniach) w badaniu G2304, co pozwala na zestawienie efektów leczenia po okresie, w którym oba leki osiągają stabilizację działania. Dodatkowo uwzględniono porównanie długoterminowe: 36. tydzień z badania PROMPT vs 12. miesiąc z badania G2304.

W przypadku odpowiedzi na leczenie ogółem oraz częściowej odpowiedzi na leczenie nie było możliwe zestawienie wyników z 12. tygodnia badania PROMPT z analogicznym punktem czasowym w G2304 z powodu braku wyników dla pasyrotydu w analogicznym punkcie czasowym.

W tabelach poniżej zaprezentowano zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej metyraonu oraz pasyreotydu w zakresie wybranych punktów końcowych.

Tabela 11. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej dla porównania metyraponu z pasyreotydem

Badanie	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Interwencja	n (%)	N
Odpowiedź na leczenie ogółem					
PROMPT (*Nieman 2025*)	Uzyskanie mUFC poniżej GGN lub osiągnięcie co najmniej 50% redukcję UFC względem wartości wyjściowej	24. tyg.	MET	31 (77,5)	40
G2304 (*Lacroix 2018*)	Stężenie mUFC ≤ GGN niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki lub mUFC > GGN i ≥50% zmniejszenie stężenie mUFC względem wartości początkowych	7 mies.	PAS 10	37 (50,0)	74
			PAS 30	43 (56,6)	76
PROMPT (*Nieman 2025*)	Uzyskanie mUFC poniżej GGN lub osiągnięcie co najmniej 50% redukcję UFC względem wartości wyjściowej	36. tyg.	MET	25 (71,4)	35
G2304 (*Lacroix 2020*)	Stężenie mUFC ≤ GGN niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki lub mUFC > GGN i ≥50% zmniejszenie stężenie mUFC względem wartości początkowych	12 mies.	PAS 10 + PAS 30	66 (44,0)	150
Całkowita odpowiedź na leczenie					
PROMPT (*Nieman 2025*)	Stężenie mUFC ≤ GGN	12. tyg.	MET	23 (46,9)	49
G2304 (*Lacroix 2018*)	Stężenie mUFC ≤ GGN niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki	3 mies.	PAS 10	19 (25,7)*	74
		3 mies.	PAS 30	26 (34,2)*	76
PROMPT (*Nieman 2025*)	Stężenie mUFC ≤ GGN	24. tyg.	MET	21 (52,5)	40
G2304 (*Lacroix 2018*)	Stężenie mUFC ≤ GGN niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki	6 mies.	PAS 10	24 (32,4)*	74
		6 mies.	PAS 30	28 (36,8)*	76
G2304 (*Lacroix 2018*)	Stężenie mUFC ≤ GGN niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki	7 mies.	PAS 10	31 (41,9)	74
			PAS 30	31 (40,8)	76
	Stężenie mUFC ≤ GGN bez wcześniejszego zwiększenia dawki	7 mies.	PAS 10	21 (28,4)	74
			PAS 30	24 (31,6)	76
PROMPT (*Nieman 2025*)	Uzyskanie prawidłowego mUFC	36. tyg.	MET	17 (48,6)	35

G2304 (*Lacroix 2018*)	Stężenie mUFC ≤ GGN niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki	9 mies.	PAS 10	25 (33,8)*	74
		9 mies.	PAS 30	27 (35,5)*	76
G2304 (*Lacroix 2018*)	Stężenie mUFC ≤ GGN bez wcześniejszego zwiększenia dawki	12 mies.	PAS 10	26 (35,1)	74
		12 mies.	PAS 30	19 (25,0)	76
Częściowa odpowiedź					
PROMPT (*Nieman 2025*)	Redukcja mUFC o conajmniej 50% względem wartości wyjściowej przy utrzymującym się poziomie powyżej GGN	24. tyg.	MET	10 (25,0)	40
G2304 (*Lacroix 2018*)	mUFC > GGN i ≥50% zmniejszenie stężenie mUFC względem wartości początkowych	7 mies.	PAS 10	4 (5,4)	74
			PAS 30	10 (13,2)	76
PROMPT (*Nieman 2025*)	Redukcja mUFC o conajmniej 50% względem wartości wyjściowej przy utrzymującym się poziomie powyżej GGN	36. tyg.	MET	8 (22,8)	35
G2304 (*Lacroix 2018*)	mUFC > GGN i ≥50% zmniejszenie stężenie mUFC względem wartości początkowych bez wcześniejszego zwiększenia dawki	12 mies.	PAS 10	8 (10,8)	74
			PAS 30	13 (17,1)	76

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Populacja pacjentów leczonych metyraponem osiągała wyższe odsetki odpowiedzi ogółem (mUFC ≤ GGN lub ≥50% redukcja względem wartości wyjściowej) w porównaniu z pasyreotydem. Odsetek odpowiedzi ogółem dla metyraponu wynosił 77,5% po 24 tygodniach oraz 71,4% po 36 tygodniach terapii, podczas gdy dla pasyreotydu odnotowano 50,0% (PAS 10) i 56,6% (PAS 30) po 7 miesiącach oraz 44,0% po 12 miesiącach leczenia.

Częstość całkowitej odpowiedzi (mUFC ≤ GGN) również była wyższa w grupie leczonej metyraponem. Odsetki te wynosiły 46,9% po 12 tygodniach oraz 52,5% po 24 tygodniach leczenia, podczas gdy w badaniu pasyreotydu wartości te wynosiły odpowiednio 25,7–34,2% po 3 miesiącach, 32,4–36,8% po 6 miesiącach oraz 41,9–40,8% po 7 miesiącach. W dłuższym okresie obserwacji odsetek prawidłowego mUFC wynosił 48,6% po 36 tygodniach leczenia metyraponem vs 35,1% (PAS 10) i 25,0% (PAS 30) po 12 miesiącach terapii pasyreotydem (bez wcześniejszej intensyfikacji dawki).

Odsetek częściowej odpowiedzi (≥50% redukcji mUFC przy utrzymującym się poziomie powyżej GGN) był wyższy w populacji otrzymującej metyrapon: 25,0% po 24. tygodniu oraz 22,8% po 36. tygodniu. W populacji leczonej pasyreotydem odsetki te wynosiły 5,4–13,2% po 7 miesiącach oraz 10,8–17,1% po 12 miesiącach terapii.

Podsumowując, leczenie metyraponem wiązało się z wyższymi odsetkami odpowiedzi całkowitej i częściowej oraz głębszą redukcją stężenia mUFC w porównaniu z pasyreotydem w zbliżonych okresach obserwacji, szczególnie w analizie krótkoterminowej (24 tygodnie vs 7 miesięcy). Pomimo utrzymywania się efektu klinicznego pasyreotydu w 12. miesiącu, odsetek odpowiedzi pozostawał niższy niż w odpowiadającym okresie obserwacji dla metyraponu. Ze względu na różnice projektowe i populacyjne badań zestawienie to należy traktować jako jakościowe porównanie pośrednie, jednak wskazuje ono na wyższą skuteczność metyraponu w krótkoterminowej i średnioterminowej kontroli hiperkortyzolizmu.

6.2.2. Bezpieczeństwo

W ramach porównania pośredniego z zakresu bezpieczeństwa analizowano następujące, zbieżne punkty końcowe: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie leczenia oraz poszczególne zdarzenia niepożądane.

W celu zapewnienia najwyższej porównywalności danych, zestawiono wyniki z najbardziej zbliżonych okresów obserwacji w obu badaniach. W badaniu G2304 (*Lacroix 2018*) podstawą analizy były dane z 12-miesięcznej obserwacji, zgodnie z zakresem raportowania zdarzeń niepożądanych do daty odcięcia (listopad 2015), z uwzględnieniem informacji obejmujących również pacjentów kontynuujących leczenie po 12. miesiącu. Ze względu na tak długi okres obserwacji w badaniu *Lacroix 2018*, w analizie PROMPT (*Nieman 2025*) wykorzystano dane skumulowane z najdłuższego dostępnego okresu – 36 tygodni – aby uzyskać możliwie najbardziej zbliżony horyzont czasowy i zapewnić porównywalność wyników.

W przypadku punktu końcowego przerwanie leczenia w badaniu PROMPT dostępne były dane dla trzech okresów obserwacji: 12, 24 i 36 tygodni. Analogicznie, dla pasyreotydu w badaniu G2304 przedstawiono dane dla trzech przedziałów czasowych: 4 miesiące, 7 miesięcy oraz 12 miesięcy.

W poniżej tabeli zaprezentowano zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa metyraponu oraz pasyreotydu zakresie wybranych punktów końcowych.

Tabela 12. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa dla porównania metyraponu z pasyreotydem

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	n (%)	N

PROMPT (*Nieman 2025*)	**Ciężkie zdarzenia niepożądane**	36 tyg.	MET	12 (24,0)	50
G2304 (*Lacroix 2018*)		12 mies.	PAS 10	21 (28,4)	74
			PAS 30	17 (22,4)	76
PROMPT (*Nieman 2025*)	**Zdarzenia niepożądane ogółem**	36 tyg.	MET	47 (94,0)	50
G2304 (*Lacroix 2018*)		12 mies.	PAS 10	73 (98,6)	74
			PAS 30	76 (100,0)	76
PROMPT (*Nieman 2025*)	**Przerwanie leczenia**	12 tyg.	MET	3 (6,0)	50
G2304 (*Lacroix 2018*)		4 mies.	PAS 10	9 (12,2)^	74
			PAS 30	7 (9,2)^	76
PROMPT (*Nieman 2025*)		24 tyg.	MET	10 (20)	50
G2304 (*Lacroix 2018*)		7 mies.	PAS 10	20 (27,0)^	74
			PAS 30	14 (18,4)^	76
PROMPT (*Nieman 2025*)		36 tyg.	MET	15 (30,0)	50
G2304 (*Lacroix 2018*)		12 mies.	PAS 10	24 (32,4)^	74
			PAS 30	22 (28,9)^	76
Poszczególne zdarzenia niepożądane					
PROMPT (*Nieman 2025*)	**Ból głowy**	36 tyg.	MET	11 (22,0)	50
G2304 (*Lacroix 2018*)		12 mies.	PAS 10	18 (24,0)	74
			PAS 30	10 (13,0)	76
PROMPT (*Nieman 2025*)	**Zawroty głowy**	36 tyg.	MET	7 (14,0)	50
G2304 (*Lacroix 2018*)		12 mies.	PAS 10	9 (12,0)	74
			PAS 30	8 (11,0)	76
PROMPT (*Nieman 2025*)	**Nadciśnienie tętnicze**	36 tyg.	MET	7 (14,0)	50
G2304 (*Lacroix 2018*)		12 mies.	PAS 10	10 (14,0)	74
			PAS 30	12 (16,0)	76
PROMPT (Nieman 2025)	**Biegunka**	36 tyg.	MET	5 (10,0)	50
G2304 (*Lacroix 2018*)		12 mies.	PAS 10	26 (35,0)	74
			PAS 30	33 (43,0)	76
PROMPT (*Nieman 2025*)	**Nudności**	36 tyg.	MET	19 (38,0)	50
G2304 (*Lacroix 2018*)		12 mies.	PAS 10	15 (20,0)	74
			PAS 30	16 (21,0)	76
PROMPT (*Nieman 2025*)	**Zmęczenie**	36 tyg.	MET	13 (26,0)	50
G2304 (*Lacroix 2018*)		12 mies.	PAS 10	12 (16,0)	74

			PAS 30	14 (18,0)	76
PROMPT (*Nieman 2025*)	**Obrzęki obwodowe**	36 tyg.	MET	6 (12,0)	50
G2304 (*Lacroix 2018*)		12 mies.	PAS 10	9 (12,0)	74
			PAS 30	12 (16,0)	76

^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była zbliżona w obu terapiach – w badaniu PROMPT wynosiła 24% po 36 tygodniach, natomiast w badaniu G2304, w obserwacji 12-miesięcznej, 28,4% w ramieniu pasyreotydu 10 mg i 22,4% w ramieniu 30 mg.

Odsetek pacjentów zgłaszających jakiekolwiek zdarzenia niepożądane był bardzo wysoki w obu badaniach, jednak nieco wyższy w przypadku pasyreotydu w porównaniu z metyraponem: w badaniu PROMPT wynosił 94%, natomiast w badaniu G2304 sięgał 98,6% w ramieniu PAS 10 i 100% w ramieniu PAS 30.

Przerwanie leczenia obserwowano w obu badaniach, przy czym w populacji pacjentów leczonej metyraponem odsetek wzrastał z 6% po 12 tygodniach do 30% po 36 tygodniach, natomiast w populacji leczonej pasyreotydem wynosił od 9–12% po 4 miesiącach do 28,9–32,4% po 12 miesiącach.

Analiza profilu poszczególnych zdarzeń wskazuje, że bóle głowy, zawroty głowy oraz nadciśnienie tętnicze występowały z podobną częstością w obu badaniach. Największe różnice dotyczyły działań ze strony przewodu pokarmowego — biegunka była zdecydowanie częstsza w grupach pasyreotydu (35–43%) niż u pacjentów otrzymujących metyrapon (10%). Odwrotnie, nudności występowały częściej podczas leczenia metyraponem (38%) w porównaniu z pasyreotydem (20–21%). Częstość zgłaszanego zmęczenia oraz obrzęków obwodowych była zbliżona w obu populacjach.

7. Ocena efektywności praktycznej

Celem niniejszego rozdziału jest uzupełnienie informacji o efektywności metyraponu w leczeniu endogennego zespołu Cushinga, poprzez analizę danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*, RWE). Opracowanie dostarcza informacji na temat wyników leczenia w codziennych warunkach, uwzględniając różnorodność populacji pacjentów i kontekstu systemu ochrony zdrowia. Ma ono na celu ocenę rzeczywistych korzyści terapeutycznych oraz ich wpływu na wyniki zdrowotne pacjentów.

W wyniku wyszukiwania i selekcji dostępnych badań, w ramach niniejszej analizy uwzględniono 5 badań oceniających efektywność praktyczną metyraponu w leczeniu zespołu Cushinga: *Verhelst 1991* [47], *Daniel 2015* [48], *Ceccato 2018* [49], *Detomas 2022* [50] oraz *Detomas 2024* [51].

W poniższych tabelach przedstawiono opis metodyki, kryteriów selekcji oraz najważniejszych wyników i wniosków płynących ze zidentyfikowanych badań.

Ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Załączniku w Rozdziale 14.3.2 oraz Rozdziale 14.3.3.

Tabela 13. Charakterystyka badania *Verhelst 1991* [47]

Badanie	Charakterystyka		
Verhelst 1991 [47]	Metodyka	Rodzaj badania	Retrospektywna analiza praktyki klinicznej w jednym ośrodku; okres obserwacji: do 20 lat; ocena krótkoterminowej (1–16 tyg.) i długoterminowej (do 140 mies.) skuteczności metyraponu w zespole Cushinga.
		Cel	Ocena skuteczności metyraponu w szybkim obniżeniu stężenia kortyzolu oraz utrzymaniu kontroli hiperkortyzolemii w krótkim (1–16 tygodni) i długim okresie (do 140 miesięcy) u pacjentów z różnymi postaciami zespołu Cushinga (choroba Cushinga, guzy nadnerczy, ektopowy ACTH), a także analiza bezpieczeństwa terapii.
	Ocena wiarygodności wg NICE		5/8
	Populacja	Kryteria włączenia/wykluczenia (najważniejsze)	Kryteria włączenia: pacjenci z rozpoznanym zespołem Cushinga (na podstawie dynamicznych testów endokrynologicznych, badań obrazowych i/lub selektywnego pobierania próbek z żył w celu oznaczenia ACTH, zgodnie z uprzednio opisanymi metodami), leczeni metyraponem w ciągu ostatnich 20 lat Kryteria wykluczenia: brak danych
		Charakterystyka populacji (najważniejsze)	Spośród 91 pacjentów 57 osób miało chorobę Cushinga (w wieku 14–68 lat; 43 kobiety/14 mężczyzn), 16 pacjentów miało wtórny zespół Cushinga związany z guzami kory nadnerczy, w tym 10 gruczolaków i 6 raków (w wieku 9–68 lat; 12 kobiet/4 mężczyzn), natomiast u 18 pacjentów stwierdzono histopatologicznie potwierdzony ektopowy zespół ACTH (w wieku 33–73 lata; 10 kobiet/8 mężczyzn).
	Interwencja	Charakterystyka interwencji	Leczenie rozpoczynano od dawki testowej 750 mg z godzinowym monitorowaniem kortyzolu przez 4 godziny w celu oszacowania zapotrzebowania na dawkę początkową. Następnie metyrapon podawano zwykle w dawce 500 mg co 8 godzin (rzadziej 250–750 mg). Po 48–72 godzinach oceniano stężenia kortyzolu w kilkukrotnych pomiarach dobowych i na ich podstawie wyliczano średnie dobowe stężenie. Dawkę dostosowywano w zakresie 250 mg 2×/dobę do maks. 1,5 g 4×/dobę, dążąc do uzyskania średniego kortyzolu 300–400 nmol/l. Po każdej modyfikacji dawki wykonywano ponowną ocenę po 3–7 dniach; cykl powtarzano do uzyskania wartości docelowych lub maksymalnej dawki tolerowanej. Schemat „block-and-replace" stosowano jedynie wyjątkowo, w przypadkach ciężkich. Kontrolną krzywą dobową wykonywano po 4–6 tygodniach leczenia ambulatoryjnego. Dalsze postępowanie zależało od planowanej terapii definitywnej i przebiegu choroby.

	Wynik: skuteczność kliniczna	**Wczesne efekty metyraponu:** ✓ Po podaniu metyraponu u wszystkich pacjentów obserwowano spadek stężenia kortyzolu w ciągu 2 godzin; ✓ W chorobie Cushinga stężenie kortyzolu osiągało minimum po 2 godzinach, po czym wykazywało niewielki, lecz istotny wzrost po 4 godzinach ($p < 0,01$), natomiast w ektopowym zespole ACTH oraz w guzach kory nadnerczy wartości nadal obniżały się; ✓ Stężenia ACTH istotnie wzrastały u pacjentów z chorobą Cushinga oraz u pacjentów z ektopowym zespołem ACTH ($p < 0,01$), natomiast pozostawały niewykrywalne u chorych z guzami kory nadnerczy. **Krótkoterminowa terapia (1-16 tygodni) w chorobie Cushinga:** ✓ U 53 pacjentów z chorobą Cushinga już po 48–72 godzinach stężenie kortyzolu spadło z mediany 654 nmol/l do 440 nmol/l ($p < 0,001$), zbliżając się do zakresu docelowego (<400 nmol/l); ✓ Po dostosowaniu dawki w ciągu 1–3 tygodni uzyskano medianę 378 nmol/l, a w kolejnych tygodniach utrzymywano wartości w zakresie docelowym bez efektu „*escape*"; ✓ U 75% pacjentów (40/53) uzyskano średnie stężenie kortyzolu <400 nmol/l po około 2 tygodniach; ✓ Wzrost ACTH oraz wzrost 11-dezoksykortyzolu były typowymi i przewidywalnymi efektami leczenia; ✓ Mediana dawki wynosiła ok. 2000–2250 mg/dobę po dostosowaniu; ✓ Leczenie umożliwiło przygotowanie pacjentów do terapii definitywnej: operacji przysadki, radioterapii lub adrenalektomii. **Długoterminowa terapia (choroba Cushinga po radioterapii):** ✓ 24 pacjentów otrzymywało metyrapon przez 27 miesięcy (mediana) po radioterapii przysadki; ✓ Już na początku radioterapii większość pacjentów miała dobrą kontrolę kortyzolu dzięki metyraponowi; ✓ W pierwszym roku po radioterapii średnie stężenia kortyzolu utrzymywały się w zakresie docelowym (349 nmol/l po 3 mies., 339 nmol/l po 6 mies., 300 nmol/l po 12 mies.); ✓ 20 z 24 pacjentów (83%) pozostawało dobrze kontrolowanych; pozostali wymagali: leczenia skojarzonego, adrenalektomii lub operacji przysadki; ✓ U dobrze kontrolowanych pacjentów utrzymywano prawidłowe średnie stężenia kortyzolu przez 1–6 lat, bez potrzeby stosowania glikokortykosteroidów zastępczych; ✓ Po ok. 25 miesiącach leczenia 9 pacjentów przeszło w remisję; ✓ Po 6 latach: 6 pacjentów nadal stosowało metyrapon; część wymagała adrenalektomii z powodu hirsutyzmu; ✓ Stężenia ACTH były wysokie przez rok, a następnie malały zgodnie z efektem radioterapii. ✓ Dawka metyraponu spadła z mediany 2000 mg/dobę do 750 mg/dobę po 2 latach; ✓ Zbyt wczesna redukcja/odstawienie metyraponu powodowało natychmiastowy wzrost kortyzolu. ✓ 11-dezoksykortyzol osiągał bardzo wysokie wartości w pierwszych miesiącach, a następnie obniżał się po roku; ✓ 6 pacjentów leczono długotrwale samym metyraponem (bez radioterapii); u 3 leczenie przestało być skuteczne i wymagali interwencji operacyjnych, a u 3 osiągnięto remisję (czas leczenia: 9–173 mies.). ✓ Mediana dawki metyraponu poza radioterapią wynosiła 2000 mg/dobę. **Guzy nadnerczy:** ✓ Metyrapon zastosowano u 16 pacjentów z guzami kory nadnerczy, przed operacją lub przed rozpoczęciem leczenia mitotanem;

		✓ Po włączeniu metyraponu średnie stężenie kortyzolu spadło z mediany 847 nmol/l do wartości docelowych (340 nmol/l) w ciągu 48–72 godzin, bez utraty skuteczności; ✓ U 81% pacjentów uzyskano średnie stężenia kortyzolu <400 nmol/l; nieskuteczność dotyczyła trzech pacjentów (630–850 nmol/l); ✓ U ośmiu pacjentów stosowano jednocześnie prednizolon, aby umożliwić maksymalną redukcję kortyzolu (strategia typu „*bloku i zastępuj*"); ✓ Po 2–8 tygodniach: 12 pacjentów miało adrenalektomię, 3 rozpoczęło leczenie mitotanem; ✓ ACTH pozostawał niewykrywalny lub na dolnej granicy normy u wszystkich pacjentów; ✓ Mediana dawki metyraponu wynosiła 1750 mg/dobę (zakres 750–6000 mg). **Ektopowy zespół ACTH:** ✓ Metyrapon zastosowano u 20 pacjentów z ektopowym zespołem ACTH (diagnostyka lub leczenie paliatywne); ✓ Kortyzol obniżał się szybko i skutecznie: z 1023 nmol/l do 710 nmol/l (48–72 h), 405 nmol/l (1–3 tyg.), 345 nmol/l (1 mies.), bez utraty skuteczności; ✓ 70% pacjentów osiągnęło średnie stężenia kortyzolu <400 nmol/l; ✓ Dawki metyraponu były wyższe niż w chorobie Cushinga: mediana 4000 mg/dobę (zakres 1000–6000 mg) vs 2250 mg/dobę. **Efekty kliniczne i równoległe efekty biochemiczne:** ✓ Obniżenie stężenia kortyzolu wiązało się z poprawą kliniczną u większości pacjentów; ✓ Poprawa wyglądu twarzy („*moon face*") i osłabienia mięśniowego nastąpiła odpowiednio u 89% i 79% pacjentów – od kilku dni do kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia; ✓ Zaburzenia psychiatryczne poprawiły się u 73% leczonych pacjentów (w chorobie Cushinga 73%, w ektopowym zespole ACTH 60%, w guzach nadnerczy 75%); u trzech pacjentów z ciężką psychozą uzyskano znaczną poprawę po tygodniu; ✓ Mimo normalizacji kortyzolu, łagodne zaburzenia psychiczne utrzymywały się przez kilka miesięcy u części chorych; ✓ Hirsutyzm i/lub trądzik – obecne u 92% kobiet – uległy poprawie jedynie u 9% pacjentek; ✓ Hipokaliemia (K <3,5 mmol/l) występowała u 19% pacjentów z chorobą Cushinga, 100% z ektopowym ACTH i 44% z guzami nadnerczy; u wszystkich poziom potasu szybko się normalizował podczas terapii; ✓ Nadciśnienie tętnicze (81% przed leczeniem) poprawiło się u 73% pacjentów na metyraponie; ✓ Nietolerancja glukozy/cukrzyca (47% w chorobie Cushinga, 85% w ektopowym ACTH, 43% w guzach nadnerczy) poprawiła się u 82% pacjentów, umożliwiając lepszą kontrolę dietą, doustnymi lekami i lub mniejszymi dawkami insuliny.
	Wynik: bezpieczeństwo	✓ Przemijająca niedoczynność kory nadnerczy (nudności, wymioty, hipoglikemia, hipotonia ortostatyczna) wystąpiła u 13% pacjentów; była wywołana infekcją lub nadmiernym dawkowaniem i ustępowała po redukcji lub czasowym odstawieniu leku oraz podaniu steroidów zastępczych; ✓ Łagodna, przemijająca hipokaliemia pojawiła się u 5 pacjentów i dobrze reagowała na suplementację lub leki oszczędzające potas; jej związek z metyraponem nie jest pewny; ✓ Przemijające nasilenie obrzęków wystąpiło u 6 pacjentów i ustępowało po krótkotrwałym leczeniu diuretykami; ✓ Wysypka skórna pojawiła się u 3 pacjentów na początku terapii, lecz nie wymagała odstawienia leku. ✓ Zawroty głowy lub uczucie „lekkości" zgłosiło 12 pacjentów;

		✓ Nudności występowały głównie przy zbyt niskich poziomach kortyzolu; u 4 pacjentów pojawiały się mimo prawidłowych wartości; ✓ Hirsutyzm i/lub trądzik obserwowano u 9 z 16 kobiet leczonych długotrwale (częściowo obecne przed terapią).
	Wnioski	Metyrapon szybko i skutecznie obniża stężenie kortyzolu we wszystkich postaciach zespołu Cushinga, umożliwiając osiągnięcie wartości docelowych u większości pacjentów zarówno w terapii krótkoterminowej, jak i długotrwałej. Poprawie parametrów biochemicznych towarzyszyła wyraźna poprawa kliniczna, zwłaszcza w zakresie objawów somatycznych, metabolicznych i psychiatrycznych. Leczenie oceniono jako bezpieczne, a działania niepożądane były na ogół łagodne i ustępowały po dostosowaniu dawki. Najistotniejszym ryzykiem była przemijająca niedoczynność kory nadnerczy, którą skutecznie kontrolowano poprzez modyfikację terapii.

Tabela 14. Charakterystyka badania *Daniel 2015* [48]

Badanie			
***Daniel 2015* [48]**	**Metodyka**	**Rodzaj badania**	Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne. Analiza danych z 13 ośrodków akademickich w Wielkiej Brytanii. Brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, dane zbierane z dokumentacji medycznej.
		Cel	Ocena skuteczności metyraponu w kontroli hiperkortyzolemii w dużej, zróżnicowanej populacji pacjentów z zespołem Cushinga (choroba Cushinga, ektopowy ACTH, ACTH-niezależne postacie) oraz analiza bezpieczeństwa stosowania metyraponu w praktyce klinicznej, zarówno w krótkim, jak i długim okresie.
	Ocena wiarygodności wg NICE		6/8
	Populacja	**Kryteria włączenia/wykluczenia (najważniejsze)**	Kryteria włączenia: pacjenci leczeni metyraponem w latach 1997-2013 z zespołem Cushinga Kryteria wykluczenie: nie podano.
		Charakterystyka populacji (najważniejsze)	Większość pacjentów miała chorobę Cushinga (115 pacjentów, w tym 37 z makrogruczolakiem przysadki). Pozostali chorzy mieli ektopowy zespół ACTH (37 pacjentów), raka kory nadnerczy (10 pacjentów) lub łagodne choroby nadnerczy (30 gruczolaków nadnerczy, 2 przypadki ACTH-niezależnej makronodularnej hiperplazji nadnerczy oraz 1 przypadek pierwotnej barwnikowej guzkowej hiperplazji nadnerczy). We wszystkich postaciach zespołu Cushinga, z wyjątkiem ektopowego zespołu ACTH, obserwowano przewagę kobiet (odsetek pacjentek: 74% w chorobie Cushinga, 49% w ektopowym zespole ACTH, 86% w gruczolakach nadnerczy oraz 80% w raku kory nadnerczy). U większości pacjentów metyrapon podawany był przed operacją (n=

			124), 21 pacjentom podawano metyrapon po operacji lub radioterapii przysadki. Średni wiek pacjentów 49,6 ± 15,7.
	Interwencja	**Charakterystyka interwencji**	Średni czas trwania leczenia: 8 miesięcy (mediana: 3 miesiące, przedział od 3 dni do 11,6 lat). Średnia dawka początkowa wynosiła 1040 mg (mediana: 750 mg [205 – 3750]); Średnia dawka końcowa wynosiła 1425 mg (mediana: 1500 mg [500 – 4000])
	Wynik: skuteczność kliniczna	**Monoterapia metyraponem:** ✓ 164 pacjentów otrzymywało monoterapię metyraponem; wszystkie monitorowane parametry biochemiczne wykazywały istotną poprawę podczas leczenia; ✓ Przy ostatniej ocenie kontrolę osiągnęło: o 55% pacjentów monitorowanych za pomocą dobowej krzywej kortyzolowej (CDCs), o 43% pacjentów z kontrolą dobowego wydalania wolnego kortyzolu (UFC), o 46% pacjentów ze stężeniem kortyzolu o 9:00 <331 nmol/l, o 76% pacjentów ze stężeniem kortyzolu o 9:00 < 600 nmol/l lub poniżej górnej granicy normy; ✓ 91 pacjentów monitorowano za pomocą CDCs; 52% (47/91) osiągnęło średni CDC < 300 nmol/l (wartość prawidłowa), a 81% pozostałych wykazało wyraźną poprawę względem wartości wyjściowych; ✓ Pacjenci leczeni schematem *„blokuj i zastępuj"* częściej osiągali bardzo niskie wartości kortyzolu (średni CDC < 150 nmol/l). ✓ 123 pacjentów miało monitorowane stężenie kortyzolu o 9:00: o 83% (102/123) osiągnęło wartość < 600 nmol/l lub poniżej normy testu, o 56% (69/123) osiągnęło wartość < 331 nmol/l, o 86% wykazało wyraźną poprawę mimo braku osiągnięcia docelowych wartości (średnia poprawa: 566 nmol/l, mediana: 467 nmol/l). **Monoterapia metyraponem przed leczeniem operacyjnym:** ✓ 124 z 164 pacjentów (około 76%) otrzymywało monoterapię metyraponem przed leczeniem operacyjnym (81 choroba Cushinga, 11 ektopowy zespół ACTH, 25 łagodne choroby nadnerczy, 7 rak kory nadnerczy), średnio przez 4 miesiące; ✓ Podczas leczenia odnotowano istotną poprawę parametrów biochemicznych, potwierdzoną we wszystkich monitorowanych wskaźnikach; ✓ Przy ostatniej ocenie kontrolę osiągnęło: o 50% pacjentów monitorowanych za pomocą dobowej krzywej kortyzolowej (CDCs), o 35% pacjentów monitorowanych za pomocą UFC, o 40% pacjentów ze stężeniem kortyzolu o 9:00 <331 nmol/l, o 72% pacjentów ze stężeniem kortyzolu o 9:00 < 600 nmol/l lub poniżej górnej granicy normy. ✓ W momencie pierwszej normalizacji wartości biochemicznych 91% pacjentów było leczonych strategią miareczkowania dawki, a 9% schematem *„blokuj i zastępuj"*. **Monoterapia metyraponem jako druga linia leczenia:**

		✓ 31 pacjentów (29 z chorobą Cushinga, 1 z ektopowym zespołem ACTH, 1 z łagodną chorobą nadnerczy) otrzymało metyrapon jako leczenie wtórne po operacji (21 pacjentów) lub po radioterapii przysadki (17 pacjentów). 21 z 31 pacjentów było leczonych monoterapią, a 10 z 31 terapią skojarzoną; ✓ Wśród pacjentów leczonych po pierwotnej operacji: o 19 przeszło operację przysadki z powodu choroby Cushinga (9 z makrogruczolakiem), o 1 miał pankreatektomię z powodu guza neuroendokrynnego, o 1 przeszedł ponowną adrenalektomię po niepełnym usunięciu gruczolaka nadnercza; ✓ W grupie chorych z chorobą Cushinga 7 z 19 otrzymało także radioterapię przysadki; ✓ Przy ostatniej ocenie kontrolę osiągnęło: o 76% pacjentów monitorowanych za pomocą dobowej krzywej kortyzolowej (CDCs), o 78% pacjentów ze stężeniem kortyzolu o 09:00 < 331 nmol/l, o 94% pacjentów ze stężeniem kortyzolu o 09:00 < 600 nmol/l (lub poniżej GGN; ✓ W momencie normalizacji wartości biochemicznych: o 35% (6/17) pacjentów było leczonych schematem *„bloku i zastępu"*; o 65% (11/17) — strategią miareczkowania dawki. **Długoterminowa terapia metyraponem:** ✓ N=38 pacjentów otrzymujących metyrapon w monoterapii >6 miesięcy; ✓ Średni czas terapii: 18,6 miesiąca; ✓ 6 pacjentów wymagało strategii *„bloku i zastępu"* w trakcie leczenia; ✓ W trakcie terapii odnotowano poprawę parametrów biochemicznych: ✓ Eucortisolemia uzyskana u: o 72% (18/25) pacjentów ocenianych na podstawie CDC, o 77% (24/31) oraz 94% (29/31) pacjentów ocenianych na podstawie kortyzolu 9:00 (progi: <331 nmol/L oraz, o 64% (9/14) pacjentów ocenianych na podstawie UFC. **Terapia skojarzona metyraponem i glikokortykosteroidami:** ✓ N=29 pacjentów otrzymywało metyrapon + inne leki obniżające kortyzol (głównie ketokonazol lub mitotan). ✓ Wyjściowe wartości CDC i 9 AM kortyzolu nie różniły się istotnie między grupą terapii skojarzonej a monoterapią: o CDC: 830,8 nmol/L (30,1 µg/dL) vs 722,9 nmol/L (26,2 µg/dL); p = 0,558 o 9 AM kortyzol: 1149 nmol/L (41,6 µg/dL) vs 882,9 nmol/L (32,0 µg/dL); p = 0,077 ✓ W trakcie leczenia odnotowano istotną poprawę CDC oraz 9 AM kortyzolu; ✓ Kontrola choroby przy ostatniej ocenie: o 47% pacjentów na podstawie CDC, o 52% pacjentów przy 9 AM kortyzolu <331 nmol/L (12 µg/dL), o 75% pacjentów przy 9 AM kortyzolu <ULN / 600 nmol/L (21.7 µg/dL).
	Wynik: bezpieczeństwo	✓ Zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 25% pacjentów, były to głównie: łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe (23%) oraz zawroty głowy (7%), pojawiające się zwykle w ciągu pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia (średnia dawka metyraponu wynosiła 1600 mg) lub zwiększania dawki i ustępujące po modyfikacji leczenia; ✓ Wśród pacjentów leczonych >6 miesięcy częstość zdarzeń niepożądanych wynosiła 11% (4/38);

		✓ Nie odnotowano ani jednego przypadku zgonu spowodowanego zdarzeniami niepożądanymi; ✓ W 12 przypadkach (23%) podawanie metyraponu zostało chwilowo lub trwale zatrzymane, ponieważ w 11/12 przypadków zauważono znaczną poprawę w ustąpieniu objawów zespołu Cushinga, zaś w 1 przypadku objawy utrzymywały się nadal, ale stały się mniej nasilone.
	Wnioski	Metyrapon wykazuje dobrą skuteczność w redukcji hiperkortyzolemii, z istotną poprawą parametrów biochemicznych u większości pacjentów, zarówno w monoterapii, leczeniu przedoperacyjnym, jak i w terapii kolejnych linii. Odsetek uzyskania kontroli choroby waha się przeważnie między 40% a 80%, a w wybranych populacjach (np. leczenie wtórne) osiąga wartości powyżej 90% przy szerszych progach docelowych. Profil bezpieczeństwa jest korzystny, a zdarzenia niepożądane, najczęściej łagodne, żołądkowo-jelitowe lub związane z hipoadrenalizmem, występują u około jednej czwartej pacjentów i zwykle ustępują po modyfikacji dawki. Nie odnotowano zgonów związanych z terapią, a przerwanie leczenia było konieczne jedynie u niewielkiego odsetka chorych.

Tabela 15. Charakterystyka badania *Ceccato 2018* [49]

Badanie	Charakterystyka		
***Ceccato 2018* [49]**	**Metodyka**	**Rodzaj badania**	Obserwacyjne, prospektywne „*real-life*" badanie jednoośrodkowe. Planowana titracja dawki metyraponu w zależności od wyjściowego poziomu UFC, z regularnymi wizytami kontrolnymi (1, 3, 6, 12, 24 miesiące). Brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, pomiary wykonywane metodą LC-MS/MS.
		Cel	Celem badania było ocenienie skuteczności metyraponu w leczeniu zespołu Cushinga w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, ze szczególnym uwzględnieniem szybkości i trwałości normalizacji wydalania wolnego kortyzolu z moczem (UFC) oraz przywrócenia rytmu dobowego kortyzolu (ocenianego na podstawie późnowieczornego kortyzolu w ślinie – LNSC). Dodatkowym celem była ocena bezpieczeństwa terapii, w tym częstości zdarzeń niepożądanych i wpływu leczenia na parametry kliniczne, takie jak masa ciała, ciśnienie tętnicze i stężenie potasu.
	Ocena wiarygodności wg NICE		7/9
	Populacja	**Kryteria włączenia/wykluczenia (najważniejsze)**	Kryteria włączenia: pacjenci z zespołem Cushinga (rozpoznanie na podstawie co najmniej dwóch dodatnich badań przesiewowych pierwszej linii, obejmujących średnie dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem (średnia z trzech zbiórek), średnie późnowieczorne stężenie kortyzolu w ślinie (średnia z dwóch oznaczeń) oraz test hamowania 1 mg deksametazonu), leczeni metyraponem przez co najmniej 1 miesiąc Kryteria wykluczenia: pseudo-zespół Cushinga, brak zgody, ciężkie choroby uniemożliwiające leczenie.

		Charakterystyka populacji (najważniejsze)	N=31 n=24 kobiety, średni wiek 49 ±16 lat n=20 z chorobą Cushinga, n=6 z zespołem ektopowego wydzielania ACTH, n=5 z autonomicznym wydzielaniem kortyzolu Metyrapon był stosowany jako leczenie podstawowe u 16 pacjentów (w celu kontroli hiperkortyzolizmu przed zabiegiem chirurgicznym lub jeśli operacja nie była wykonalna) i po niepowodzeniu chirurgicznym u pozostałych 15 pacjentów. W przypadku pacjentów z chorobą Cushinga terapię metyraponem stosowano jako podstawową terapię medyczną (n=6) lub po niepowodzeniu chirurgicznym (n=14), (9 z uporczywym i 5 z nawracającym hiperkortyzolizmem po zabiegu neurochirurgicznym.)
	Interwencja	**Charakterystyka interwencji**	Leczenie prowadzono w oparciu o zaplanowane miareczkowanie dawki metyraponu, rozpoczynając od 500–1000 mg w zależności od nasilenia hiperkortyzolemii. Dawkę zwiększano o 250 mg podczas wizyt kontrolnych, jeśli nie osiągnięto mUFC < GGN lub jeśli utrzymywało się mLNSC > GGN. W ciężkiej hiperkortyzolemii wykonywano dodatkowe oznaczenia mUFC (tygodnie 2 i 6) w celu szybszej intensyfikacji leczenia. Lek podawano 2 razy dziennie przy 500 mg oraz 3 razy dziennie przy dawkach >750 mg, kontynuując miareczkowanie do uzyskania odpowiedzi biochemicznej lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych.
	Wyniki: skuteczność kliniczna	✓ Mediana czasu leczenia metyraponem wynosiła 9 miesięcy (IQR 3–12), a mediana dawki przy ostatniej wizycie 1000 mg/dobę (IQR 500–1500); 13 pacjentów kontynuowało leczenie przez ≥12 miesięcy, a 6 przez ≥24 miesiące; ✓ Po pierwszym miesiącu terapii obserwowano redukcję mUFC o 67% i mLNSC o 57%, a po trzech miesiącach odpowiednio 70% i 63%; redukcje utrzymywała się długoterminowo, z normalizacją mUFC u 68% pacjentów po 3 mies. oraz u 71% przy ostatniej wizycie (62% wśród pacjentów z wyjściowo podwyższonym mUFC); ✓ U pacjentów z ciężką hiperkortyzolemią uzyskano silną odpowiedź już po 1 miesiącu (mUFC −86%, mLNSC −80%), natomiast pacjenci z bardzo ciężką postacią potrzebowali zazwyczaj 3–6 miesięcy do uzyskania kontroli; po 12–24 miesiącach około połowa pacjentów osiągnęła jednoczesną normalizację mUFC i mLNSC; ✓ W leczeniu przedoperacyjnym redukcja mUFC wynosiła 80%, a mLNSC 75% (p<0,01; mediana 3 miesiące terapii); ✓ Pacjenci z ektopowym zespołem ACTH byli starsi i prezentowali wyższe wartości wyjściowe mUFC i mLNSC niż pacjenci z chorobą Cushinga; wartości końcowe oraz dawki metyraponu były jednak podobne pomiędzy podtypami zespołu Cushinga; ✓ Leczenie przedoperacyjne metyraponem stosowano częściej u pacjentów z ektopowym zespołem ACTH (5/6) i autonomicznym zespołem Cushinga (5/5) niż u pacjentów z chorobą Cushinga (6/20; p < 0,01);

		✓ W chorobie Cushinga normalizacja mUFC była wyraźnie częstsza po niepowodzeniu leczenia operacyjnego (86%; 12/14 pacjentów) niż przed zabiegiem (17%; 1/6; p=0,007), mimo podobnych parametrów klinicznych; ✓ U trzech pacjentów wystąpiło zjawisko *„escape"* z ponownym wzrostem kortyzolu około 9. miesiąca terapii pomimo wcześniejszej normalizacji; wymagało to zmiany postępowania (chirurgia przysadki lub radioterapia). ✓ U pacjentów, u których uzyskano normalizację dobowego wydalania wolnego kortyzolu (UFC), zaobserwowano redukcję masy ciała o około 4 kg.
	Wyniki: bezpieczeństwo	✓ Metyrapon był dobrze tolerowany, a żaden pacjent nie zgłosił ciężkich zdarzeń niepożądanych; ✓ Najczęściej występowały: nudności z ograniczeniem apetytu oraz ból w nadbrzuszu (u około jednej trzeciej pacjentów, wszystkie stopnia 1), zawroty głowy (3 przypadki, stopień 1) oraz ból mięśni (1 przypadek, stopień 1); ✓ Dwóch pacjentów przerwało terapię po pierwszym miesiącu, mimo mUFC<GGN, z powodu obrzęków obwodowych, nudności i astenii (1 pacjent) oraz z powodu alergicznego zapalenia skóry z bólami stawów (1 pacjent); wszystkie zdarzenia niepożądane stopnia 1; ✓ U żadnego pacjenta nie rozwinęła się niewydolność nadnerczy podczas terapii metyraponem; ✓ U dziesięciu kobiet odnotowano wzrost stężenia androgenów (dziewięć przypadków stopnia 1, jeden przypadek stopnia 2), a pięć pacjentek zgłaszało hirsutyzm (w jednym przypadku z towarzyszącą łysieniem, skutkowało to odstawieniem metyraponu); ✓ U pacjentów z chorobą Cushinga nie stwierdzono istotnego wzrostu stężenia ACTH podczas terapii, wartości >50% względem wyjściowych odnotowano jedynie w dwóch przypadkach.
	Wnioski	Metyrapon wykazuje wysoką skuteczność w redukcji hiperkortyzolemii, prowadząc do szybkiego obniżenia mUFC i mLNSC już w pierwszym miesiącu oraz do trwałej normalizacji mUFC u większości pacjentów, niezależnie od nasilenia choroby i podtypu zespołu Cushinga. Skuteczność leczenia utrzymuje się długoterminowo, a u części pacjentów obserwuje się poprawę kliniczną, w tym redukcję masy ciała po uzyskaniu normalizacji UFC. Profil bezpieczeństwa metyraponu jest korzystny, a zgłaszane zdarzenia niepożądane były łagodne i najczęściej obejmowały objawy żołądkowo-jelitowe, niewielkie zawroty głowy oraz łagodny hiperendrogenizm; nie odnotowano przypadków niewydolności nadnerczy ani ciężkich zdarzeń niepożądanych. Leczenie było dobrze tolerowane, a odstawienia leku były rzadkie i związane wyłącznie z niewielkimi zdarzeniami niepożądanymi.

Tabela 16. Badanie *Detomas 2022* [50]

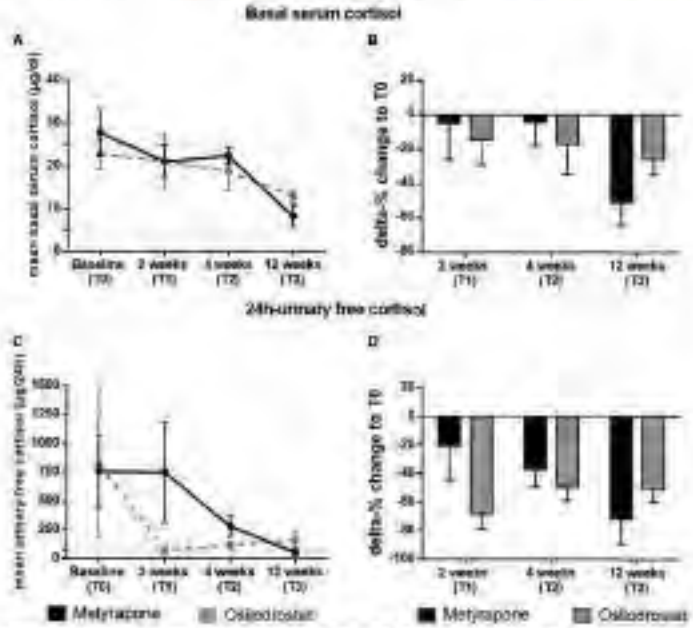
Badanie		Charakterystyka	
***Detomas 2022* [50]**	**Metodyka**	**Rodzaj badania**	Retrospektywne, jednoośrodkowe; porównanie metyraponu z osilodrostatem w krótkoterminowej terapii zespołu Cushinga (≥4 tyg.).
		Cel	Porównanie krótkoterminowej skuteczności metyraponu i osilodrostatu w redukcji stężenia kortyzolu (serum i UFC) oraz ocena bezpieczeństwa obu leków w leczeniu endogennego zespołu Cushinga.

		Schemat badania	
	Ocena wiarygodności wg NOS		7/9

	Populacja	**Kryteria włączenia/wykluczenia (najważniejsze)**	Kryteria włączenia:
			• Rozpoznanie endogennej postaci zespołu Cushinga, postawione zgodnie z obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi;
			• Hospitalizacja w University Hospital Würzburg w analizowanym okresie;
			• Zastosowanie leczenia metyraponem lub osilodrostatem w monoterapii;
			• Czas leczenia ≥ 4 tygodnie w okresie od grudnia 2017 do grudnia 2021 r.;
			• Dostępność pełnej oceny wyjściowej (T0) obejmującej:
			  • stężenie kortyzolu w surowicy (08:00–10:00),
			  • kortyzol po teście hamowania 1 mg deksametazonu (DST),
			  • dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem (UFC),
			  • parametry biochemiczne (sód, potas, transaminazy, kreatynina, lipidy, leukocyty),
			  • pomiar ciśnienia tętniczego,
			  • zapis EKG;
			• Zgoda pacjenta na udział w co najmniej jednym z dwóch zatwierdzonych rejestrów chorobowych (zgodnie z decyzjami lokalnej komisji bioetycznej).
			Kryteria wykluczenia: nie podano

		Charakterystyka populacji (najważniejsze)	N=16 (choroba Cushinga=7, ektopowy zespół ACTH=5, nadnerczowa postać zespołu Cushinga, ACTH-niezależna=4); MET n=8, OSI n=8. W grupie metyraponu kobiety stanowiły 37,5%, podczas gdy w grupie osilodrostratu odsetek ten był wyższy i wynosił 87,5%; w obu grupach wiek rozpoczęcia terapii był zbliżony (ok. 50–52 lata). W grupie metyraponu klasyczny zespół Cushinga występował rzadziej (25%) niż w grupie osilodrostratu (62,5%), natomiast częściej obserwowano

			postać ektopową (50% vs 12,5%). Pozostałe postacie, gruczolak kory nadnerczy wydzielający kortyzol oraz rak kory nadnerczy, występowały z podobną częstością w obu grupach (po 12,5% każda). Wartości wyjściowe stężenia kortyzolu, zarówno porannego, jak i po teście z 1 mg deksametazonu, oraz UFC były zbliżone w obu grupach. Terapia metyraponem trwała średnio dłużej (17 tygodni) niż terapia osilodrostatem (ok. 9,5 tygodnia). U żadnego z pacjentów, poza chorymi z rakiem kory nadnerczy (ACC), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię opartą na pochodnych platyny (etopozyd, doksorubicyna, cisplatyna) w skojarzeniu z mitotanem, nie stosowano wcześniejszej ani jednoczesnej farmakoterapii hiperkortyzolizmu. U dwóch pacjentów z ACC mitotan został odstawiony co najmniej 2 miesiące przed rozpoczęciem leczenia metyraponem lub osilodrostatem. Leczenie operacyjne w wywiadzie odnotowano u dwóch pacjentów leczonych metyraponem (po jednym z chorobą Cushinga i z ACC) oraz u trzech pacjentów otrzymujących osilodrostat (dwóch z chorobą Cushinga i jednego z ACC). Radioterapia była wcześniej stosowana u jednego pacjenta z chorobą Cushinga w grupie metyraponu.
	Interwencja	**Charakterystyka interwencji**	Mediana dawki wynosiła 1000 mg w punkcie T1 (n=7), 1250 mg w T2 (n=8) oraz 1250 mg w T3 (n=5).
	Komparator	**Charakterystyka komparatora**	Mediana dawki wynosiła 4 mg w punkcie T1 (n = 6), 6 mg w T2 (n = 8) oraz 7 mg w T3 (n = 4).
	Wyniki: skuteczność kliniczna	**Poranne stężenie kortyzolu w surowicy** ✓ Metyrapon powodował stopniowe obniżenie stężenia kortyzolu, z istotnym spadkiem po 12 tygodniach leczenia (−51,1% względem wartości wyjściowej; p=0,007 dla wartości bezwzględnych); ✓ Osilodrostat powodował niewielkie, nieistotne spadki po 2 i 4 tygodniach, natomiast redukcja po 12 tygodniach była mniejsza niż w grupie metyraponu (−25,8%); ✓ Po 12 tygodniach redukcja stężenia kortyzolu była bardziej wyraźna w grupie metyraponu (−51,1% vs −25,8%; p = 0,23). ✓ Normalizacja kortyzolu (< 25 µg/dl) po 12 tygodniach leczenia: • metyrapon: 5/5 pacjentów (100%), • osilodrostat: 4/4 pacjentów (100%). **24-godzinny wolny kortyzol w moczu (UFC)** ✓ Metyrapon powodował stopniowy spadek UFC, z największym obniżeniem po 12 tygodniach (−71,5%); ✓ Osilodrostat powodował wyraźniejszy spadek UFC w pierwszym okresie — szczególnie po 2 tygodniach, jednak efekt ten nie utrzymywał się z taką samą dynamiką w późniejszych punktach; ✓ Po 4 tygodniach obie terapie wykazywały porównywalny efekt w zakresie redukcji UFC (metyrapon −37,3% vs osilodrostat −50,1%; p = 0,59);

		✓ Po 12 tygodniach osilodrostat obniżał UFC o −51,5%, co było redukcją mniej nasilona niż obserwowana dla metyraponu (−71,5%); ✓ Normalizacja UFC: • Po 4 tygodniach: 0/6 (0%) dla metyraponu vs 3/7 (42,9%) dla osilodrostratu. • Po 12 tygodniach: 2/3 (66,7%) dla metyraponu vs 2/4 (50%) dla osilodrostratu. **Terapia „blokuj i zastępuj" (ang. *block and replace*)** ✓ W celu zapobiegania niedoczynności nadnerczy u części pacjentów włączono terapię „block and replace" z hydrokortyzonem. W grupie osilodrostratu substytucję zastosowano u 2 z 8 pacjentów po 4 tygodniach leczenia oraz u 3 z 8 pacjentów po 12 tygodniach; ✓ W grupie metyraponu hydrokortyzonu nie stosowano po 4 tygodniach, natomiast u 3 z 5 pacjentów konieczność substytucji wystąpiła po 12 tygodniach; co istotne, uwzględnienie lub wykluczenie tych pacjentów nie wpływało na wyniki dotyczące redukcji UFC. **Ciśnienie tętnicze** ✓ Osilodrostat: po 4 tygodniach odnotowano spadek ciśnienia skurczowego (−3,7%) i rozkurczowego (−16,2%; p = 0.07). ✓ Metyrapon: brak istotnych zmian — ciśnienie skurczowe wzrosło o 0,5%, a rozkurczowe o 4,9%. 
	Wyniki: bezpieczeństwo	✓ Przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano w obu grupach, przy czym w grupie metyraponu leczenie przerwano u 2 pacjentów po 4 tygodniach (oba z ektopowym zespołem ACTH) z powodu astenii i zawrotów głowy. W grupie osilodrostratu terapię przerwano u 1 pacjenta z chorobą Cushinga na 4. tygodniu z powodu depresji, astenii i nudności, natomiast u kolejnych 2 pacjentów

		leczenie zakończono po resekcji guza (1 CD, 1 ECS). W obu grupach pojedynczych pacjentów utracono z obserwacji przed zakończeniem 12-tygodniowego okresu monitorowania; ✓ W grupie metyraponu nie obserwowano istotnych zmian QTc. W grupie osilodrostatu odnotowano wydłużenie QTc (średnio 455 ms w 12. tygodniu), w tym jeden przypadek wymagający przerwania leczenia (QTc 503 ms); ✓ Zaburzenia gospodarki potasowej występowały w obu grupach z porównywalną częstością: po 2 tygodniach leczenia po jednym pacjencie w każdej grupie wymagało suplementacji potasu, natomiast po 4 i 12 tygodniach substytucję stosowano odpowiednio u dwóch pacjentów leczonych metyraponem oraz u trzech pacjentów leczonych osilodrostratem. Analiza poziomów potasu z pominięciem chorych otrzymujących suplementację wykazała brak istotnych różnic między grupami po 2 i 4 tygodniach; po 12 tygodniach nie obserwowano istotnych zmian w grupie metyraponu, natomiast w grupie osilodrostratu odnotowano niewielki wzrost poziomu potasu (+9,6% względem wartości wyjściowej); ✓ Parametry wątrobowe (AST, ALT) nie wykazywały istotnych różnic pomiędzy grupami w żadnym punkcie czasowym, co wskazuje na porównywalny profil hepatotoksyczności obu leków; ✓ Stężenie kreatyniny wykazywało niewielki, klinicznie nieistotny wzrost zarówno w grupie metyraponu (+2,4% po 12 tygodniach względem wartości wyjściowej), jak i w grupie osilodrostratu (+15,3%), bez wskazań sugerujących istotne zaburzenia funkcji nerek.
	Wnioski	Metyrapon wykazywał bardziej nasilone i utrwalone obniżenie stężenia kortyzolu w surowicy oraz UFC po 12 tygodniach leczenia w porównaniu z osilodrostratem, a odsetek pacjentów osiągających normalizację parametrów biochemicznych był porównywalny lub wyższy w grupie interwencji. Osilodrostrat charakteryzował się szybszym początkiem działania, zwłaszcza w zakresie redukcji UFC oraz poprawy parametrów hemodynamicznych, jednak efekt ten nie utrzymywał się w takim samym stopniu w dalszych punktach obserwacji. Profil bezpieczeństwa obu terapii był zróżnicowany, przy czym osilodrostrat częściej wymagał wczesnego wdrożenia terapii „blokuj i zastępuj" i wiązał się z ryzykiem wydłużenia QTc, natomiast w grupie metyraponu działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały głównie u pacjentów z ektopowym zespołem ACTH. Zaburzenia elektrolitowe, parametry wątrobowe i funkcja nerek pozostawały zbliżone pomiędzy grupami. Wyniki wskazują, że metyrapon zapewnia bardziej stabilny efekt kliniczny w dłuższym okresie, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Tabela 17. Badanie *Detomas 2024* [51]

Badanie	Charakterystyka		
***Detomas 2024* [51]**	**Metodyka**	**Rodzaj badania**	Wieloośrodkowe, retrospektywne, obserwacyjne badanie typu *real-world* (*real-life*), obejmującego dane z 20 ośrodków na świecie.
		Cel	Porównanie skuteczności trzech inhibitorów steroidogenezy — metyraponu, osilodrostatu i ketokonazolu — w krótkoterminowym leczeniu endogennej choroby Cushinga (≤12 tygodni)*.
	Ocena wiarygodności wg NOS		Odstąpiono od oceny z uwagi na brak pełnotekstowej publikacji, dostępne dane ograniczają się wyłącznie do abstraktu konferencyjnego.

	Populacja	**Kryteria włączenia/wyłączenia (najważniejsze)**	Kryteria włączenia: pacjenci z endogenną postacią zespołu Cushinga leczeni monoterapią metyraponem, osilodrostatem lub ketokonazolem, na podstawie danych uzyskanych z 20 ośrodków klinicznych. Kryteria wykluczenia: pacjenci z rakiem kory nadnerczy.
		Charakterystyka populacji (najważniejsze)	531 pacjentów z endogennym zespołem Cushinga, z czego po wykluczeniu 35 chorych z rakiem kory nadnerczy analizą objęto 496 pacjentów. Większość stanowiły kobiety (76%), a dominującą postacią choroby był zespół Cushinga zależny od ACTH (77%). Pacjenci byli leczeni jednym z trzech inhibitorów steroidogenezy w monoterapii: ○ metyraponem – 199 pacjentów (40%), ○ osilodrostatem – 122 pacjentów (29%), ○ ketokonazolem – 175 pacjentów (35%)*. Wyjściowe stężenia 24-godzinnego wolnego kortyzolu w moczu (24 h-UFC, ×GGN) wynosiły 2,6×GGN w grupie metyraponu oraz 2,3×GGN w grupie osilodrostatu. Wyjściowe wartości porannego kortyzolu w surowicy były porównywalne między grupami.
	Interwencja	**Charakterystyka interwencji**	Wyjściowa mediana dawki dobowej wynosiła 750 mg (IQR 500–1000 mg). W trakcie terapii dawka była stopniowo zwiększana, osiągając na 12. tygodniu leczenia 1000 mg (IQR 500–1250 mg), co odzwierciedla praktykę dostosowywania dawkowania do odpowiedzi klinicznej i uzyskiwanych wartości biochemicznych.
	Komparator	**Charakterystyka komparatora**	Wyjściowa mediana dawki dobowej wynosiła 3 mg (IQR 2–4 mg). W trakcie terapii dawkę stopniowo zwiększano, osiągając w 12. tygodniu leczenia 6 mg (IQR 2–10 mg; p<0,0001), co odzwierciedla dostosowanie dawkowania do odpowiedzi biochemicznej i klinicznej.
	Wyniki: skuteczność kliniczna	✓ Metyrapon i osilodrostat wykazywały porównywalną skuteczność w redukcji 24-godzinnego wydalania wolnego kortyzolu (24 h-UFC) w krótkoterminowej terapii (≤12 tygodni), bez istotnych różnic w dynamice zmian; ✓ Osilodrostat obniżał poranny kortyzol w surowicy w większym stopniu niż metyrapon, szczególnie w 12. tygodniu leczenia (średnia różnica: metyrapon/osilodrostat = 0,23; 95% CI: 0,07–0,38; p<0,001); ✓ Nie stwierdzono różnic w skuteczności leczenia pomiędzy pacjentami z ACTH-zależnym i ACTH-niezależnym zespołem Cushinga; ✓ We wczesnym etapie leczenia (T1) zmniejszenie liczby stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych odnotowano u 7% pacjentów leczonych metyraponem oraz u 17% pacjentów leczonych osilodrostatem, natomiast w punktach T2–T3 nie obserwowano różnic między grupami.	
	Wyniki: bezpieczeństwo	✓ Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosiła 5% w grupie metyraponu oraz 10% w grupie osilodrostatu; ✓ W punkcie T3 konieczność suplementacji potasu odnotowano u 19% pacjentów leczonych osilodrostatem oraz u 10% pacjentów leczonych metyraponem (p=0,15).	

	Wnioski	Uzyskane wyniki wskazują na porównywalną skuteczność ocenianych leków w zakresie redukcji 24-godzinnego wydalania wolnego kortyzolu (24 h-UFC). Jednocześnie, po uwzględnieniu różnic w stosowanych dawkach, osilodrostat może cechować się większą skutecznością w obniżaniu porannego stężenia kortyzolu oraz szybszym wpływem na redukcję ciśnienia tętniczego w porównaniu z metyraponem.

*W niniejszym zestawieniu uwzględniono dane dotyczące metyraponu i osilodrostatu; ketokonazol nie został ujęty jako komparator w analizie

8. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa

8.1. Cel

W celu przedstawienia pełnego profilu bezpieczeństwa metyraponu w leczeniu endogennego zespołu Cushinga, przeprowadzono dodatkową, poszerzoną ocenę bezpieczeństwa. Ma ona na celu umożliwienie decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu Metopirone poprzez identyfikację najczęściej występujących działań niepożądanych, w tym ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*) oraz rzadkich, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki zdrowotnej z perspektywy płatnika.

8.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych, w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Metopirone oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* [52] oraz EudraVigilance [53],
- *Food and Drug Administration* [54],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [55],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* [56] oraz baza *Vigiaccess* [57],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) [58].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego Metopirone.

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą ze zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu, z opublikowanego piśmiennictwa oraz z badania PROMPT (prospektywne badanie otwarte prowadzone na jednej grupie, obejmujące dane dotyczące bezpieczeństwa dla 50 pacjentów) [5].

Przedstawione w poniższej tabeli działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz preferowanej terminologii MedDRA zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 18. Zestawienie działań niepożądanych produktu leczniczego Metopirone na podstawie ChPL

Klasyfikacja układów i narządów, częstość występowania zdarzeń	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	Niewydolność nadnerczy*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zmniejszony apetyt*
Często	Hipokaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy*, zawroty głowy
Często	Sedacja
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Często	Obniżenie ciśnienia tętniczego
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności*, bóle brzucha*, biegunka
Często	Wymioty*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, świąd i pokrzywka
Często	Hirsutyzm**, trądzik
Nieznana	Nadmierne wypadanie włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Bóle stawowe
Często	Bóle mięśniowe
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Nieznana	Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Osłabienie, obrzęki obwodowe

*Głównie w okresie stopniowania/zwiększania dawki, **Zgłoszone przypadki wystąpiły w badaniu PRDMPT po leczeniu trwającym od 12 do 36 tygodni.

8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPLWMiPB, MHRA, WHO-UMC

Europejska Agencja Leków (EMA)

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie opublikowano aktualnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa (w tym alertów, DHPC [*Direct Healthcare Professional Communication*] ani sygnałów PRAC [*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*]) odnoszących się bezpośrednio do metyraponu.

Bezpieczeństwo stosowania metyraponu jest monitorowane w ramach procedury PSUSA (*Periodic Safety Update Report Single Assessment*) prowadzonej przez Europejską Agencję Leków. Dostępne wnioski z oceny okresowych raportów bezpieczeństwa nie wskazują na konieczność publikacji odrębnych komunikatów bezpieczeństwa dedykowanych temu produktowi leczniczemu.

Amerykańska Agencja Leków (FDA)

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków FDA [54], nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Metopirone w analizowanym wskazaniu terapeutycznym.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB)

Na stronach URPLWMiPB nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Metopirone w analizowanym wskazaniu terapeutycznym.

Centrum Monitorowania Światowej Organizacji Zdrowia (WHO-UMC)

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano na stronie internetowej https://www.vigiaccess.org/ [59], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Metopirone, aktualne na dzień 16 marca 2026 r.

Tabela 19. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych (ang. *potential side effects*) podczas stosowania metyraponu na podstawie bazy VigiAccess [57] – data dostępu: 16.03.2026 r.

Rodzaj zdarzenia wg MedDRA	Liczba raportowanych zgłoszeń
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	39 (3%)
Zaburzenia w obrębie serca	9 (1%)
Wady/zaburzenia wrodzone, rodzinne oraz genetyczne	1 (0%)
Zaburzenia ucha/błędnika	3 (0%)
Zaburzenia endokrynologiczne	53 (5%)
Choroby oczu	5 (0%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	90 (8%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	165 (15%)

Rodzaj zdarzenia wg MedDRA	Liczba raportowanych zgłoszeń
Zaburzenia wątroby	19 (2%)
Zaburzenia układu immunologicznego	2 (0%)
Zakażenia i zarażenia	39 (3%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	288 (25%)
Badania laboratoryjne	67 (6%)
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	39 (3%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	25 (2%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	16 (1%)
Zaburzenia układu nerwowego	82 (7%)
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	21 (2%)
Problemy związane z produktem	9 (1%)
Zaburzenia psychiczne	26 (2%)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	7 (1%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7 (1%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	32 (3%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	43 (4%)
Okoliczności społeczne	2 (0%)
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	5 (0%)
Zaburzenia naczyniowe	42 (4%)
Całkowita liczba zgłoszeń	583

Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)

Na stronie Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Metopirone w analizowanym wskazaniu terapeutycznym [60].

8.5. Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Metopirone na podstawie opublikowanych danych z baz monitorujących bezpieczeństwo leków po ich wprowadzeniu do obrotu

Xia et al. 2025 [61]

Celem badania była ocena oraz porównanie profilu bezpieczeństwa osilodrostatu i metyraponu na podstawie analizy zgłoszeń zdarzeń niepożądanych w publicznej bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Badanie obejmowało identyfikację zarówno znanych, jak i nowych sygnałów bezpieczeństwa oraz ocenę różnic zależnych od wieku i płci pacjentów. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z MedDRA w wersji 26.1, a sygnały bezpieczeństwa identyfikowano z wykorzystaniem wskaźnika Reporting Odds Ratio (ROR), uznając sygnał za istotny przy wartości ROR > 1, dolnej granicy 95% CI > 1 oraz liczbie przypadków ≥ 3. Dodatkowo przeprowadzono analizy stratyfikacyjne według wieku i płci pacjentów.

Do analizy wykorzystano dane z bazy FAERS, która do marca 2025 r. obejmowała łącznie 30 668 520 zgłoszeń po usunięciu duplikatów. Zidentyfikowano 1380 zgłoszeń, w których osilodrostat został wskazany jako lek pierwotnie podejrzewany (ang. *primary suspected*), oraz 449 zgłoszeń dotyczących metyraponu. Obie grupy różniły się istotnie pod względem demografii i pochodzenia zgłoszeń. W przypadku osilodrostatu większość zgłoszeń dotyczyła kobiet (67,1%), a dominująca grupa wiekowa obejmowała pacjentów w wieku 18–65 lat. Ponadto 85,5% zgłoszeń pochodziło ze Stanów Zjednoczonych, głównie od osób niebędących pracownikami ochrony zdrowia. Najczęściej raportowanymi wskazaniami były: zespół Cushinga zależny od przysadki (14,21%), zespół Cushinga (12,38%) i nadciśnienie tętnicze (2,75%). W przypadku metyraponu najczęściej raportowano: zespół Cushinga (20,26%), zespół Cushinga zależny od przysadki (8,37%) oraz raka nadnerczy (4,71%).

W porównaniu z osilodrostatem dla metyraponu odnotowano niższy odsetek hospitalizacji (13,1% vs 26,3%; p<0,001) oraz zgonów (4,9% vs 10,1%; p=0,0007), natomiast wyższy był odsetek zdarzeń zagrażających życiu (3,8% vs 1,1%; p = 0,0002). Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Porównanie ciężkich następstw zdarzeń niepożądanych dotyczących osilodrostatu i metyraponu w bazie FAERS

Ciężkie następstwa zdarzeń niepożądanych	OSI (n, %)	MET (n, %)	Wartość p
Hospitalizacja	363 (26,3)	59 (13,1)	p<0,001
Niepełnosprawność	2 (0,1)	1 (0,2)	p=0,7325
Zdarzenie zagrażające życiu	15 (1,1)	17 (3,8)	p=0,0002
Zgon	140 (10,1)	22 (4,9)	p=0,0007

W przypadku osilodrostatu zdarzenia niepożądane obejmowały 26 klas SOC, a istotne sygnały spełniające kryteria ROR odnotowano m.in. dla zaburzeń endokrynologicznych (3,12%), badań diagnostycznych (11,43%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (11,66%), układu nerwowego (8,25%), mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (6,03%), metabolizmu i odżywiania (4,05%), zaburzeń naczyniowych (2,21%) oraz procedur medycznych i chirurgicznych (2,32%).

W przypadku metyraponu zdarzenia niepożądane obejmowały 27 klas SOC, a istotne sygnały dotyczyły badań diagnostycznych (9,29%), zaburzeń metabolizmu i odżywiania (4,04%), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (7,35%), zaburzeń endokrynologicznych (3,31%), zaburzeń krwi i układu chłonnego (3,72%), urazów, zatruć i powikłań po zabiegach (23,67%) oraz stanów związanych z ciążą i okresem okołoporodowym (4,52%). Różnice pomiędzy lekami były istotne m.in. w zakresie kategorii „badania diagnostyczne". Szczegółowe dane przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 21. Wartości ROR dla osilodrostatu i metyraponu w wybranych klasach SOC

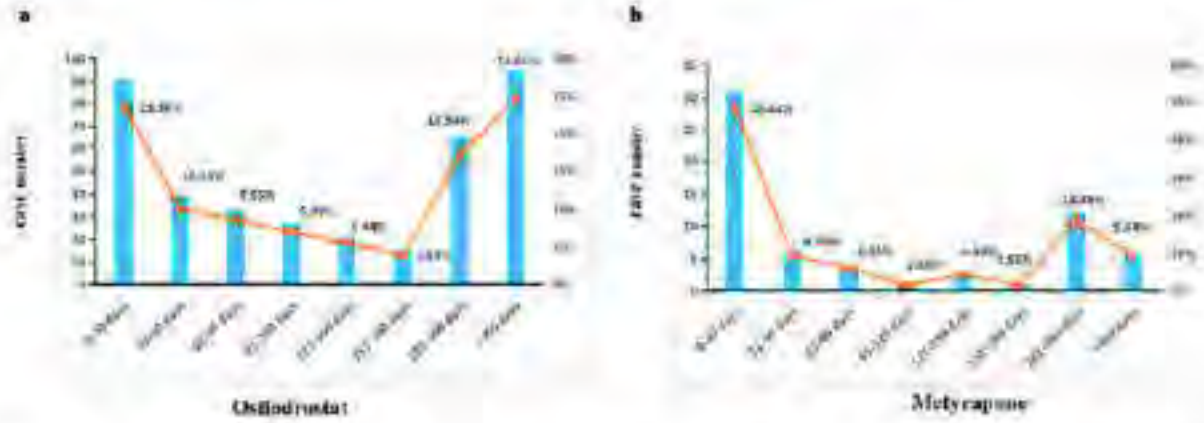
Klasa układów i narządów (SOC)	Osilodrostat		Metyrapon		Wartość p
	n=1380	ROR (95% CI)	n=449	ROR (95% CI)	
Zaburzenia endokrynologiczne	148	11,91 (10,11; 14,03)	41	13,36 (9,79; 18,24)	p=0,3354
Badania diagnostyczne	542	2,1 (1,92; 2,3)	115	1,57 (1,29; 1,9)	p<0,001
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	192	2,16 (1,87; 2,5)	50	1,9 (1,44; 2,53)	p= 0,1314

Zaburzenia naczyniowe	105	1.21 (1; 1.47)	31	1,18 (0,83; 1,69)	p=0,6211

Po wykluczeniu zgłoszeń z niekompletnymi danymi dotyczącymi czasu wystąpienia zdarzenia, do analizy czasu początku AE włączono 386 raportów dotyczących osilodrostatu oraz 64 raporty dotyczące metyraponu. Mediana czasu do wystąpienia AE była istotnie dłuższa dla osilodrostatu (123 dni; IQR 36–359) niż dla metyraponu (34 dni; IQR 4–201; p = 0,0179). Dla metyraponu dominowały zdarzenia wczesne (48,44% w ciągu 0–30 dni), natomiast dla osilodrostatu — oprócz zdarzeń wczesnych (>20% w pierwszych 3 miesiącach) — obserwowano istotnie większy odsetek zgłoszeń późnych, po ponad 12 miesiącach leczenia (24,61% vs 9,38% dla metyraponu). Udział zgłoszeń w przedziale 181–360 dni był podobny (18,75% dla metyraponu i 16,84% dla osilodrostatu). Dane przedstawiono na poniższym wykresie.

Wyniki wskazują na odmienny profil czasowy występowania działań niepożądanych dla obu leków, z przewagą wczesnych zgłoszeń dla metyraponu oraz większym udziałem zdarzeń późnych dla osilodrostatu.

Tabela 22. Porównanie czasu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem osilodrostatu i metyraponu



W analizie sygnałów bezpieczeństwa zidentyfikowano 64 sygnały dla osilodrostatu i 57 sygnałów dla metyraponu. Osilodrostat częściej wiązał się ze zdarzeniami wynikającymi z obniżenia kortyzolu oraz zaburzeń elektrolitowych, natomiast dla metyraponu częściej raportowano zwiększone wydalanie wolnego kortyzolu z moczem oraz zastosowania pozarejestracyjne. U osób stosujących osilodrostat działania niepożądane częściej występowały w wieku 18–65 lat, natomiast w przypadku metyraponu wybrane działania (m.in. zwiększone ACTH, zaburzenia potasu, zakrzepica żył głębokich) częściej dotyczyły mężczyzn oraz osób młodszych (18–65 lat).

9. Ograniczenia

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić zarówno cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych oraz ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków), jak i jakość dostępnych danych. Obejmuje to w szczególności ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, sposób definiowania i oceny punktów końcowych oraz utrata pacjentów w trakcie obserwacji) [1].

Należy podkreślić, że w przypadku chorób rzadkich dostępność wysokiej jakości danych klinicznych jest z natury ograniczona. Niewielka liczebność populacji, trudności rekrutacyjne oraz heterogeniczność kliniczna pacjentów wpływają na projektowanie badań (częste badania jednoramienne, brak randomizacji, krótsze okresy obserwacji). W konsekwencji zapewnienie pełnej porównywalności wyników pomiędzy badaniami stanowi istotne wyzwanie metodologiczne, co ogranicza możliwość formułowania jednoznacznych wniosków porównawczych.

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Brak badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo metyraponu z osilodrostatem;
- Pomiędzy badaniem PROMPT (metyrapon) a badaniami LINC 3 i LINC 4 (osilodrostat) oraz G2304 (pasyreotyd) występowała wyraźna heterogeniczność metodologiczna i kliniczna;
- W badaniach dla komparatorów analizowano jedynie te punkty końcowe, które stanowiły również przedmiot oceny efektywności klinicznej ocenianej interwencji (komplementarne);
- Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego podyktowany brakiem dostępności badań o najwyższej jakości;
- Przeprowadzone zestawienia danych ma wyłącznie charakter jakościowy (*naïve comparison*), co znacząco ogranicza możliwość wskazania przewagi którejkolwiek z interwencji.

10. Dyskusja

10.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Metopirone nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, jak również poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych, badań obserwacyjnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz badań o niższej wiarygodności. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, przeglądnięto również piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Metopirone zastosowano jedynie ograniczenie co do jednostki chorobowej, w celu ograniczenia liczby rekordów w bazach informacji medycznej.

W celu odnalezienia badań trwających dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov*, *www.clinicaltrialsregister.eu*).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny oceniający efektywność kliniczną metyraponu: *Galendi 2021* oraz jedną analizę MAIC: *Hickey 2025*.

W procesie systematycznego wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono jedno prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy: PROMPT (*Nieman 2025*).

Biorąc pod uwagę, brak badań RCT bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory (osilodrostat, pasyreotyd) konieczne było przeprowadzenie dodatkowych, oddzielnych wyszukiwań, które pozwoliłoby na identyfikacje badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną wybranych komparatorów.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla osilodrostatu zidentyfikowano 2 prospektywne badania kliniczne (LINC 3, LINC 4) oceniających efektywność kliniczną osilodrostatu w populacji pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. W przypadku drugiego komparatora tj. pasyreotydu zidentyfikowano jedno prospektywne badania kliniczne (G2304 [*Lacroix 2018*]) w populacji pacjentów z chorobą Cushinga.

W ramach efektywności praktycznej zidentyfikowano 5 badań: *Verhelst 1991*, *Daniel 2015*, *Ceccato 2018*, *Detomas 2022* oraz *Detomas 2024*.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Center*. W ramach poszerzonej oceny

bezpieczeństwa uwzględniono również publikację *Xia 2025*, w której wykorzystano publiczną bazę FDA FAERS jako źródło danych.

10.2. Wybór komparatorów

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji – Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie tej terapii jako komparatora, znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) [6].

10.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Na podstawie badania PROMPT dotyczącego metyraponu można stwierdzić, że włączanie pacjentów do badania opierało się na jasno określonych kryteriach, które były rygorystyczne – wymagano potwierdzonego endogennego zespołu Cushinga z aktywną hiperkortyzolemią (≥1,5-krotne przekroczenie górnej granicy normy UFC w trzech pomiarach) oraz braku możliwości leczenia operacyjnego lub jego nieskuteczności. Takie kryteria ograniczają możliwość ekstrapolacji wyników na pacjentów z łagodniejszym przebiegiem choroby, jednak populacja badana odzwierciedla typowy obraz kliniczny dorosłych pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zespołem Cushinga. Badanie miało charakter międzynarodowy, wieloośrodkowy, co zwiększa jego reprezentatywność, choć liczebność próby była stosunkowo niewielka (49 osób w analizie mITT), a dominowała etiologia przysadkowa (choroba Cushinga – 89,8%). Okres obserwacji wynosił 36 tygodni, co pozwala na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa. Punkty końcowe były klinicznie istotne i bezpośrednio związane z przebiegiem choroby – normalizacja średniego 24-godzinnego wydalania wolnego kortyzolu (mUFC), odsetek „respondentów" (≥50% redukcji mUFC), poprawa rytmu dobowego kortyzolu, jakość życia oraz parametry metaboliczne. Wyniki wskazują na skuteczność metyraponu: normalizacja mUFC u 46,9% pacjentów w 12. tygodniu, utrzymanie efektu u ok. 50% w tygodniu 36, wysoki odsetek respondentów

(71–81%) oraz poprawę jakości życia i parametrów klinicznych. Profil bezpieczeństwa był zgodny z oczekiwaniami, a zdarzenia niepożądane w większości miały charakter łagodny lub umiarkowany. Należy jednak uwzględnić ograniczenia: brak grupy kontrolnej, mała liczebność próby, przewaga jednej etiologii oraz intensywne monitorowanie w pierwszej fazie, które może różnić się od rutynowej praktyki. Mając na uwadze powyższe argumenty, w tym istotne punkty końcowe, charakterystykę populacji oraz wieloośrodkowy charakter badania, można uznać, że wyniki mają istotne odniesienie do populacji dorosłych pacjentów z umiarkowanym i ciężkim endogennym zespołem Cushinga, co świadczy o umiarkowanie wysokiej wiarygodności zewnętrznej badania.

10.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy głównej badanie PROMPT (*Nieman 2025*) to poprawnie zaprojektowana wieloośrodkowa prospektywna próba kliniczna bez grupy kontrolnej (II D).

Badanie PROMPT uzyskało ocenę 7/8 w skali NICE, co świadczy o jego wysokiej jakości metodologicznej. Projekt był wieloośrodkowy i prospektywny, z jasno określonym celem oraz precyzyjnie sformułowanymi kryteriami włączenia i wyłączenia, co minimalizuje ryzyko błędów selekcji. Punkty końcowe zostały jasno zdefiniowane i obejmowały obiektywne parametry biochemiczne oraz zwalidowane narzędzia oceny jakości życia, a wyniki przedstawiono w sposób przejrzysty, z dodatkową analizą w podziale na grupy pacjentów według charakterystyki klinicznej. Jedynym ograniczeniem w ocenie NICE była brak konsekwentnej rekrutacji pacjentów w kolejności, co jednak nie wpływa istotnie na rzetelność wyników. Mając na uwadze powyższe elementy oraz wysoką punktację NICE, można uznać, że badanie charakteryzuje się bardzo wysoką wiarygodnością wewnętrzną.

10.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Ze względu na fakt, iż wyniki prezentowane w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych są w większości zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie (włączono w znacznej mierze te same badania kliniczne). Zatem nie stwierdza się istotnych różnic we wnioskowaniu pomiędzy przeglądami zidentyfikowanymi w literaturze a przeprowadzoną w niniejszym dokumencie analizą kliniczną.

11. Wnioski końcowe

Endogenny zespół Cushinga jest rzadką, ale ciężką chorobą endokrynologiczną, prowadzącą do istotnego wzrostu ryzyka powikłań metabolicznych i sercowo-naczyniowych oraz zwiększonej śmiertelności. U znacznej części pacjentów rozpoznanie następuje w stadium zaawansowanym, gdy leczenie operacyjne jest niemożliwe, odroczone lub nieskuteczne. W takich sytuacjach kluczowym celem terapii staje się szybka i skuteczna kontrola hiperkortyzolemii, poprawa jakości życia oraz redukcja ryzyka powikłań.

Metyrapon jest szybko działającym inhibitorem steroidogenezy, którego działanie polega na blokadzie enzymu 11β-hydroksylazy, co umożliwia szybkie obniżenie stężenia kortyzolu – efekt kliniczny obserwowany jest już w ciągu 48–72 godzin od rozpoczęcia leczenia. Skuteczność i bezpieczeństwo metyraponu potwierdzono zarówno w prospektywnym badaniu klinicznym PROMPT, jak i w licznych badaniach obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniu PROMPT wykazano, że leczenie metyraponem prowadzi do szybkiej i istotnej redukcji stężenia kortyzolu – mediana czasu do odpowiedzi wynosiła 14 dni, a normalizacja dobowego wydalania wolnego kortyzolu z moczem (mUFC) była osiągana u około 50% pacjentów w 12. tygodniu terapii, z utrzymaniem efektu do 36 tygodni obserwacji. Korzyści kliniczne obejmowały poprawę parametrów metabolicznych, zmniejszenie nasilenia objawów zespołu Cushinga oraz poprawę jakości życia. Dane z badań typu „real-life" potwierdzają trwałość efektu terapeutycznego, z utrzymaniem kontroli biochemicznej nawet do 24 miesięcy, a w niektórych obserwacjach – przez kilka lat.

Skuteczność metyraponu została potwierdzona w różnych postaciach endogennego zespołu Cushinga, w tym w chorobie Cushinga, postaciach ACTH-niezależnych oraz zespołach ektopowego wydzielania ACTH. Analiza pośrednia wskazuje, że skuteczność metyraponu w krótkim i średnim okresie jest zbliżona do osilodrostatu pod względem ogólnego odsetka odpowiedzi, przy odmiennym profilu odpowiedzi (częstsza odpowiedź częściowa dla metyraponu).

Profil bezpieczeństwa metyraponu jest oceniany jako najkorzystniejszy spośród dostępnych terapii. Najczęstsze zdarzenia niepożądane mają charakter łagodny lub umiarkowany, są przewidywalne i występują głównie w początkowej fazie leczenia (faza titracji). Do potencjalnych ryzyk należą hipoadrenalizm (szczególnie w przypadku infekcji lub przedawkowania), androgenizacja podczas długotrwałego stosowania oraz łagodna hipokaliemia, co uzasadnia konieczność regularnego monitorowania klinicznego i biochemicznego oraz odpowiedniej modyfikacji dawkowania. Ciężkie zdarzenia niepożądane występują sporadycznie i są możliwe do skutecznego opanowania.

Istotnymi zaletami metyraponu są ponad sześć dekad doświadczeń klinicznych związanych z jego stosowaniem, dobra znajomość właściwości farmakokinetycznych oraz zasad monitorowania terapii, a także elastyczność schematów terapeutycznych (w tym możliwość stosowania strategii *„block-and-replace"* oraz terapii skojarzonej), a także możliwość zastosowania w sytuacjach nagłych, takich jak przełom hiperkortyzolowy. Lek może być skutecznie wykorzystywany jako leczenie pomostowe przed zabiegiem operacyjnym, po radioterapii lub w ramach terapii paliatywnej. Dodatkowym atutem jest jego dostępność w wielu krajach, co ułatwia wdrożenie leczenia w praktyce klinicznej.

Uwzględniając powyższe dane, należy stwierdzić, że metyrapon stanowi skuteczną, szybko działającą i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu endogennego zespołu Cushinga, szczególnie u pacjentów wymagających pilnej stabilizacji stanu klinicznego lub długoterminowej kontroli hiperkortyzolemii w oczekiwaniu na efekt leczenia przyczynowego. Wykazane korzyści kliniczne, trwałość efektu

terapeutycznego oraz korzystny i dobrze kontrolowalny profil bezpieczeństwa uzasadniają jego szerokie zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej.

12. Piśmiennictwo

12.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja, streszczenie

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0., AOTMiT, Warszawa 2016, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (data dostępu 2.03.2026).
2. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, (Dz.U. 2023 poz.1938), https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938 (data dostępu 2.03.2026).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, (Dz.U. 2023 poz. 2345), https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345 (data dostępu 2.03.2026).
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r (data dostępu: 2.03.2026)
5. Charakterystyka produktu leczniczego Metopirone, https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu 2.03.2026)

[redacted]

7. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5: https://training.cochrane.org/handbook/current. Cochrane, 2024.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. https://www.prisma-statement.org/ (data dostępu 2.03.2026).
9. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2.
10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug 28;366
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21; 358:j4008.
12. Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). Short version (CRIBSHEET), 18 March 2021. https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/rob-2-for-cluster-randomized-trials (data dostępu 2.03.2026).

13. Wells GA, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

14. Metopirone (metyrapone) we wskazaniu zespół Cushinga (ICD-10: E24). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Nr OT.422.18.2020 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/047/RPT/OT.422.18.2020_Metopirone_raport_BIP.pdf (data dostępu: 2.03.2026 r.)

15. Schöneshöfer M. et al. Short term kinetics of serum adrenal steroids and plasma ACTH after a single dose of metyrapone in man. J Endocrinol Invets 1980;3:229

16. Webb SM, Valassi E. Quality of life impairment after a diagnosis of Cushing's syndrome. Pituitary. 2022 Oct;25(5):768-771.

17. Santos A, Resmini E, et al. Quality of Life in Patients With Cushing's Disease. Frontiers in Endocrinology. 2019. Vol. 10.

18. Geer, E.B., Grillo, I., Li, Q. et al. Sleep disruption in patients with active and treated endogenous Cushing's syndrome. Pituitary 27, 654–664 (2024).

19. Martínez-Momblán MA, Gómez C, Santos A, Porta N, Esteve J, Úbeda I, Halperin I, Campillo B, Guillaumet M, Webb SM, Resmini E. A specific nursing educational program in patients with Cushing's syndrome. Endocrine. 2016 Jul;53(1):199-209.

20. Al-Salama, Z.T. Metyrapone in Cushing's syndrome: a profile of its use. Drugs Ther Perspect 37, 393–406 (2021).

21. Bass IR, Leiter A, Pozharny Y, Shrivastava R, Shah NA. Cushing Disease Treated Successfully With Metyrapone During Pregnancy. AACE Clin Case Rep. 2021 Oct 25;8(2):78-81.

22. Blanco C, Maqueda E, Rubio JA, Rodriguez A. Cushing's syndrome during pregnancy secondary to adrenal adenoma: metyrapone treatment and laparoscopic adrenalectomy. J Endocrinol Invest. 2006 Feb;29(2):164-7.

23. Donckier J, Burrin JM, Ramsay ID, et al. Successful control of Cushing's disease in the elderly with long term metyrapone. Postgrad Med J. 1986;62(730):727–30.

24. Debono M, Harrison RF, Chadarevian R, Gueroult C, Abitbol JL, Newell-Price J. Resetting the Abnormal Circadian Cortisol Rhythm in Adrenal Incidentaloma Patients With Mild Autonomous Cortisol Secretion. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(9):3461-3469.

25. Tejani S, Abramowitz J, Tritos NA, Hamidi O, Mirfakhraee S. Prolonged Adrenal Insufficiency After Osilodrostat Exposure With Eventual Recovery of Adrenal Function. JCEM Case Reports. 2024;2(6):luae088. DOI: 10.1210/jcemcr/luae088.

26. Działach Ł, Respondek W, Siejka A, Witek P. Prolonged adrenal suppression after osilodrostat discontinuation in a patient with Cushing's disease with eventual hypercortisolism relapse: Case report and literature review. Frontiers in Medicine. 2025;12:1629387. DOI: 10.3389/fmed.2025.1629387.

27. Thomeret L, Bonnet-Serrano F, Blondel J, Vaduva P, Bouys L, Violon F, et al. Cortisol and steroids circadian variations are higher in Cushing syndrome patients treated with metyrapone than osilodrostat and follow daily drug levels fluctuations. Eur J Endocrinol. 2026;195(Suppl 1):i92. Abstract RC9.3-ECE_1649. doi: 10.1093/ejendo/lvag096.194

12.2. Badania włączone dla ocenianej interwencji

28. Nieman L, Boscaro M, Scaroni C, et al. Prospective study of metyrapone in endogenous Cushing's syndrome (PROMPT). European Journal of Endocrinology. 2025;193(3):391-402. doi:10.1093/ejendo/lvaf181.

29. Nieman LK, Boscaro M, Scaroni CM, et al. Metyrapone treatment in endogenous Cushing's syndrome: results at week 12 from PROMPT, a prospective international multicenter, open-label, phase III/IV study. J Endocr Soc. 2021;5(Suppl_1):A515.

30. Niemann L et al. Metyrapone treatment in endogenous Cushing's syndrome. Long term efficacy and safety results of the extension of the phase III/IV study PROMPT. Endocrine Abstracts (2021) 73 OC3.3.

31. Nieman L, Boscaro M, Scaroni C, et al. PROMPT: a prospective study to assess efficacy and safety of metyrapone in endogenous Cushing's syndrome - 12-week interim analysis [poster no. 1107]. In: 22nd European Congress of Endocrinology; 2020.

32. Nieman L, Boscaro M, Scaroni C, et al. PROMPT: a prospective study to assess efficacy and safety of metyrapone in endogenous Cushing's syndrome. P859, 20th European Congress of Endocrinology; 2018.

33. Rekord badania PROMPT w bazie ClinicalTrials: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02297945 (data dostępu: 29.10.2025 r.)

34. Rekord badania PROMPT w bazie clinicaltrialsregister.eu: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000162-22/results (data dostępu: 19.03.2026 r.)

35. Streszczenie CSR dla badania PROMPT dostępne w bazie clinicaltrialsregister.eu. Prospective, single arm, open-label, multicenter, international study to assess the effects of metyrapone in patients with endogenous Cushing's syndrome during a 12-week treatment period followed by an extension period of 24 week.

12.3. Badania włączone dla wybranych komparatorów

Osilodrostat

LINC 3

36. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2020;8(9):748-761. doi:10.1016/s2213-8587(20)30240-0.

37. Fleseriu, M., et al., Long-term outcomes of osilodrostat in Cushing's disease: LINC 3 study extension. European journal of endocrinology, 2022. 187(4): p. 531-541.

38. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, et al. Improvement in clinical features of hypercortisolism during osilodrostat treatment: findings from the Phase III LINC 3 trial in Cushing's disease. J Endocrinol Invest. 2024 Oct;47(10):2437-2448. doi: 10.1007/s40618-024-02359-6. Epub 2024 May 2.

LINC 4

39. Gadelha M., Bex M, Feelders RA, et al. Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jun 16;107(7):e2882-e2895. doi: 10.1210/clinem/dgac178.

40. Gadelha, M., et al., Long-term efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease: results from the LINC 4 study extension. Frontiers in Endocrinology, 2023. 14: p. 1236465.

41. Public Summary Document – March 2024 PBAC Meeting. https://www.pbs.gov.au/medicinestatus/document/1107.html (data dostępu: 19.03.2026 r.)

Pasyreotyd

42. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2018;6(1):17-26. doi:10.1016/s2213-8587(17)30326-1.

43. Lacroix A, Bronstein M, Schopohl J, et al. Long-acting pasireotide improves clinical signs and quality of life in Cushing's disease: results from a phase III study. Journal of Endocrinological Investigation. 2020;43(11):1613-1622. doi:10.1007/s40618-020-01246-0.

44. Fleseriu M, Petersenn S, Biller BMK et al. Long-term efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: A Phase III extension study. Clin Endocrinol (Oxf). 2019 Dec;91(6):776-785. doi: 10.1111/cen.14081. Epub 2019 Oct 1.

12.4. Przeglądy systematyczne

45. Simões Corrêa Galendi J, Correa Neto AN, Demetres M, et al. Effectiveness of Medical Treatment of Cushing's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 732240, doi: 10.3389/fendo.2021.732240, indexed in Pubmed: 34603209.

46. Hickey C, Gueron B, Schmidt F, Tyas E, Binowski G, Pivonello R. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Osilodrostat Versus Metyrapone for the Treatment of Cushing's Syndrome. Advances in Therapy. 2025;42(7):3472-3485. doi:10.1007/s12325-025-03229-0.

12.5. Efektywność praktyczna

47. Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, Perry L, Rees LH, Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1991 Aug;35(2):169-78. doi: 10.1111/j.1365-2265.1991.tb03517.x.

48. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S et al. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Nov;100(11):4146-54. doi: 10.1210/jc.2015-2616. Epub 2015 Sep 9.

49. Ceccato F, Zilio M, Barbot M, Albiger N et al. Metyrapone treatment in Cushing's syndrome: a real-life study. Endocrine. 2018 Dec;62(3):701-711. doi: 10.1007/s12020-018-1675-4. Epub 2018 Jul 16.

50. Detomas M, Altieri B, Deutschbein T, Fassnacht M, Dischinger U., Metyrapone Versus Osilodrostat in the Short-Term Therapy of Endogenous Cushing's Syndrome: Results From a Single Center Cohort Study. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jun 13:13:903545. doi: 10.3389/fendo.2022.903545. eCollection 2022.

51. Detomas et al. Comparison of Metyrapone, OSilodrostat and KEToconazolE in the short-term thERapy of endogenous Cushing's syndrome: the MOSKETEER study. Presented at the 26th European Congress of Endocrinology 2024.

12.6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

52. EMA, European Medicines Agency [https://www.ema.europa.eu/en/homepage]

53. EudraVigilance: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html

54. Food and Drug Administration [https://www.fda.gov/]

55. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [https://www.gov.pl/web/urpl]

56. WHO Uppsala Monitoring Centre [https://who-umc.org/]

57. https://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 16.03.2026)

58. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): [https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency]

59. Charakterystyka produktu leczniczego Metopirone. https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data dostępu 16.03.2026).

60. EMA, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/psusa/psusa-00002045-202406 (data dostępu: 16.03.2026).

61. Xia Ch., Hu L., Fan Y., Liu J., Gan Y. Adverse Event Profile Differences Between Metyrapone and Osilodrostat: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System. Horm Metab Res. 2025 Aug;57(8):464-470. doi: 10.1055/a-2685-7512. Epub 2025 Aug 18.

12.7. Publikacje wyłączone z analizy dla metyraponu

62. Adaway J., Auer M., Bidlingmaier M., et al. 11-Oxygenated C19 steroids are the predominant androgens responsible for hyperandrogenemia in Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2022 Sep 29;187(5):663–673. **(nieadekwatne punkty końcowe)**

63. Araujo-Castro M., Reincke M. Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: A series of 32 cases and literature review. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed. 2023 Apr;70(4):229-239. doi: 10.1016/j.endien.2023.04.005. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

64. Azmath M., Faisal S. et al. Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling Using Metyrapone as a Reliable Alternative to Differentiate Between Cushing Disease and Ectopic ACTH Syndrome- A Single Center Experience. J Endocr Soc. 2024 Oct 5;8(Suppl 1):bvae163.1149. doi: 10.1210/jendso/bvae163.1149 **(doniesienie konferencyjne).**

65. Berry S, Iqbal A, Newell-Price J, Debono M. Efficacy and Tolerability of Metyrapone in Mild Autonomous Cortisol Secretion: Real-World Findings From Clinical Practice. Clinical Endocrinology. 2026;104(3):215–21. **(nieadekwatna populacja).**

66. Bonnet-Serrano F., Poirier J. et al. Differences in the spectrum of steroidogenic enzyme inhibition between Osilodrostat and Metyrapone in ACTH-dependent Cushing syndrome patients. Eur J Endocrinol. 2022 Jul 4;187(2):315-322 doi: 10.1530/EJE-22-0208. Print 2022 Aug 1. **(nieadekwatne punkty końcowe).**

67. Child DF, Burke CW, Burley DM, et al. Drug controlled of Cushing's syndrome. Combined aminoglutethimide and metyrapone therapy. Acta Endocrinol (Copenh). 1976;82(2):330–41. **(nieadekwatna populacja).**

68. Claps M., Cerri S. et al. Adding metyrapone to chemotherapy plus mitotane for Cushing's syndrome due to advanced adrenocortical carcinoma. Endocrine. 2018 Jul;61(1):169-172. doi: 10.1007/s12020-017-1428-9. Epub 2017 Oct 10. **(nieadekwatna interwencja).**

69. Corcuff J-B et al. Rapid control of severe neoplastic hypercortisolism with metyrapone and ketoconazole. Eur J Endocrinol. 2015;172(4):473–81. **(nieadekwatna interwencja).**

70. Debono M., R. F. Harrison R.F. et al. Re-setting the abnormal circadian cortisol rhythm in patients with adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Sep 1;102(9):3461-3469. doi: 10.1210/jc.2017-00823. **(nieadekwatna populacja).**

71. Dickstein G, Lahav M, Shen-Orr Z, et al. Primary therapy for Cushing's disease with metyrapone. JAMA. 1986;255(9):1167–9. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

72. Doi M., Sugiyama T., Clinical features and management of ectopic ACTH syndrome at a single institute in Japan. Endocr J. 2010;57(12):1061-9. doi: 10.1507/endocrj.k10e-265. Epub 2010 Nov 9. **(nieadekwatna populacja).**

73. Elenius H., McGlotten R. Efficacy and Hepatotoxicity During Rapid Titration of Ketoconazole and/or Metyrapone in Patients With Cushing Syndrome. J Endocr Soc. 2025 Jul 18;9(9):bvaf118. doi: 10.1210/jendso/bvaf118. eCollection 2025 Sep. **(nieadekwatna populacja).**

74. Fernandez L. G., Montenegro A. M. R. et al. Ectopic Cushing's syndrome: clinical, diagnostic, treatment and follow-up outcomes of 12 cases of lung ectopic ACTH. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2023 May 2;2023(2):22-0378. doi: 10.1530/EDM-22-0378 **(nieadekwatna populacja).**

75. Ferreira Y. E. Y., Saini J. et al. Overnight Metyrapone Therapy in Patients With Mild Autonomous Cortisol Secretion (MACS): An Open Label Phase 2 Interventional Study. J Endocr Soc. 2024 Oct 5;8(Suppl 1):bvae163.251. doi: 10.1210/jendso/bvae163.251**(doniesienie konferencyjne).**

76. Gadelha M, Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. Clinical Endocrinology (2014) 80, 1–12. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

77. Giustina A., M. M. Uygur M.M. et al. Medical management pathways for Cushing's disease in pituitary tumors centers of excellence (PTCOEs). Pituitary. 2025 Jan 29;28(1):23. doi: 10.1007/s11102-024-01485-x. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

78. Hassan M.,Samara-Boustani D. et al. Non tumoral ACTH-Independent Cushing Syndrome in Pediatric Patients: A Retrospective Observational Cohort Study. Hormone Research in Paediatrics 97(Supplement 3), 264-265. **(doniesienie konferencyjne).**

79. Jeffcoate W.J., Rees L.H., Tomlin.S, et al. Metyrapone in long-term management of Cushing's disease. Br Med J. 1977;2(6081):215–7. **(nieadekwatna populacja).**

80. Jeffcoate W.J., Silverstone J.T., Edwards C.R., et al. Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: response to lowering of plasma cortisol. Q J Med. 1979;48(191):465–72. **(nieadekwatne punkty końcowe).**

81. Kamenicky P. et al. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:2796–2804. **(nieadekwatna interwencja).**

82. Koehler V. F., C. T. Fuss C.T. et al. Medullary thyroid cancer with ectopic Cushing's syndrome: A multicentre case series. Horm Res Paediatr. 2025 Mar 25:1-12. doi: 10.1159/000545265. Online ahead of print. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

83. Littley M.D. et al. Long-term follow-up of low-dose external pituitary irradiation for Cushing's disease. Clinical Endocrinology 1990; 33: 445-55. **(nieadekwatna populacja).**

84. Londzin-Olesik M., Walter A. Ectopic ACTH syndrome caused by thymic neuroendocrine tumour - stages of treatment. Endokrynologia Polska. 75 (6). 699-700. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

85. Musolino A. et al. Effects of Metyrapone in Patients with Mild Hypercortisolism. Eur J Endocrinol. 2025 Oct 30;193(5):644-653. doi: 10.1093/ejendo/lvaf216. **(nieadekwatna populacja).**

86. Niziolek H, Just I, Tosin A, Baumgartner C, Kormoczi K, Bellach L, et al. Metabolic effects of metyrapone treatment in patients with mild autonomous cortisol secretion: a prospective proof-of-concept trial. EClinicalMedicine. 2026;92:103775. **(nieadekwatna populacja).**

87. Obinata D, Yamaguchi K, Hirano D, et al. Preoperative management of Cushing's syndrome with metyrapone for severe psychiatric disturbances. Int J Urol. 2008;15(4):361–2. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

88. Omori N, Nomura K, Omori K, et al. Rational, effective metyrapone treatment of ACTH-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH). Endocr J. 2001;48(6):665–9. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

89. Puglisi S, Perotti P, Barbot M, et al. Preoperative treatment with metyrapone in patients with Cushing's syndrome due to adrenal adenoma: a pilot prospective study. Endocr Connect. 2018;7(11):1227–35. **(nieadekwatna populacja).**

90. Ross WM, Evered DC, Hunter P, Benaim M, Cook D, Hall R. Treatment of Cushing's disease with adrenal blocking drugs and megavoltage therapy to the pituitary. Clin Radiol. 1979 Mar; 30(2): 149-53. **(nieadekwatna populacja).**

91. Rossini A, Pellegrini S, Ippolito S, Cassibba S, Giovanelli L, Zappoli M, et al. Effects of short-term metyrapone treatment on glycaemic control in patients with mild autonomous cortisol secretion: a pilot study. Endocrine. 2026;91(1):02. **(nieadekwatna populacja).**

92. Sharma ST, Nieman LK Prolonged remission after long-term treatment with steroidogenesis inhibitos in Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion – Case Reports European Journal of Endocrinology. March 2012; 166(3): 531-536. **(nieadekwatna interwencja).**

93. Sharma ST, Nieman LK. Efficacy and Safety of Metyrapone in ACTH-dependent Cushing's Syndrome. 2013 (Abstract). **(doniesienie konferencyjne).**

94. Thorén M, Adamson U, Sjöberg HE. Aminoglutethimide and metyrapone in the management of Cushing's syndrome. Acta Endocrinol (Copenh). 1985;109(4):451–7. **(nieadekwatna populacja).**

95. Valassi E et al. A polymorphism in the CYP17A1 gene influences the therapeutic response to steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2017 Nov;87(5):433-439. doi: 10.1111/cen.13414. Epub 2017 Jul 31. **(nieadekwatna populacja).**

96. Valassi E et al. A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;77(5):735–42. **(nieadekwatna populacja).**

97. van den Bosch OF, Stades AM, Zelissen PM. Increased long-term remission after adequate medical cortisol suppression therapy as presurgical treatment in Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;80(2):184-90. **(nieadekwatna populacja).**

98. Vega-Beyhart A. Urinary adrenal steroidome modifications by Ketoconazole and Metyrapone alter the urinary free cortisol immunoassay reliability in Cushing Syndrome. J Endocr Soc. 2022 Nov 1;6(Suppl 1):A138–A139. doi: 10.1210/jendso/bvac150.282 **(doniesienie konferencyjne).**

99. Yami Channaiah C., Paediatric and adolescent ectopic Cushing's syndrome: systematic review. Eur J Endocrinol. 2023 Oct 17;189(4):S75-S87. doi: 10.1093/ejendo/lvad133. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

100. Yokozeki K. et al. Blood steroid hormone profile and clinical outcomes following switching from metyrapone to osilodrostat in patients with Cushing disease. Endocr J. 2025 Dec 1;72(12):1309-1316. doi: 10.1507/endocrj.EJ25-0089. Epub 2025 Aug 29. **(nieadekwatna populacja).**

101. Yokozeki K. et al. Changes in Blood Steroid Hormone Profile after Switching from Metyrapone to Osilodrostat. Journal of the Endocrine Society, 8(Supplement 1). A605. **(doniesienie konferencyjne).**

102. Yoshida M, Umeda H, Iwama S, et al. Assessment of long-term efficacy and safety of metyrapone monotherapy in a patient with ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. Endocrine. 2012;41(1):160–1. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

12.8. Publikacje wyłączone z analizy dla osilodrostatu

103. Agrawal N, Shah SN, Kushnir S, Shochat T, Rudman Y, Fleseriu M, et al. Age and hematologic parameters can predict prolonged glucocorticoid replacement after remission of cushing disease and adrenal Cushing's syndrome: A nationwide cohort study. Pituitary. 2026;29(2) (no pagination). **(nieadekwatna interwencja).**

104. Auchus R.J. et al. Management, Safety, And Efficacy Of Osilodrostat Treatment In US Patients With Non-pituitary Cushing's Syndrome: Results From The ILLUSTRATE Study. J Endocr Soc. 2022 Nov 1;6(Suppl 1):A472–A473. doi: 10.1210/jendso/bvac150.982 **(nieadekwatny rodzaj badania).**

105. Bancos I., A Non-Interventional, Multinational, Phase IV Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Osilodrostat in Patients with Endogenous Cushing's Syndrome (LINC 6): 1-Year Real-World Interim Analysis. Journal of the Endocrine Society, Volume 8, Issue Supplement_1, October-November 2024, bvae163.1098, **(nieadekwatny rodzaj badania).**

106. Biller B.MK et al. Osilodrostat Treatment in Cushing's Disease (CD): Results from a Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Withdrawal Study (LINC 3). J Endocr Soc 2019 Apr 30;3(Suppl 1):OR16-2. doi: 10.1210/js.2019-OR16-2 **(doniesienie konferencyjne).**

107. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. New England Journal of Medicine, 2012;366(10):914–924. **(nieadekwatna interwencja).**

108. Dormoy A. et al. Efficacy and Safety of Osilodrostat in Paraneoplastic Cushing Syndrome: A Real-World Multicenter Study in France. J Clin Endocrinol Metab. 2023 May 17;108(6):1475-1487. doi: 10.1210/clinem/dgac691. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

109. Działach L. et al. Cushing's Disease: Long-Term Effectiveness and Safety of Osilodrostat in a Polish Group of Patients with Persistent Hypercortisolemia in the Experience of a Single Center. Biomedicines. 2023 Dec 6;11(12):3227. doi: 10.3390/biomedicines11123227. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

110. Ferrari D. et al. Chronotherapy With Once-Daily Osilodrostat Improves Cortisol Rhythm, Quality of Life, and Sleep in Cushing's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2025 Nov 18;110(12):3525-3537. doi: 10.1210/clinem/dgaf206. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

111. Fleseriu M. et al. Osilodrostat Treatment of Cushing Syndrome in Real-World Clinical Practice: Findings From the ILLUSTRATE study. J Endocr Soc. 2025 Mar 15;9(5):bvaf046. doi: 10.1210/jendso/bvaf046. eCollection 2025 May. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

112. Fleseriu M. et al. Long-Term Control of Urinary Free Cortisol With Osilodrostat in Patients With Cushing's Disease: Final Results From the LINC 2 Study. J Endocr Soc 2021 May 3;5(Suppl 1):A521–A522. doi: 10.1210/jendso/bvab048.1063 **(doniesienie konferencyjne).**

113. Fleseriu M. et al. Long-term efficacy and safety of osilodrostat in Cushing's disease: final results from a Phase II study with an optional extension phase (LINC 2). Pituitary 2022 Dec;25(6):959-970. doi: 10.1007/s11102-022-01280-6. Epub 2022 Oct 11. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

114. Fleseriu M. et al. Safety and efficacy of subcutaneous pasireotide in patients with Cushing's disease: Results from an open-label, multicenter, single-arm, multinational, expanded-access study. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Jul 16;10:436. doi: 10.3389/fendo.2019.00436. eCollection 2019. **(nieadekwatna interwencja).**

115. Fleseriu M. et al. Osilodrostat, a potent oral 11beta-hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease. Pituitary. 2016 Apr;19(2):138-48. doi: 10.1007/s11102-015-0692-z. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

116. Fleseriu M. et al. Osilodrostat dose impact on efficacy/safety in Cushing's disease: large, pooled analysis of LINC 2, 3, and 4. Eur J Endocrinol. 2025 Oct 30;193(5):606-617. doi: 10.1093/ejendo/lvaf207. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

117. Menetti L. et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous pasireotide in patients with Cushing's disease: interim results from a long-term real-world evidence study. Pituitary. 2019 Oct;22(5):542-551. doi: 10.1007/s11102-019-00984-6. **(nieadekwatna interwencja).**

118. Varlamov EV. Et al. Osilodrostat-associated Adrenal Gland Shrinkage: A Case Series of Patients With ACTH-dependent Cushing's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2026 Mar 17;111(4):1084-1090. doi: 10.1210/clinem/dgaf552. **(nieadekwatny rodzaj badania).**

12.9. Publikacje wyłączone z analizy dla pasyreotydu

119. Alessi Y., Alibrandi A; Angileri F. F. et al. Efficacy and safety of pasireotide in patients with Cushing's disease: a monocentric experience. Endocrine. 2025 Jun;88(3):820-825.doi: 10.1007/s12020-025-04202-1. Epub 2025 Mar 13. **(nieadekwatny rodzaj badania)**.

120. Bertherat J. et al. Pasireotide as a long-term treatment for patients with cushing disease: 24-month safety results from a randomized phase III study. Endocrine Abstracts (2012) 29 P1405 **(doniesienie konferencyjne)**.

121. Boscaro M. et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): A multicenter, phase II trial. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jan;94(1):115-22. doi: 10.1210/jc.2008-1008. Epub 2008 Oct 28. **(nieadekwatny rodzaj badania)**.

122. Daniel E. et al. prospective longitudinal study of Pasireotide in Nelson's syndrome. Pituitar. 2018 Jun;21(3):247-255. doi: 10.1007/s11102-017-0853-3. **(nieadekwatna populacja)**.

123. Działach L. et al. Real-World Experience with Pasireotide-LAR in Cushing's Disease: Single-Center 12-Month Observational Study. Clin Mem. 2025 Apr 18;14(8):2794.doi: 10.3390/jcm14082794. **(nieadekwatny rodzaj badania)**.

124. Sahin S. et al. Pasireotide treatment in Cushing's disease: A single tertiary center's experience. Turk J Med Sci. 2022 Apr;52(2):467-476. doi: 10.55730/1300-0144.5335. Epub 2022 Apr 14. **(nieadekwatny rodzaj badania)**.

13. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego – schemat PICOS 19

Tabela 2. Charakterystyka badania odnalezionego w rejestrze badań klinicznych (data wyszukiwania: 13.08.2026 r.) 23

Tabela 3. Wyniki przeglądu badań wtórnych (*Galendi 2021, Hickey 2025*) 28

Tabela 4. Skuteczność kliniczna metyraponu w 12., 24. oraz 36. tygodniu leczenia (PROMPT) 35

Tabela 5. Bezpieczeństwo metyraponu (PROMPT) 43

Tabela 6. Przerwanie leczenia: ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych (PROMPT) 45

Tabela 7. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego: metyrapon vs osilodrostat 48

Tabela 8. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej dla porównania metyraponu z osilodrostatem 53

Tabela 9. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa dla porównania metyraponu z osilodrostatem 56

Tabela 10. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego: metyrapon vs pasyreotyd 61

Tabela 11. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej dla porównania metyraponu z pasyreotydem 66

Tabela 12. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa dla porównania metyraponu z pasyreotydem 68

Tabela 13. Charakterystyka badania *Verhelst 1991* [47] 72

Tabela 14. Charakterystyka badania *Daniel 2015* [48] 75

Tabela 15. Charakterystyka badania *Ceccato 2018* [49] 78

Tabela 16. Badanie *Detomas 2022* [50] 80

Tabela 17. Badanie *Detomas 2024* [51] 84

Tabela 18. Zestawienie działań niepożądanych produktu leczniczego Metopirone na podstawie ChPL 88

Tabela 19. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych (ang. *potential side effects*) podczas stosowania metyraponu na podstawie bazy VigiAccess [57] – data dostępu: 16.03.2026 r. 89

Tabela 20. Porównanie ciężkich następstw zdarzeń niepożądanych dotyczących osilodrostatu i metyraponu w bazie FAERS 91

Tabela 21. Wartości ROR dla osilodrostatu i metyraponu w wybranych klasach SOC 91

Tabela 22. Porównanie czasu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem osilodrostatu i metyraponu 92

Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: *MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)* i *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)* przez Ovid 110

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych 110

Tabela 25. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazach: *MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)* i przez Ovid – osilodrostat 111

Tabela 26. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazach: *MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)* i przez Ovid – pasyreotyd 111

Tabela 27. Charakterystyka badania PROMPT (*Nieman 2025*) 116

Tabela 28. Charakterystyka badania LINC 3 123
Tabela 29. Charakterystyka badania LINC 4 128
Tabela 30. Charakterystyka badania G2304 131
Tabela 31. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2 136
Tabela 32. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie LINC 3 (Pivonello 2020) 140
Tabela 33. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie LINC 4 (Gadelha 2022) 142
Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie G2304 (Lacroix 2018) 146
Tabela 35. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE 149
Tabela 36. Ocena badania PROMPT w skali NICE 150
Tabela 37. Ocena badania Verhelst 1991 w skali NICE 150
Tabela 38. Ocena badania Daniel 2015 w skali NICE 150
Tabela 39. Ocena badania Ceccato 2018 w skali NICE 151
Tabela 4041. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych 151
Tabela 42. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kliniczno-kontrolnych 152
Tabela 43. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Detomas 2022 [41] 153
Tabela 44. Ocena jakości przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR 2 155
Tabela 45. Interpretacja oceny wiarygodności przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2 158
Tabela 46. Ocena jakości przeglądów systematycznych w analizie wg skali AMSTAR 2 (krytyczne domeny zostały pogrubione) 159

Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA opisujący wyniki aktualizacji wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – oceniana interwencja (metyrapon) 113
Rysunek 2. Diagram PRISMA opisujący wyniki aktualizacji wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora (osilodrostat) 114
Rysunek 3. Diagram PRISMA opisujący wyniki aktualizacji wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora (pasyreotyd) 115

Spis wykresów

Wykres 1. Średni dobowy profil stężenia kortyzolu w ślinie w kolejnych wizytach podczas badania [28] 15
Wykres 2. Schemat badania PROMPT [28] 33
Wykres 3. Zmiana wartości mUFC od wartości wyjściowej do 12. tygodnia leczenia metyraponem (PROMPT) 38
Wykres 4. Średnia zmiana stężenia wolnego kortyzolu w moczu (mUFC) względem wartości wyjściowej w fazie titracji (do 12. tygodnia) oraz w fazie przedłużonej (do 36. tygodnia) (PROMPT) 39
Wykres 5. Rozkład uczestników według nasilenia hiperkortyzolizmu w punkcie wyjściowym oraz w 12. tygodniu* (PROMPT) 40

Wykres 6. Średni dzienny profil stężenia kortyzolu w ślinie w trakcie badania (PROMPT) 41

Wykres 7. Zmiana (a) jakości życia związanej z zespołem Cushinga (CSQoL) oraz (b) średnich standaryzowanych łącznych wyników jakości życia w chorobie Cushinga (*Tuebingen Cushing's Disease Quality of Life*) podczas trwania badania (PROMPT) 42

14. Załączniki

14.1. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych

14.1.1. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych dla ocenianej interwencji

Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: *MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)* i *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)* przez Ovid

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników			
		MEDLINE	Embase	CCTR	CDSR
1.	metyrapone/	3424	5721	99	0
2.	(Metyrapone or Methbipyranone or Methopyrapone or Metopirone or Metopiron or "Métopirone" or "SU 4885" or "SU-4885" or "54-36-4").af.	4827	6381	162	8
3.	1 or 2	4827	6381	162	8
4.	Cushing syndrome/ or Cushing disease/ or Pituitary ACTH Hypersecretion/ or ACTH secreting adenoma/ or ACTH-Secreting Pituitary Adenoma/ or ACTH Syndrome, Ectopic/ or ectopic corticotropin production/	16004	27459	182	0
5.	("Cushing Syndrome" or "Syndrome, Cushing" or "Cushing's Syndrome" or "Syndrome, Cushing's" or Hypercortisolism or ("Pituitary ACTH Hypersecretion" or "ACTH-Secreting Pituitary Adenoma" or "ectopic ACTH syndrome")).af.	20747	26236	614	60
6.	4 or 5	20931	33154	614	60
7.	**3 and 6**	**762**	**1837**	**14**	**1**

Data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2026 r.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	metyrapone OR Metopirone OR SU 4885	27
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/		12

Data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2026 r.

14.1.2. Strategia wyszukiwania dla komparatorów

Tabela 25. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazach: *MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)* i przez Ovid – osilodrostat

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników		
		MEDLINE	Embase	CCTR
1.	osilodrostat/	0	520	0
2.	(Osilodrostat or "(+)-Osilodrostat" or "benzonitrile, 4-[(5R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl]-3-fluoro- OR 4-((5R)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-fluoro-benzonitrile" or LCI699 or Isturisa).af.	210	545	53
3.	1 or 2	210	545	53
4.	Cushing syndrome/ or Cushing disease/ or Pituitary ACTH Hypersecretion/ or ACTH secreting adenoma/ or ACTH-Secreting Pituitary Adenoma/ or ACTH Syndrome, Ectopic/ or ectopic corticotropin production/	16004	27459	182
5.	("Cushing Syndrome" or "Syndrome, Cushing" or "Cushing's Syndrome" or "Syndrome, Cushing's" or Hypercortisolism or ("Pituitary ACTH Hypersecretion" or "ACTH-Secreting Pituitary Adenoma" or "ectopic ACTH syndrome")).af.	20747	26236	614
6.	4 or 5	20931	33154	614
7.	**3 and 6**	**156**	**400**	**25**

Data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2026 r.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazach: *MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)* i przez Ovid – pasyreotyd

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników		
		MEDLINE	Embase	CCTR
1.	pasireotide/	0	2507	0
2.	(pasireotide or "cyclo((4R)-4-(2-aminoethylcarbamoyloxy)-L-prolyl-L-phenylglycyl-d-tryptophyl-L-lysyl-4-o-benzyl-L-tyrosyl-L-phenylalanyl-)" or SOM-230 or SOM230 or "SOM 230" or Signifor).af.	886	2682	220
3.	1 or 2	886	2682	220
4.	Cushing syndrome/ or Cushing disease/ or Pituitary ACTH Hypersecretion/ or ACTH secreting adenoma/ or ACTH-Secreting Pituitary Adenoma/ or ACTH Syndrome, Ectopic/ or ectopic corticotropin production/	16004	27459	182
5.	("Cushing Syndrome" or "Syndrome, Cushing" or "Cushing's Syndrome" or "Syndrome, Cushing's" or Hypercortisolism or ("Pituitary ACTH Hypersecretion" or "ACTH-Secreting Pituitary Adenoma" or "ectopic ACTH syndrome")).af.	20747	26236	614

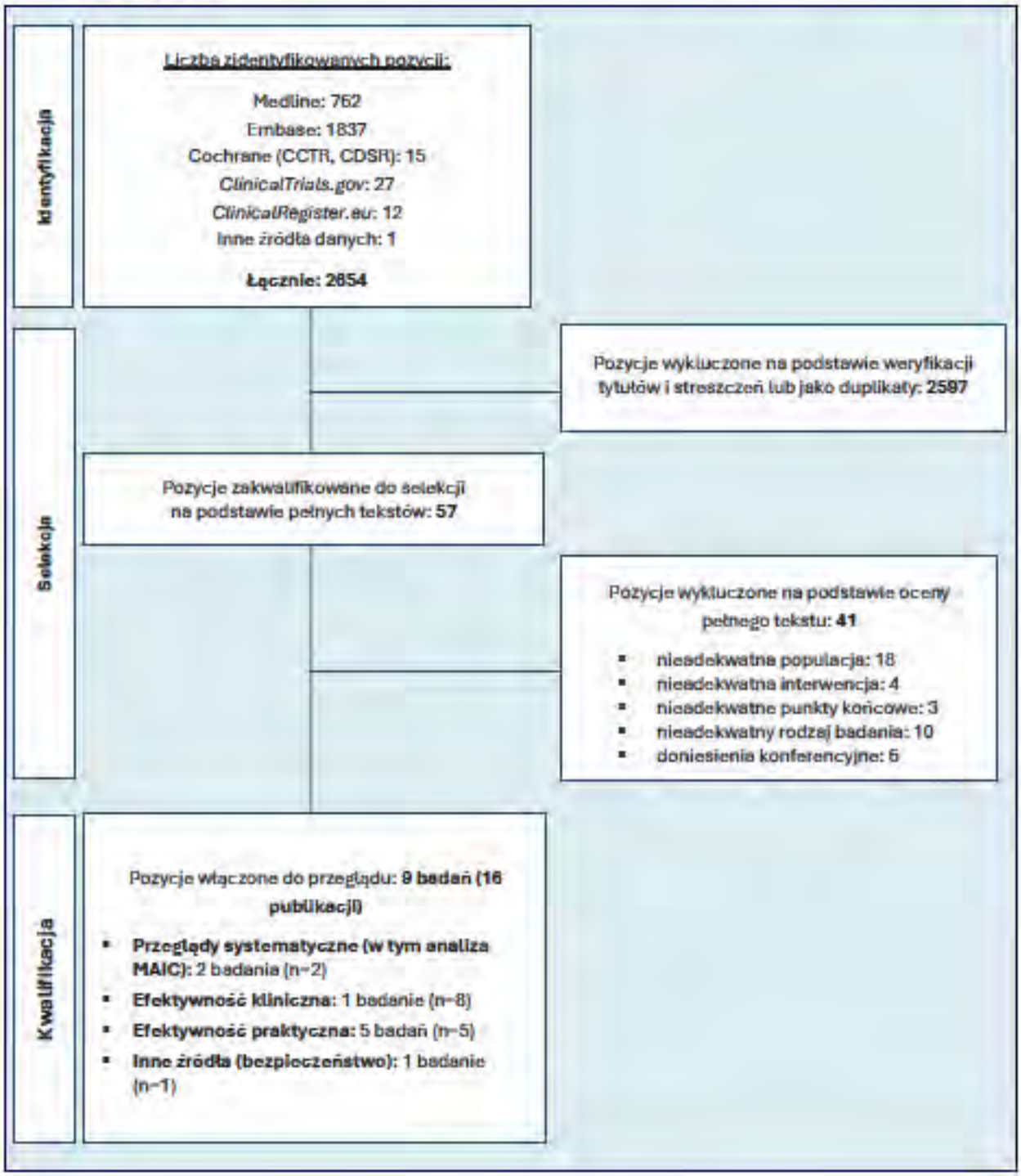
Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników		
		MEDLINE	Embase	CCTR
6.	4 or 5	20931	33154	514
7.	3 and 6	209	768	34

Data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2026 r.

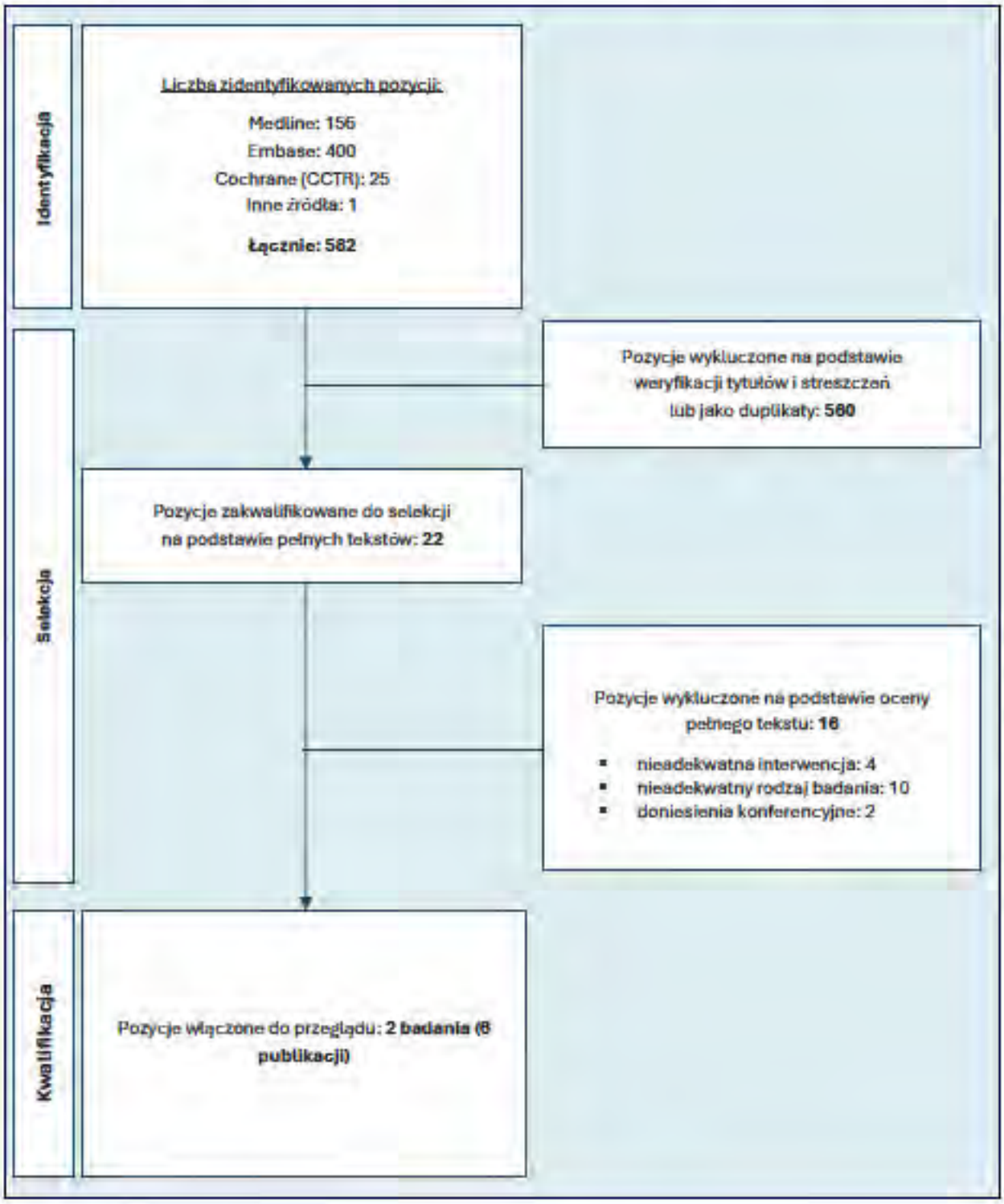
14.1.3. Diagram wyszukiwania wg PRISMA

Wyniki przeglądu badań przeprowadzonego zgodnie z zdefiniowaną strategią wyszukiwania przedstawiono na poniższym diagramie PRISMA.

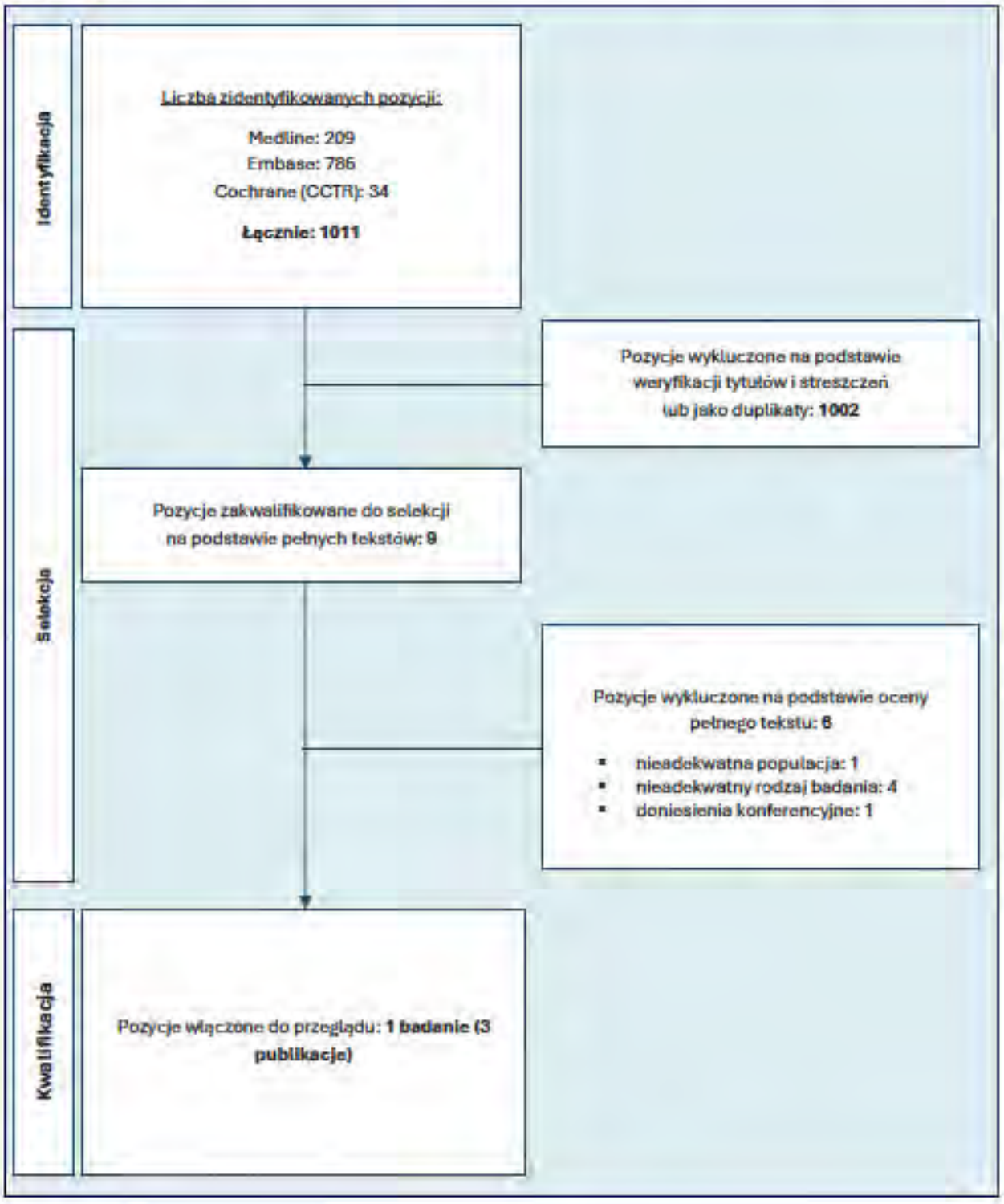
Rysunek 1. Diagram PRISMA opisujący wyniki aktualizacji wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – oceniana interwencja (metyrapon)



Rysunek 2. Diagram PRISMA opisujący wyniki aktualizacji wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora (osilodrostat)



Rysunek 3. Diagram PRISMA opisujący wyniki aktualizacji wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora (pasyreotyd)



14.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

14.2.1. Charakterystyka badań dla ocenianej interwencji

Tabela 27. Charakterystyka badania PROMPT (*Nieman 2025*)

Badanie PROMPT	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IID
Ocena wg skali NICE	7/8
Liczba ośrodków	21 ośrodków w 8 krajach
Metodyka	
Typ badania	Prospektywne, jednoramienne, otwarte (*open-label*), wieloośrodkowe, międzynarodowe
Wielkość próby	Planowana wielkość próby, wynosząca 55 uczestników, została określona na podstawie założonej precyzji oszacowania ±12,5% względem wcześniej opublikowanego odsetka skutecznej redukcji stężenia kortyzolu w surowicy indukowanej podaniem metyraponu (70%).
Analiza ITT	Ocena skuteczności: analiza ITT nie została zachowana. Ocena skuteczności została przeprowadzona dla populacji obejmującej uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę metyraponu oraz mieli wykonany co najmniej jeden kolejny pomiar wydalania wolnego kortyzolu z moczem (UFC). W przypadku dwóch uczestników, którzy przerwali udział w badaniu, zastosowano metodę imputacji brakujących danych LOCF (ang. *last observation carried forward*), przenosząc ostatni dostępny pomiar (odpowiednio w dniach 56 i 60). Ocena bezpieczeństwa: analiza ITT została zachowana. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji obejmującej wszystkich uczestników, którzy otrzymali metyrapon i u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa.
Oceniane punkty końcowe	**Skuteczność kliniczna:** • Normalizacja średniego dobowego wydalania wolnego kortyzolu w moczu (ang. mean 24-hour urinary free cortisol, mUFC) w 12. tygodniu; • Normalizacja mUFC w 24. i 35. tygodniu; • Zmiana mUFC względem wartości wyjściowej; • Odpowiedź na leczenie; • Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; • Czas do uzyskania eukortyzolemii; • Zmiana nasilenia hiperkortyzolemii (wg mUFC); • Średni dzienny profil stężenia kortyzolu w ślinie; • Odsetek uczestników z prawidłowym stężeniem nocnego kortyzolu w ślinie (LNSC); • Częstość nieprawidłowych dobowych wahań kortyzolu; • Zgodność między LNSC a mUFC; • Zmiana stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ang. ACTH); • Parametry sercowo-naczyniowe i metaboliczne związane z zespołem Cushinga (glukoza i insulina w osoczu na czczo, hemoglobina glikowana, cholesterol całkowity, lipoproteiny o wysokiej i niskiej gęstości, triglicerydy, masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI), oraz obwód talii);

Badanie PROMPT	
	• Objawy przedmiotowe zespołu Cushinga; • Ocena jakości życia (QoL). **Bezpieczeństwo:** • Zdarzenia niepożądane ogółem (ang. adverse events); • Zdarzenia niepożądane związane z lekiem (ang. drug-related adverse events); • Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (ang. serious AEs); • Zgony; • Zdarzenia niepożądane o łagodnym umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu; • Przerwanie leczenia ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; • Najczęstsze zdarzenia niepożądane (≥10% uczestników), niezależnie od związku z metyraponem; • Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia; • Parametry związane z androgenizacją: stężenie testosteronu u kobiet > GGN; • Hirsutyzm u kobiet.
Utrata pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania. Dane dotyczące utraty pacjentów (N=50) • **Do 12. tygodnia:** o ogółem: 3/50 (6%) o z powodu AEs/SAEs: 3/50 (6%) • **Skumulowanie do 24. tygodnia:** o ogółem: 10/50 (20%) o z powodu AEs/SAEs: 4/50 (8%) • **Skumulowanie do 36. tygodnia:** o ogółem: 15/50 (30%) o z powodu AE/SAE: 8/50 (16%)
Okres obserwacji	12 tygodni, z możliwością przedłużenia do 36 tygodni u pacjentów kontynuujących terapię
Źródła finansowania	Esteve (wcześniej HRA Pharma Rare Diseases)
Publikacje do badania, inne źródła	• Publikacja pełnotekstowa: *Nieman 2025* [28] • Materiały konferencyjne: Nieman *2021a* [29], *Nieman 2021b* [30], *Nieman 2020* [31], *Nieman 2018* [] • Dane w rejestrach badań klinicznych ClinicalTrials.gov: NCT02297945 [33] oraz clinicaltrialsregister.eu [34] wraz ze streszczeniem CSR [35]
Identyfikatory badania	NCT02297945, 2014-000162-22
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	• Mężczyźni i kobiety w wieku ≥18 lat; • Pacjenci z endogennym zespołem Cushinga, u których spełniono następujące warunki: o nowo rozpoznana choroba Cushinga, u pacjentów niekwalifikujących się do wczesnego leczenia operacyjnego lub u których odroczenie operacji było pożądane; lub o nawracająca lub utrzymująca się choroba Cushinga po operacji przysadki; lub o ektopowy zespół ACTH, w tym przypadki utajone, po niepowodzeniu leczenia operacyjnego, lub przypadki nieoperacyjne bądź z przerzutami; lub

Badanie PROMPT	
	○ zespół Cushinga o podłożu nadnerczowym, u pacjentów niekwalifikujących się do wczesnej operacji lub u których odroczenie operacji było pożądane; • U pacjentów wcześniej otrzymujących leczenie farmakologiczne wymagano następujących okresów *wash-out*, zależnie od stosowanych leków: ○ inhibitory steroidogenezy, z wyłączeniem mitotanu (np. ketokonazol): 1 tydzień; ○ agoniści dopaminy (np. bromokryptyna, kabergolina): 4 tygodnie; ○ pasyreotyd podskórny: 1 tydzień; ○ pasyreotyd o przedłużonym uwalnianiu (podawany raz w miesiącu): 12 tygodni; ○ mifepriston: 4 tygodnie; • Wolny kortyzol w moczu (UFC) ≥1,5-krotność górnej granicy normy (GGN) w trzech kolejnych 24-godzinnych zbiórkach moczu (po zakończeniu wymaganego okresu *wash-out*, jeśli dotyczy, lub u pacjentów nieleczonych), pod warunkiem potwierdzenia rozpoznania zespołu Cushinga. Zbiórki moczu do oznaczenia UFC wykonywano w okresie do 5 tygodni przed wizytą bazową; • Pacjentki mogły zostać włączone do badania, jeśli nie były narażone na ryzyko zajścia w ciążę (tzn. były wysterylizowane, po menopauzie, nieaktywne seksualnie lub stosowały skuteczne metody antykoncepcji przez cały okres badania); • Pacjenci byli zdolni oraz wyrazili dobrowolną, pisemną zgodę na udział w badaniu; • Pacjenci zobowiązali się do przestrzegania wszystkich wymagań protokołu badania oraz uczestnictwa we wszystkich zaplanowanych wizytach.
Kryteria wyłączenia	• Pseudozespół Cushinga; • Okresowy (cykliczny) zespół Cushinga, definiowany jako co najmniej jeden prawidłowy wynik UFC spośród co najmniej trzech 24-godzinnych zbiórek moczu wykonanych w ciągu ostatnich 2 miesięcy; • Zaawansowany rak kory nadnerczy lub ektopowe wydzielanie ACTH (EAS, ang. *ectopic ACTH secretion*) wtórne do raka drobnokomórkowego płuca; • Oczekiwana długość życia <3 miesięcy; • Planowany zabieg operacyjny przysadki lub nadnerczy, radioterapia przysadki, zabieg usunięcia guza ektopowego wydzielającego ACTH lub obustronna adrenalektomia przed wizytą w 12. tygodniu; • Radioterapia przysadki w ciągu ostatnich 5 lat (dotyczy pacjentów z chorobą Cushinga); • Powiększony gruczolak przysadki (>1 cm średnicy pionowej oraz <2 mm od skrzyżowania wzrokowego) lub cechy ucisku na skrzyżowanie wzrokowe w badaniu MRI przysadki (u pacjentów z chorobą Cushinga); • Ciężkie, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (>180/110 mmHg) pomimo leczenia hipotensyjnego (u pacjentów spełniających inne kryteria dopuszczano dostosowanie farmakoterapii w celu osiągnięcia kontroli ciśnienia);

Badanie PROMPT		
		• Ciężka hipokaliemia (<2,5 mmol/l) pomimo zastosowanych działań korygujących; • Liczba leukocytów <3 × 10^9/l; stężenie hemoglobiny <10 g/dl; liczba płytek krwi <100 × 10^9/l; • Jakikolwiek inny ciężki, ostry lub przewlekły stan chorobowy, zaburzenie psychiatryczne lub nieprawidłowość laboratoryjna, które zdaniem badacza zwiększałyby ryzyko udziału w badaniu lub stosowania badanego leku, bądź czyniłyby pacjenta nieodpowiednim do włączenia; • Kobiety w ciąży, z dodatnim testem ciążowym na początku badania lub karmiące piersią; • Aktualne nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych; • Ostre lub przewlekłe ciężkie, niekontrolowane infekcje; • Stwierdzona nadwrażliwość na metyrapon lub którykolwiek z jego składników pomocniczych (glicerol, edetynian disodowy, wodorotlenek sodu, kwas fosforowy); • Stężenie mitotanu (Lysodren®) w osoczu >3 mg/l; • Udział w innym badaniu klinicznym lub stosowanie leczenia eksperymentalnego (lek, produkt biologiczny, urządzenie) w ciągu ostatnich 30 dni; • Stosowanie leków niedozwolonych: podczas badania należało unikać innych terapii stosowanych w zespole Cushinga (tj. inhibitorów steroidogenezy [np. ketokonazol], agonistów dopaminy [np. bromokryptyna, kabergolina], pasyreotydu, mifepristonu, mitotanu); w okresie zbiórek 24-godzinnych moczu na UFC pacjenci nie mogli stosować produktów zawierających glikokortykosteroidy, z wyjątkiem kremów steroidowych do stosowania miejscowego; ze względu na możliwość nasilenia toksyczności paracetamolu przez metyrapon, paracetamol należało stosować ostrożnie.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów[a]		
N		49
Mediana wieku (zakres), lata		47 (22; 73)
Średnia wieku (SD), lata		46,4 (13,3)
Wiek ≥ 65 lat, n (%)		6 (12,2)
Kobiety, n (%)		34 (69,9)
Mediana BMI (zakres), kg/m^2		27,7 (22,5; 55,4)
Rasa – biała, n (%)		49 (100,0)
Przyczyna zespołu Cushinga, n (%)	**Choroba Cushinga**	44 (89,8)
	Ektopowe wydzielanie ACTH*	4 (8,2)
	Obustronna przerost nadnerczy	1 (2,0)
Choroby towarzyszące, n (%)	**Nadciśnienie tętnicze**	34 (69,4)
	Dyslipidemia	20 (40,8)
	Osteoporoza	20 (40,8)

Badanie PROMPT		
	Cukrzyca	21 (42,9)
Czas trwania choroby i wcześniejsze leczenie	Mediana czasu od początku objawów, lata (zakres)	3,9 (0,3; 21,8)
	Wcześniejsze napromienianie przysadki (tylko choroba Cushinga), n/N (%)	5/44 (11,4)
	Wcześniejsza operacja przysadki (choroba Cushinga), n/N (%)	30/44 (68,2)
	Mediana czasu od operacji, lata (zakres)	1,41 (0,1; 20,9)
	Wcześniejsze leczenie farmakologiczne, n (%)	25 (51,0)
Wyjściowe parametry biochemiczne	Średni (SD) 24-godzinny UFC, nmol/24 h	1041,7 (1336,9)
	Mediana (zakres) mUFC**, nmol/24 h	570 (291; 8476)
Nasilenie hiperkortyzolemii, n (%)	Łagodna hiperkortyzolemia^	2 (4,1)
	Umiarkowana hiperkortyzolemia^^	31 (63,3)
	Ciężka hiperkortyzolemia^	16 (32,7)
Stężenia kortyzolu w ślinie	Mediana (zakres) dziennej krzywej ślinowej, nmol/L*	14,7 (3,2; 96,6)
	Mediana (zakres) późnowieczornego kortyzolu (23:00), nmol/L	12,4 (1,2; 64,7)
Charakterystyka interwencji		
Schemat leczenia		Początkowa dobowa dawka metyraponu (kapsułki Metopirone® 250 mg) wynosiła 750 mg u pacjentów z UFC ≤5-krotności GGN oraz 1500 mg u pacjentów z UFC >5-krotności GGN i była podzielona na 3 lub 4 dawki w ciągu dnia. W przypadku braku możliwości równomiernego podziału dawki, najwyższą dawkę przyjmowano przed snem. Modyfikacje dawkowania przeprowadzano w tygodniach 1–5, 8, 12 oraz 24, w zależności od skuteczności i tolerancji leczenia. Dostosowanie dawki przeprowadzano w tygodniach 1–5, 8, 12 oraz 24, na podstawie skuteczności leczenia i tolerancji terapii. Cele leczenia obejmowały normalizację dobowego wydalania wolnego kortyzolu (mUFC ≤165 nmol/24 h; na podstawie 2–3 pomiarów w tygodniu 12 oraz 1–2 pomiarów w tygodniu 24) oraz/lub uzyskanie stężenia kortyzolu w surowicy przed podaniem dawki w zakresie 193–330 nmol/L, bez cech niewydolności nadnerczy. Zakres docelowy stężenia kortyzolu w surowicy ustalono przy założeniu, że poranne stężenie odzwierciedla średnią wartość dobową u pacjentów z zespołem Cushinga, ze względu na zmniejszoną zmienność dobową. Zakres ten dobrano tak, aby mieścił się w granicach normy i minimalizował ryzyko niewydolności nadnerczy, uwzględniając, że oznaczenia LC-MS/MS wykazują niższe wartości niż immunoanalizy.

Badanie PROMPT		
	Pacjentów z wartościami poniżej zakresu docelowego lub cechami niewydolności nadnerczy uznawano za nadmiernie leczonych: przy wyjściowym dobowym wydalaniu wolnego kortyzolu <5× GGN dawkę zmniejszano o 250–500 mg, a przy wyższych wartościach — o 500–1000 mg lub czasowo wstrzymywano leczenie. Z kolei u pacjentów z wartościami przekraczającymi próg docelowy dawkę zwiększano (maksymalnie do 6000 mg/dobę), stosując te same wielkości modyfikacji. Dopuszczano również modyfikacje dawkowania poza zaplanowanym harmonogramem wizyt. 	
Przerwanie udziału w badaniu	Przed 12. tygodniem leczenia metyraponem udział w badaniu przerwało trzech pacjentów, w tym dwóch z ektopowym zespołem Cushinga oraz jeden z chorobą Cushinga. U jednej pacjentki z ektopowym zespołem Cushinga (73 lata) w 2. dniu leczenia wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane (zapalenie płuc oraz wstrząs septyczny). Drugi pacjent z ektopowym zespołem Cushinga (52 lata) uzyskał ≥50% redukcję średniego dobowego wydalania wolnego kortyzolu z moczem (mUFC) w 2. tygodniu badania, jednak decyzją lekarza został zakwalifikowany do obustronnej adrenalektomii, a przerwanie udziału w badaniu zaklasyfikowano jako zdarzenie niepożądane. Pacjent z chorobą Cushinga (67 lat), który również wykazał ≥50% redukcję mUFC w odpowiedzi na leczenie metyraponem, przerwał udział w badaniu w 5. tygodniu z powodu planowanego wcześniej zabiegu operacyjnego przysadki mózgowej (zaklasyfikowanego jako ciężkie zdarzenie niepożądane). Wszystkie wymienione zdarzenia zostały przez badaczy uznane za niezwiązane z leczeniem metyraponem. Do fazy przedłużonej badania nie weszło sześciu pacjentów, wszyscy z chorobą Cushinga. Czterech z nich nie spełniło kryteriów kontynuacji leczenia (mUFC <2-krotności górnej granicy normy), jeden pacjent pomimo spełnienia kryteriów zdecydował się na zakończenie udziału w badaniu, natomiast jeden pacjent został poddany leczeniu chirurgicznemu. W okresie pomiędzy 12. a 24. tygodniem leczenia udział w badaniu przerwało kolejnych sześciu pacjentów z chorobą Cushinga, w tym trzech z powodu leczenia chirurgicznego (w jednym przypadku zaklasyfikowanego jako zdarzenie niepożądane) oraz trzech z powodu innych zdarzeń niepożądanych, z czego dwa miały charakter ciężkich zdarzeń niepożądanych.	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników**
Normalizacja średniego dobowego wydalania wolnego kortyzolu w moczu (ang. *mean 24-hour urinary free cortisol*, mUFC)	Pierwszorzędowym punktem końcowym była normalizacja średniego dobowego wydalania wolnego kortyzolu w moczu (mUFC ≤165 nmol/24 h, ≤GGN) w 12. tygodniu leczenia. Dodatkowo analizę tego punktu końcowego przeprowadzono w 24. i	n (%)

Badanie PROMPT		
	36. tygodniu leczenia (całkowita odpowiedź).	
Odpowiedź na leczenie ogółem	Odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie całkowitej odpowiedzi (mUFC ≤ GGN) lub częściowej odpowiedzi (mUFC > GGN, przy ≥50% redukcji względem wartości wyjściowej).	n (%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*)	Częściową odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zdefiniowano jako ≥50% redukcję średniego 24-godzinnego stężenia wolnego kortyzolu w moczu (mUFC) względem wartości wyjściowej, przy jednoczesnym utrzymywaniu się wartości powyżej górnej granicy normy (GGN).	n (%)
Brak odpowiedzi na leczenie	Brak odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako <50% redukcję średniego 24-godzinnego stężenia wolnego kortyzolu w moczu (mUFC) względem wartości wyjściowej.	n (%)
Zmiana wydalania wolnego kortyzolu z moczem (mUFC)	Ocena mediany wartości mUFC (nmol/24 h) oraz średniej zmiany od wartości wyjściowej w kolejnych punktach czasowych badania.	Mediana (zakres) w nmol/24 h; procentowa zmiana względem wartości wyjściowej; średnia zmiana (± SE) od wartości wyjściowej
Parametry kontroli rytmu dobowego kortyzolu oraz stężenia ACTH	Ocena profilu dziennego kortyzolu w ślinie, normalizacji LNSC, stosunku AM:PM oraz zmian ACTH.	Średni dzienny profil kortyzolu (nmol/L); n (%) z prawidłowym LNSC (23:00); stosunek AM:PM <1,92; średnie stężenie ACTH (pmol/L).
Parametry sercowo-naczyniowe oraz metaboliczne związane z zespołem Cushinga	W ramach parametrów sercowo-naczyniowych i metabolicznych analizowano glukozę i insulinę w osoczu na czczo, hemoglobinę glikowaną, cholesterol całkowity, lipoproteiny o wysokiej i niskiej gęstości, trójglicerydy, masę ciała, wskaźnik masy ciała (BMI), oraz obwód talii), ciśnienie skurczowe oraz rozkurczowe.	Średnia wartość w poszczególnych punktach czasowych badania (SD), procentowa zmiana względem wartości wyjściowych, n (%) pacjentów z > GGN wartości.
Kwestionariusz Cushing QoL	Kwestionariusz składający się z 12 pytań. Wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia.	Średnia liczba punktów, średnia zmiana
Kwestionariusz jakości życia Tuebingen CD-25 (QoL)	Jest to kwestionariusz samooceny składający się z 25 pytań. W skali Tuebingen CD-25 QoL niższy wynik oznacza lepszą	Średnia liczba punktów, średnia zmiana

Badanie PROMPT		
	jakość życia, natomiast wyższa punktacja wskazuje na większe obciążenie chorobą.	
Bezpieczeństwo	W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *adverse events*), zdarzenia niepożądane związane z lekiem (ang. *drug-related adverse events*), ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *serious* AEs), zgony, zdarzenia niepożądane o łagodnym umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu przerwanie leczenia ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych, najczęstsze zdarzenia niepożądane (≥10% uczestników), niezależnie od związku z metyraponem, zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia, parametry związane z androgenizacją: stężenie testosteronu u kobiet > GGN, hirsutyzm u kobiet. Zdarzenia niepożądane kodowano zgodnie z MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) v18.1, a ich nasilenie klasyfikowano jako łagodne, umiarkowane lub poważne.	n (%), liczba zdarzeń

*Charakterystyka demograficzna i wyjściowa populacji mITT (ang. *modified intent-to-treat population*); *Przyczyna niezniana u wszystkich 4 pacjentów; nie stwierdzono nowotworu; **mUFC – średnia z 3 zbiórek; górna granica normy = 165 nmol/24 h; *mUFC > 1,5–2,0 × GGN (291–330 nmol/24 h); ^^mUFC > 2,0–5,0 × GGN (330–825 nmol/24 h); ^mUFC > 5 × GGN (825–8476 nmol/24 h); #Zakresy prawidłowe: 08:00–09:00: 5,0–46,0 nmol/L, 23:00–00:00: < 2,6 nmol/L

14.2.2. Charakterystyka badań po stronie komparatorów

Tabela 28. Charakterystyka badania LINC 3

Badanie LINC 3	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali *Cochrane* (*RoB-2*)	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (66 ośrodków w 19 krajach)
Metodyka	
Typ badania	Prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie (*open-label*), które obejmowało fazę randomizowaną, podwójnie zaślepioną (*double-blind*) typu *withdrawal* po 24-tygodniowym, otwartym, jednoramiennym okresie leczenia.
Opis randomizacji	W fazie podwójnie zaślepionej, randomizowanego wycofania rozpoczynającej się w 26. tygodniu, pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji byli losowo przydzielani (1:1) przy użyciu systemu *Interactive Response Technology* (IRT) do kontynuacji osilodrostatu w tej samej dawce terapeutycznej lub do otrzymywania dopasowanego placebo. Randomizacja była stratyfikowana według dawki osilodrostatu w 24. tygodniu (≤5 mg lub >5 mg 2× dziennie) oraz historii radioterapii przysadki (tak/nie). Pacjenci byli poddawani randomizacji dopiero po potwierdzeniu przez prowadzącego badanie, że spełniają wszystkie kryteria. System IRT automatycznie przypisywał numer randomizacji i unikalny numer leku, zapewniając pełne zaślepienie, a tożsamość leczenia była ukryta dzięki identycznemu opakowaniu, etykietom, wyglądowi, zapachowi tabletek oraz harmonogramowi podawania.

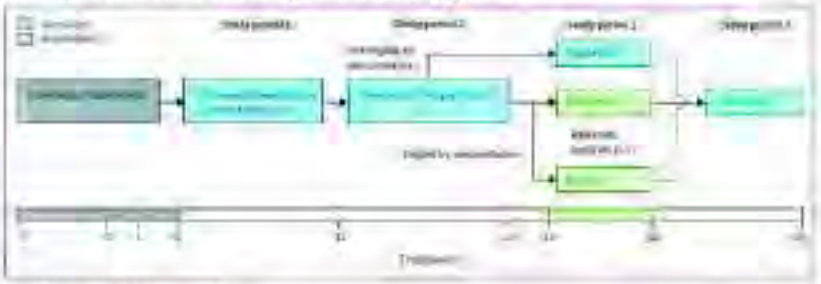
Badanie LINC 3	
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie: pacjenci oraz badacz pozostawali w zaślepieniu od momentu randomizacji (tydzień 26) do zablokowania bazy danych. Osoby przeprowadzające oceny wyników badania (z wyjątkiem personelu zarządzającego zaopatrzeniem w leki) pozostawali w zaślepieniu od momentu randomizacji (tydzień 26) do zablokowania bazy danych. Członkowie Wydziału ds. Zarządzania Podażą Leków Wnioskodawcy nie zostali poddani zaślepieniu w celu przygotowania zapasów badanego leku. Odślepienie było dozwolone tylko w nagłych przypadkach.
Hipoteza badawcza	*Superiority*
Wielkość próby	Obliczenie wielkości próby oparto na pierwszorzędowym punkcie końcowym. Aby wykryć klinicznie istotną różnicę wynoszącą 40% w odsetku pełnej odpowiedzi (średnie stężenie UFC w 24-godzinnym moczu ≤ górnej granicy normy) pomiędzy 70% pacjentów w grupie osilodrostatu a 30% pacjentów w grupie placebo, wymagana była wielkość próby wynosząca 33 uczestników w każdej grupie, w oparciu o dwustronny test Cochran–Mantel–Haenszel przy poziomie istotności 0,05 i mocy statystycznej 87%. Zakładając, że 50% lub więcej uczestników, którzy zostali włączeni do badania, będzie kwalifikowało się do losowego przydziału do leczenia w fazie randomizowanego wycofania, konieczne było włączenie 132 uczestników.
Oceniane punkty końcowe	**Skuteczność kliniczna (wybrane):** • Porównanie wskaźnika całkowitej odpowiedzi na koniec 8-tygodniowego okresu wycofania z randomizacji (tydzień 34) między pacjentami przydzielonymi losowo do kontynuacji aktywnego leczenia i pacjentami przyjmującymi placebo (pierwszorzędowy punkt końcowy); • Odsetek pacjentów z mUFC ≤GGN w tygodniu 24 bez zwiększania dawki po 12. tygodniu (całkowita odpowiedź); • Odsetek całkowitej odpowiedzi oraz częściowej odpowiedzi (średnie 24-godzinne UFC >GGN, ale z redukcją ≥50% w porównaniu z wartością wyjściową) w tygodniach 12., 24. i 48. oraz w ostatniej dostępnej ocenie; • Zmiana względem wartości wyjściowej średniego 24-godzinnego stężenia UFC; • Parametry związane z układem sercowo-naczyniowym; • Profil lipidowy na czczo, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji siedzącej, masa ciała, BMI oraz obwód talii; • Wyniki zgłaszane przez pacjentów. **Bezpieczeństwo (wybrane):** • Ciężkie zdarzenia niepożądane; • Zdarzenia niepożądane; • Przerwanie leczenia ogółem; • Poszczególne zdarzenia niepożądane.
Analiza ITT	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę osilodrostatu (populacja FAS, kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) lub zostali zrandomizowani do leczenia (populacja randomised analysis set, pierwszorzędowy punkt końcowy), natomiast bezpieczeństwo oceniano u wszystkich włączonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę osilodrostatu i mieli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa po punkcie wyjściowym.
Utrata pacjentów z badania	Etap 1: Tygodnie 0–12 (dobór dawki; N=137) • Łącznie przerwało: 7/137 (5,1%) — w tym: o Zdarzenie niepożądane (AEs): 4/137 (2,9%). Przyczyny: wysypka (n=1), zaburzenia widzenia (n=1), ból głowy + porażenie nerwu czaszkowego + łagodny guz przysadki (n=1), AE nieokreślone (n=1). o Wycofanie zgody: 2/137 (1,5%). o Decyzja pacjenta/opiekuna: 1/137 (0,7%).

Badanie LINC 3	
	130 pacjentów ukończyło 12 tygodniowy okres leczenia. Etap 2: Tygodnie 13–26 (utrzymanie dawki; n=137 kontynuujących od początku) • Łącznie przerwało: 12/137 (8,8%) — w tym: o Zdarzenia niepożądane (AEs): 8/137 (5,8%). Przyczyny: niewydolność nadnerczy (n=2), hipokaliemia + niewydolność nadnerczy (n=1), ból kończyny + zmęczenie (n=1), wzrost ciśnienia tętniczego (n=1), astenia (n=1), łagodny guz przysadki (n=1), złośliwy guz przysadki (n=1). o Wycofanie zgody: 2/137 (1,5%). o Decyzja lekarza: 2/137 (1,5%). Do tyg. 26 weszło: 118/137 pacjentów. Etap 3: Randomizowana faza odstawienia (tyg. 26–34; n=71) Ramię osilodrostat (n=36) • Przerwania w fazie randomizowanej: 0/36 (0,0%). • Udział zakończony do tyg. 48: 36/36 (100%). Ramię placebo (n=35) • Przerwania w fazie randomizowanej: 1/35 (2,9%) — AE: niedobór glikokortykoidów (wymagał przerwy; pacjent następnie przerwał z powodu hiponatremii). • Po zakończeniu fazy randomizowanej dodatkowe 1/35 (2,9%) przerwanie z powodu AE (hiponatremia). • Udział zakończony do tyg. 48: 33/35 (94,3%). 1 pacjent w grupie placebo spełnił kryteria randomizacji, ale nie otrzymał przydzielonego leczenia z powodu AE (niedobór glikokortykoidów) i ostatecznie odstąpił od udziału w badaniu (hiponatremia). Etap 3 – pacjenci niezrandomizowani (nie spełnili kryteriów włączenia do fazy *withdrawal*; n=46) • Łącznie przerwało: 3/46 (6,5%) — w tym: o AE: guz przysadki (n=1; 2,2%). o Decyzja lekarza: 1/46 (2,2%). o Decyzja pacjenta/opiekuna: 1/46 (2,2%). Udział zakończony do tyg. 48: 44/46 (95,7%). Podsumowanie „utraconych" z powodu AE (perspektywa fazy podstawowej nadania (ang. *core phase*), tyg. 0–48) • Razem AE-powiązane przerwania w rdzeniu: 4 (tyg. 0–12) + 8 (tyg. 13–26) + 1 (placebo, faza rand.) + 1 (placebo, po fazie rand.) + 1 (niezrandomizowani) = 15/137 (10,9%). W całym okresie obserwacji do daty odcięcia danych (obejmującej również przedłużenie po tyg. 48) łącznie 18/137 (13%) pacjentów przerwało z powodu AEs; najczęstsze przyczyny: niewydolność nadnerczy 4/137 (3%) oraz guz przysadki 4/137 (3%).
Źródła finansowania	Novartis Pharma AG
Publikacje do badania	*Pivonello 2020* [36], *Fleseriu 2022* [37], *Pivonello 2024* [38]
Identyfikatory badania	NCT02180217, C2301
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	• Dorośli pacjenci w wieku 18-75 lat; • Potwierdzona utrzymująca się lub nawrotowa choroba Cushinga po leczeniu operacyjnym przysadki i/lub radioterapii lub brak wcześniejszego leczenia chirurgicznego/radioterapii u pacjentów, którzy: o odmówili leczenia chirurgicznego lub o nie zostali zakwalifikowani do zabiegu operacyjnego;

Badanie LINC 3	
	• Potwierdzona aktywna choroba Cushinga w badaniach przesiewowych, definiowana jako: o średnia z 2–3 oznaczeń dobowego wolnego kortyzolu w moczu (24-h UFC) >1,5 × górnej granicy normy (GGN) oraz o poranne stężenie ACTH w osoczu powyżej dolnej granicy normy (GGN); • Potwierdzone pochodzenie przysadkowe nadmiaru ACTH, spełniające co najmniej jedno z poniższych kryteriów: o guz przysadki o średnicy>6 mm w badaniu MRI; o gradient stężenia ACTH zatoka skalista dolna–obwodowo >2 przed stymulacją lub >3 po stymulacji (CRH lub desmopresyna); o potwierdzenie histopatologiczne i immunohistochemiczne guza przysadki wydzielającego ACTH u pacjentów po wcześniejszej operacji przysadki; • Pacjenci otrzymujący inne terapie farmakologiczne w leczeniu choroby Cushinga mogli zostać włączeni po okresie „washout" zgodnie z następującymi zasadami: 1 tydzień dla inhibitorów steroidogenezy (np. ketokonazol, metyrapon), 4 tygodnie dla agonistów dopaminy (np. kabergolina) lub agonistów receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów γ (PPAR-γ) (np. rozyglitazon, pioglitazon), 4 tygodnie dla mifepristonu, 1 tydzień dla krótko działającego pasyreotydu, 8 tygodni dla długo działającego pasyreotydu oraz 6 miesięcy dla mitotanu, po czym w razie potrzeby należało przeprowadzić ponowną kwalifikację.
Kryteria wyłączenia	• Stereotaktyczna radiochirurgia w ciągu ostatnich 2 lat; • Konwencjonalną radioterapia w ciągu ostatnich 3 lat; • Operacja przysadki w ciągu ostatnich 29 dni; • Stosowanie terapii zastępczej glikokortykosteroidami po zabiegu w ciągu ostatniego tygodnia lub pięciu okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres był dłuższy) przed badaniem przesiewowym; • Leczenie innymi badanymi lekami w ciągu ostatnich 30 dni lub pięciu okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres był dłuższy); • Historia nadwrażliwości na osilodrostat lub leki o podobnej strukturze chemicznej; • Obecność lub wysokie ryzyko ucisku skrzyżowania nerwów wzrokowych.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów (dla grupy osilodrostatu w fazie *withdrawal* oraz wszystkich pacjentów)

Cecha populacji, średnia n (%)		OSI (N=38)	Wszyscy pacjenci (N=137)
Wiek, lata	Mediana (IQR)	41,0 (37,5; 51,5)	40,0 (31,0; 49,0)
	Zakres	20,0; 69,0	19,0; 70,0
Płeć, n (%)	Kobiety	6 (17)	31 (23)
	Mężczyźni	30 (83)	106 (77)
Rasa, n (%)	Kaukaska	27 (75)	89 (65)
	Czarna	0	4 (3)
	Azjatycka	7 (19)	39 (28)
	Inna	2 (6)	5 (4)
Czas od rozpoznania choroby w miesiącach, mediana (IQR)		53,6 (25,9; 94,3)	47,2 (19,0; 88,3)
Przebyta operacja przysadki, n (%)		32 (89)	120 (88)
Wcześniejsze leczenie farmakologiczne choroby Cushinga, n (%)		26 (72)	102 (74)

Badanie LINC 3			
Wcześniejsza radioterapia przysadki, n (%)		5 (17)	22 (16)
Średni 24-godz. UFC, nmol/24 h	Średnia (SD)	890 (1276; 6,4 × GGN)	1006 (1590; 7,3 × GGN)
	Mediana (IQR)	457 (268–777; 3,3 × GGN)	476 (314–919; 3,4 × GGN)
Charakterystyka interwencji			
Schemat oraz okres leczenia		Osilodrostat doustnie z titracją dawki i randomizowanym wycofaniem placebo. Lek podawany doustnie w postaci tabletek. Mediana czasu leczenia osilodrostatem – od rozpoczęcia badania głównego do jego zakończenia – wynosiła 130 tygodni (zakres: 1–245 tygodni), a mediana średniej dawki dobowej wynosiła 7,4 mg (zakres: 0,8–46,5 mg). **Schemat leczenia:** • **Okres 1 (0–12 tyg.)**: otwarta faza – wszyscy pacjenci otrzymywali osilodrostat 2 mg 2× dziennie (BID); titracja dawki co 2 tygodnie (zakres 1–30 mg BID) w zależności od skuteczności i tolerancji. • **Okres 2 (13–24 tyg.)**: kontynuacja osilodrostatu w dawce terapeutycznej ustalonej w okresie 1; możliwe zwiększenie dawki przy ponownym wzroście UFC > GGN. • **Okres 3 (26–34 tyg.) – randomizowane wycofanie:** pacjenci z UFC ≤ GGN w 24. tygodniu, bez zwiększania dawki po 12. tygodniu, byli randomizowani (1:1, podwójnie zaślepione) do: o kontynuacji osilodrostatu w tej samej dawce, **lub** o **placebo** przez 8 tygodni. Redukcje lub przerwy w dawkowaniu były możliwe w razie objawów hipokortyzolizmu. • **Okres 4 (35–48 tyg.)**: wszyscy pacjenci wracali do otwartej fazy osilodrostatu. **Zasady modyfikacji dawki:** Dawka dostosowywana w oparciu o średnie 24-godzinne UFC i tolerancję; maksymalna dawka 30 mg BID. **Opcjonalne przedłużenie:** Możliwość udziału w otwartej fazie do ≥72 tygodni. 	
Sposób podania leków		Osilodrostat doustnie w postaci tabletek powlekanych, 2× dziennie (BID).	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy		**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników**
Odpowiedź na leczenie		Odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie całkowitej odpowiedzi (mUFC ≤ GGN, gdzie górna granica normy wynosi 138 nmol/24 h lub 50 µg/24 h) lub częściowej odpowiedzi (mUFC > GGN, przy ≥50% redukcji względem wartości wyjściowej).	n (%)

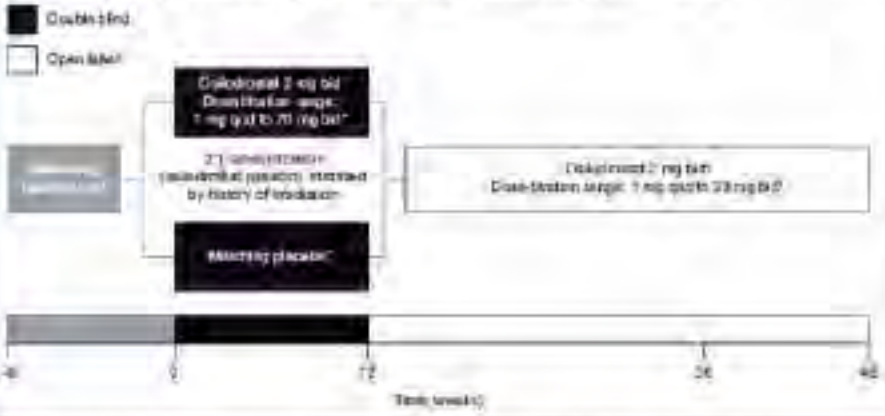
Badanie LINC 3		
Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*)	Całkowita odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie średniego 24-godzinnego wydalania wolnego kortyzolu (mUFC) ≤ górnej granicy normy (GGN wynoszącej 138 nmol/24 h lub 50 µg/24 h) bez zwiększania dawki w danym okresie oceny.	n (%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*)	Częściowa odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie średniego 24-godzinnego wydalania wolnego kortyzolu (mUFC) powyżej górnej granicy normy (GGN wynoszącej 138 nmol/24 h lub 50 µg/24 h), przy jednoczesnej redukcji wartości o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej.	n (%)
Bezpieczeństwo	W ramach analizy bezpieczeństwa analizowano m.in. zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia, poszczególne zdarzenia niepożądane. Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia były oceniane przez badaczy przez cały okres trwania badania, zgodnie z wymaganiami, poprzez monitorowanie działań niepożądanych według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), wersja 4.03, które zostały zakodowane przy użyciu terminologii *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).	n (%)

Tabela 29. Charakterystyka badania LINC 4

Badanie LINC 4	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali *Cochrane (RoB-2)*	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (40 ośrodków w 14 krajach)
Metodyka	
Typ badania	Badanie fazy III, wieloośrodkowe, obejmujące początkowy 12-tygodniowy okres randomizowany, podwójnie zaślepiony (*double-blind*), kontrolowany placebo (osilodrostat: placebo w stosunku 2:1), a następnie 36-tygodniowy okres leczenia otwartego (*open-label*)
Opis randomizacji	Pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 2:1) za pomocą technologii interaktywnej odpowiedzi (ang. *interactive-response technology*) do grupy otrzymującej osilodrostat w dawce 2 mg dwa razy dziennie lub do grupy otrzymującej placebo, z uwzględnieniem stratyfikacji według wcześniejszego napromieniania przysadki (tak/nie).
Zaślepienie	Pacjenci, badacze oraz sponsor badania byli zaślepieni względem przydziału do grup leczenia, a w okresie kontrolowanym placebo także względem wyników badań laboratoryjnych, które mogłyby ujawnić przydział do grupy. W tygodniach 1–12 niezależni endokrynolodzy nie byli zaślepieni i mieli dostęp do informacji o przydziale do leczenia oraz danych laboratoryjnych.
Hipoteza badawcza	*Superiority*
Wielkość próby	Aby wykryć klinicznie istotną różnicę wynoszącą 45% w odsetku pełnej odpowiedzi pomiędzy 60% pacjentów w ramieniu osilodrostatu a 15% pacjentów w ramieniu placebo, wymagana była wielkość próby wynosząca 63 pacjentów (n = 42 osilodrostat; n = 21 placebo), co zapewniało moc statystyczną na poziomie 91% w oparciu o jednostronny test dokładny Cochran–Mantel–Haenszel przy poziomie istotności 0,025. Z uwzględnieniem dodatkowych 10% na potencjalne rezygnacje, planowano całkowitą rekrutację około 69 pacjentów.
Oceniane punkty końcowe	**Skuteczność kliniczna (wybrane):** • Odsetek pacjentów zrandomizowanych, którzy osiągnęli mUFC ≤ górnej granicy normy (GGN) w 12. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy);

Badanie LINC 4	
	• Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli mUFC ≤ górnej granicy normy (GGN) w 36. tygodniu (obie grupy łącznie po 24 tygodniach leczenia w okresie otwartym); • Odsetek pacjentów z mUFC ≤ górnej granicy normy (GGN) lub > GGN, ale z redukcją ≥ 50% względem wartości wyjściowej w 12., 36. i 48. tygodniu; • Czas do pierwszej kontroli mUFC; • Zmiany mUFC w trakcie okresu podstawowego; • Zmiana względem wartości wyjściowej w poziomach kortyzolu w surowicy i ślinie; • Zmiana względem wartości wyjściowej do 12., 36. i 48. tygodnia w parametrach sercowo-naczyniowych i metabolicznych związanych z chorobą Cushinga; • Wyniki zgłaszane przez pacjentów. **Bezpieczeństwo (wybrane):** • Ciężkie zdarzenia niepożądane; • Zdarzenia niepożądane; • Przerwanie leczenia ogółem; • Poszczególne zdarzenia niepożądane.
Analiza ITT	Analiza ITT została zachowana w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa.
Utrata pacjentów z badania	Populacja randomizowana (n = 74) • Nieotrzymał żadnej dawki: 1 pacjent → 1/74 = 1,4% • Populacja leczona (n = 73) Okres podwójnie zaślepiony (tyg. 0–12) • Przerwania: 3 pacjentów → 3/73 = 4,1% o Osilodrostat: 3/48 = 6,3% o Placebo: 0/25 = 0% Pozostało na koniec tyg. 12: 70 pacjentów (95,9%) Okres *open-label* (tyg. 13–48): • Rozpoczęto: 70 pacjentów • Przerwania: 5 pacjentów → 5/70 = 7,1% Ukończyło tydzień 48: 65 pacjentów
Źródła finansowania	Novartis Pharma AG
Publikacje do badania	*Gadelha 2022* [39], *Gadelha 2023* [40] Dodatkowe źródła: *Public Summary Documeny - March 2024 PBAC Meeting* [41]
Identyfikatory badania	NCT02697734
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	• Dorośli pacjenci w wieku: 18–75 lat • Rozpoznanie choroby Cushinga: o Utrzymująca się / nawrotowa choroba po operacji przysadki i/lub radioterapii o Lub choroba *de novo* (pacjenci niekwalifikujący się do operacji); • mUFC > 1,3 × górna granica normy (GGN), obliczone na podstawie 3 próbek (preferowane 3 kolejne dni), z ≥ 2 wartościami > 1,3 × GGN • Poranny poziom ACTH w osoczu > dolnej granicy normy (DGN); • Dowód na przysadkowe źródło nadmiaru ACTH, określony jako guz przysadki o średnicy > 6 mm stwierdzony w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI), gradient centralno-obwodowy w obustronnym cewnikowaniu zatok skalistych > 2 przed podaniem lub > 3 po podaniu hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH) albo octanu desmopresyny, lub histopatologiczne potwierdzenie guza przysadki wydzielającego ACTH u pacjentów, którzy wcześniej przeszli operację przysadki; • Pacjenci leczeni wcześniej innymi lekami na chorobę Cushinga mogli zostać włączeni do badania po zachowaniu odpowiedniego okresu wypłukania (*washout*): co najmniej 1 tydzień dla ketokonazolu, metyraponu i pasyreotydu w postaci podskórnej (krótkodziałającej), co najmniej 3 tygodnie dla mifepristonu, co najmniej 4 tygodnie dla kabergoliny, co najmniej 8 tygodni dla pasyreotydu o przedłużonym uwalnianiu oraz co najmniej 6 miesięcy dla mitotanu.

Badanie LINC 4			
Kryteria wyłączenia		• Pacjenci nie kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeżeli w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres był dłuższy) przed włączeniem do badania otrzymywali inne leki badane lub jeśli w wywiadzie stwierdzono nadwrażliwość na leki z tej samej lub podobnej klasy co osilodrostat; • Chirurgia stereotaktyczna przysadki w ciągu ostatnich 2 lat; • Radioterapia frakcjonowana w ciągu ostatnich 3 lat; • Zabieg operacyjny przysadki mózgowej przeprowadzony w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; • Obecność lub wysokie ryzyko ucisku skrzyżowania nerwów wzrokowych.	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji, średnia n (%)		**OSI (N=48)**	**Wszyscy pacjenci (N=73)**
Wiek w latach, mediana (zakres)		41,0 (21,0; 67,0)	39,0 (19,0; 67,0)
Płeć, n (%)	**Kobiety**	43 (89,6)	61 (83,6)
	Mężczyźni	5 (10,4)	12 (16,4)
Rasa, n (%)	**Biała**	34 (70,8)	49 (67,1)
	Azjatycka	9 (18,8)	17 (23,3)
	Czarna/Afroamerykańska	2 (4,2)	2 (2,7)
	Inna	1 (2,1)	2 (2,7)
	Nieznana	2 (4,2)	3 (4,1)
Czas od rozpoznania choroby w miesiącach, mediana (IQR)		69,9 (22,9; 92,0)	67,4 (26,4; 93,8)
Przebyta operacja przysadki, n (%)		41 (85,4)	64 (87,7)
Wcześniejsze leczenie farmakologiczne choroby Cushinga, n (%)		26 (54,2)	45 (61,6)
Poprzednie napromienianie przysadki, n (%)		6 (12,5)	9 (12,3)
	Średnia (SD)	421,4 (291,3); 3.1 × GGN	431,7 (388,6); 3.1 × GGN
	Mediana (IQR)	342,2 (252,6; 519,9); 2.5 × GGN	340.3 (221.3; 518.8); 2.5 × GGN
Charakterystyka interwencji			
Schemat oraz okres leczenia		W trakcie randomizowanego, podwójnie zaślepionego okresu kontrolowanego placebo niezależni endokrynolodzy decydowali o modyfikacji dawki na podstawie skuteczności i tolerancji leczenia, gdy dostępne były wyniki mUFC z wizyt w 2., 5. i 8. tygodniu. Zwiększenia dawki następowały średnio co około 3 tygodnie. Dawka mogła być zwiększana (sekwencja eskalacji: 2–5–10–20 mg dwa razy dziennie), jeśli mUFC (średnia z dwóch próbek pobranych bezpośrednio przed wizytą) przekraczało górną granicę normy (GGN; zakres referencyjny: 11–138 nmol/24 h [4–50 µg/24 h]). Celem było uzyskanie normalizacji mUFC, przy czym decyzje o zwiększeniu dawki uwzględniały wszystkie dane dotyczące pacjenta (np. poziom mUFC, tempo jego spadku, tolerancję leku). Dawka była utrzymywana, jeśli mUFC mieściło się w normie, a pacjent nie wykazywał objawów niewydolności nadnerczy. Dawka mogła być zmniejszona do < 2 mg dwa razy dziennie, jeśli mUFC spadało poniżej dolnej granicy normy lub znajdowało się w jej dolnym zakresie u pacjentów z objawami niewydolności nadnerczy. Pacjenci	

Badanie LINC 4	
	zrandomizowani do placebo otrzymywali fikcyjny schemat titracji w celu zachowania zaślepienia. Wszyscy pacjenci rozpoczynali okres otwarty (tygodnie 13–48) od dawki osilodrostatu 2 mg dwa razy dziennie, chyba że w 12. tygodniu byli na niższej dawce. Pacjenci przyjmujący < 2 mg dwa razy dziennie (osilodrostat lub placebo) w 12. tygodniu kontynuowali tę samą dawkę, niezależnie od wcześniejszego przydziału. Dawkowanie i modyfikacje w okresie otwartym były ustalane przez badaczy na podstawie wartości mUFC i innych istotnych danych, zgodnie z tymi samymi zasadami co w tygodniach 1–12 (sekwencja eskalacji: 2–5–10–20–30 mg dwa razy dziennie). Pacjenci odnoszący korzyść z leczenia w 48. tygodniu mogli przejść do opcjonalnej fazy przedłużonej. 
Sposób podania leków	Osilodrostat doustnie w postaci tabletek powlekanych, 2× dziennie (BID).

Charakterystyka wybranych punktów końcowych		
Punkt końcowy	**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników**
Odpowiedź na leczenie ogółem	Odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie całkowitej odpowiedzi (mUFC ≤ GGN, gdzie górna granica normy wynosi 138 nmol/24 h lub 50 µg/24 h) lub częściowej odpowiedzi (mUFC > GGN, przy ≥50% redukcji względem wartości wyjściowej).	n (%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*)	Całkowita odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie średniego 24-godzinnego wydalania wolnego kortyzolu (mUFC) ≤ górnej granicy normy (GGN wynoszącej 138 nmol/24 h lub 50 µg/24 h) bez zwiększania dawki w danym okresie oceny.	n (%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*)	Częściowa odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie średniego 24-godzinnego wydalania wolnego kortyzolu (mUFC) powyżej górnej granicy normy (GGN wynoszącej 138 nmol/24 h lub 50 µg/24 h), przy jednoczesnej redukcji wartości o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej.	n (%)
Bezpieczeństwo	W ramach analizy bezpieczeństwa analizowano m.in. zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia, poszczególne zdarzenia niepożądane.	n (%)

Tabela 30. Charakterystyka badania G2304

Badanie G2304	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali *Cochrane (RoB-2)*	Pewne zastrzeżenia
Liczba ośrodków	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (57 ośrodków w 19 krajach)
Metodyka	

Badanie G2304	
Typ badania	Randomizowane, fazy III
Opis randomizacji	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).
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie*, 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.
Hipoteza badawcza	Dla pierwszorzędowego 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. Autorzy badania podają informację, że badanie to nie było zaprojektowane w celu wykrycia różnic w skuteczności, ani bezpieczeństwie pomiędzy obiema zastosowanymi dawkami.
Punkty końcowe	Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była częstość występowania stężenia mUFC ≤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 ≤ GGN w 7. Miesiącu badania bez wcześniejszego zwiększenia dawki w miesiącu 4. **Skuteczność kliniczna (wybrane):** ▪ Jakość życia; ▪ Stężenie mUFC; ▪ Stężenie ACTH; ▪ Stężenie kortyzolu; ▪ Objawy kliniczne choroby Cushinga; ▪ Objętość guza przysadki. **Bezpieczeństwo (wybrane):** ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane; ▪ Zdarzenia niepożądane; ▪ Przerwanie leczenia ogółem; Poszczególne zdarzenia niepożądane.
Analiza 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.
Utrata pacjentów z badania	Z badania utracono łącznie 46 (30,7%) spośród 150 chorych, w tym: ▪ 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 odchyleń od protokołu badania oraz 7 (9,5%) z powodu niezadowalających 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

Badanie G2304	
	udział w badaniu, 1 (1,3%) z powodu odchyleń od protokołu badania, 11 (14,5%) z powodu niezadowalających efektów terapeutycznych oraz 1 (1,3%) z powodu zgonu^
Okres obserwacji	12 miesięcy, opcjonalnie chorzy mogli wziąć udział w otwartym etapie przedłużonym badania
Źródła finansowania	Novartis Pharma AG
Identyfikatory badania	NCT01374906, CSOM230G2304, EudraCT: 2009-011128-70
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	▪ Wiek ≥ 18 lat, ▪ 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 wyłączenia	▪ 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.

Badanie G2304			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów¥			
Cecha populacji, średnia n (%)		**PAS 10 (N = 74)**	**PAS 30 (N = 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)	25 (32,9)
	2,0 do 5,0 x GGN	49 (66,2)	51 (67,1)
Gruczolak przysadki, n (%)**	**Makrogruczolak**	20 (27,0)	29 (38,2)
	Brak widocznego gruczolaka	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 (%)	**Przetrwała lub nawracająca**	59 (79,7)	64 (84,2)
	De novo***	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 (31,5)
Charakterystyka interwencji			
		PAS 10 (N = 74)	**PAS 30 (N = 76)**
Schemat leczenia		PAS domięśniowo w dawce 10 mg, co 28 dni, przez okres 12 miesięcy, podawany przez personel badawczy.	PAS domięśniowo w dawce 30 mg, co 28 dni, przez okres 12 miesięcy, podawany przez personel badawczy.
Okres leczenia		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.	
Dodatkowe informacje		Po 30 dniach okresu przesiewowego i okresu wymywania leków wcześniej stosowanych w celu terapii choroby Cushinga (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	

Badanie G2304	
	oktreotydu o natychmiastowym uwalnianiu – 1 tydzień), chorzy otrzymywali przydzieloną dawkę PAS. 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. 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. 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.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (wyłącznie punkty końcowe wykorzystane w porównaniu pośrednim)	
Punkt końcowy	**Definicja**
Odpowiedź na leczenie ogółem	Odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie całkowitej odpowiedzi (mUFC ≤ GGN, gdzie górna granica normy wynosi 166,5 nmol/24 h) lub częściowej odpowiedzi (mUFC > GGN, przy ≥50% redukcji względem wartości wyjściowej).
Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*)	Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu była częstość występowania stężenia mUFC ≤ 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 ≤ GGN w 7. miesiącu badania bez wcześniejszego zwiększenia dawki w miesiącu 4. Górna granica normy (GGN) dla mUFC wynosiła 166,5 nmol/24 h (≈60,3 µg/24 h), a wartości referencyjne mieściły się w zakresie 15,9–166,5 nmol/24 h. Analizowano również częstości występowania stężenia mUFC ≤GGN w każdym miesiącu badania, ocenę częstości występowania stężenia mUFC ≤GGN w 7. miesiącu badania w podziale na podgrupy wydzielone ze względu na stężenie mUFC zastosowane podczas stratyfikacji.
Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*)	Częściowa odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie średniego 24-godzinnego wydalania wolnego kortyzolu (mUFC) powyżej górnej granicy normy (GGN wynoszącej 166,5 nmol/24 h), przy jednoczesnej redukcji wartości o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej.
Bezpieczeństwo	W ramach analizy bezpieczeństwa analizowano m.in. zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia, poszczególne zdarzenia niepożądane. 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

Sposób przedstawienia wyników
n (%)
n (%)
n (%)
n (%)

Badanie G2304		
	18.1 (ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – 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. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).	

14.3. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

14.3.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

14.3.1.1. Opis skali RoB2

Poniżej zamieszczono formularz oceny ryzyka błędu systematycznego wg skali *Risk of Bias 2* (RoB2) zalecanej przez *Cochrane Collaboration* [7].

Tabela 31. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	
Projekt badania	☐ ☑ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ ☑ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ ☑ Badanie typu *cross-over* (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowano są następująco:	
Interwencja	
Komparator	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☑ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ ☑ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☑ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ ☑ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ ☑ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☐ ☑ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ ☑ Protokół badania ☐ ☑ Plan analizy statystycznej (SAP)

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
	☐ ☑ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis *ClinicalTrials.gov*) ☐ ☑ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, *GSK Clinical Study Register*) ☐ ☑ „Szara literatura" (np. niepublikowane prace) ☐ ☑ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ ☑ Dokumenty regulacyjne (np. report z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ ☑ Wniosek do komisji etyki badań ☐ ☑ Podsumowanie z bazy grantów (np. *NIH RePRTER* lub *Research Councils UK Gateway to Research*) ☐ ☑ Osobista komunikacja z badaczem ☐ ☑ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	**Komentarz**	**Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)**
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		**Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		**Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		**Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		**Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależone dane?		T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		**Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		**Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia**
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 32. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie LINC 3 (*Pivonello 2020*)

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Referencja	Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2020;8(9):748-761.	
Projekt badania	☐ ☑ Badanie otwarte z fazą randomizowanego odstawienia (podwójnie zaślepiona)	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:		
Interwencja	Osilodrostat (kontynuacja po fazie otwartej)	
Komparator	Placebo (odstawienie w fazie randomizowanej)	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Odsetek pacjentów utrzymujących mUFC ≤GGN na końcu fazy randomizowanego odstawienia (tydzień 34)	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	OR = 13,7 (95% CI 3,7; 53,4); P<0,0001; osilodrostat 86,1% vs placebo 29,4%	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☑ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☑ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☐ ☑ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ ☑ Suplement do artykułu ☐ ☑ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis *ClinicalTrials.gov*)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	**Komentarz**	**Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)**
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Randomizacja 1:1 przez IRT, stratyfikacja według dawki osilodrostatu w tygodniu 24 (≤5 mg lub >5 mg dwa razy dziennie) i historii napromieniania przysadki.	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Ukrycie poprzez IRT. Identyczne opakowanie, etykietowanie, harmonogram podawania, wygląd i zapach tabletek.	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki generalnie zrównoważone na początku fazy randomizowanej (tydzień 26). Mediana mUFC podobna (osilodrostat: 57,6 nmol/24h; placebo: 57,0 nmol/24h)	PN
Ocena ryzyka błędu	Prawidłowa randomizacja z odpowiednim ukryciem alokacji	**Niskie**

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie podczas fazy randomizowanego odstawienia (tygodnie 26-34)	PN
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badacze i sponsor zaślepieni od momentu randomizacji do ukończenia badania (tydzień 46)	PN
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Redukcje dawki lub przerwy dozwolone ze względów bezpieczeństwa (nie wykluczały możliwości odpowiedzi); brak zwiększania dawki w fazie randomizowanej	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (randomised analysis set) z testem Cochran-Mantel-Haenszel	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu	Odpowiednie zaślepienie i analiza ITT w fazie randomizowanej	**Niskie**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	W fazie randomizowanej: 36/36 (100%) w grupie osilodrostatu i 34/35 (97,1%) w grupie placebo ukończyło (1 przerwanie z powodu AE). Bardzo wysoka retencja	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		**Niskie**

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	mUFC mierzono w centralnym laboratorium (Q^2 Solutions) za pomocą LC-MS/MS	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Identyczna metodologia, centralne laboratorium	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Laboratorium zaślepione dla przypisania do grup	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu	Obiektywny biomarker, centralne zaślepione laboratorium	**Niskie**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Badanie zarejestrowane na ClinicalTrials.gov. Pierwszorzędowy punkt końcowy zgodny z rejestracją	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Główny punkt końcowy (mUFC sGGN w tygodniu 34) jasno predefiniowany	PN
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?	Analiza statystyczna zgodna z protokołem (test Cochran-Mantel-Haenszel)	PN
Ocena ryzyka błędu	Wyniki zgodne z wcześniejszą rejestracją	**Niskie**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		**Niskie**
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 33. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie LINC 4 (*Gadelha* 2022)

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Referencje	Gadelha M, et al. Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107-e2895	
Projekt badania	☐ ☑ Randomizowane badanie z grupami równoległymi	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:		
Interwencja	Osilodrostat 2 mg dwa razy dziennie (miareczkowanie do 20 mg dwa razy dziennie)	
Komparator	Placebo	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Odsetek pacjentów z mUFC ≤GGN w tygodniu 12	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	OR = 43,4 (95% CI 7,1; 343,2); P<0,0001; osilodrostat 77,1% vs placebo 8,0%	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☑ Efekt przypisania do interwencji (ITT)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☑ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☐ ☑ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ ☑ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis *ClinicalTrials.gov*)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	**Komentarz**	**Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)**
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Pacjenci byli randomizowani 2:1 przez system interaktywnej odpowiedzi (IRT), stratyfikacja według wcześniejszego napromieniania przysadki	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała ukryta do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Ukrycie alokacji poprzez IRT. Pacjenci, badacze i sponsor byli zaślepieni. Niezależni endokrynolodzy podejmowali decyzje o dawkowaniu	PT
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe generalnie zrównoważone (mediana mUFC: osilodrostat 2,5×GGN placebo 2,2×GGN). Niewielkie różnice w proporcji płci (89,6% vs 72,0% kobiet)	PN
Ocena ryzyka błędu	Randomizacja i ukrycie alokacji odpowiednie	**Niskie**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójnie zaślepione badanie - pacjenci zaślepieni	PN
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badacze i personel zaślepieni. Niezależni endokrynolodzy (IE) oślepieni dla celów miareczkowania dawki, ale nie mieli bezpośredniego kontaktu z pacjentami	PN
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Zgodnie z protokołem badania przewidziano miareczkowanie dawki. U uczestników otrzymujących placebo stosowano odpowiadające mu harmonogramy miareczkowania („dummy") w celu zachowania zaślepienia.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (full analysis set) z użyciem testu Cochran-Mantel-Haenszel	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu	Odpowiednie zaślepienie i analiza ITT	**Niskie**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	70/73 (95,9%) ukończyło okres kontrolowany placebo. Tylko 3 pacjentów przerwało (wszyscy z grupy osilodrostatu)	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu	Bardzo wysoki odsetek kompletnych danych	**Niskie**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	mUFC mierzono w centralnym laboratorium za pomocą LC-MS/MS - złoty standard	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	identyczna metodologia dla obu grup, centralne laboratorium	N
4.3. Jeśli odpowiedzi na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Laboratorium centralne zaślepione dla przypisania do grup	PN
4.4. Jeśli odpowiedzi na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu	Obiektywny punkt końcowy, centralne zaślepione laboratorium	**Niskie**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Badanie zarejestrowane na ClinicalTrials.gov. Pierwszorzędowy punkt końcowy zgodny z rejestracją	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszy rzędowy punkt końcowy (mUFC sGGN w tygodniu 12) jasno zdefiniowany i zgodny z protokołem	PN
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?	Jedna predefiniowana analiza pierwszorzędowa (test Cochran-Mantel-Haenszel)	PN
Ocena ryzyka błędu	Wyniki zgodne z wcześniejszą rejestracją	**Niskie**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		**Niskie**
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2–badanie G2304 (*Lacroix 2018*)

Szczegóły badania:		
Referencja	Lacroix A, et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6	
Projekt badania	☐☑	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:		
Interwencja	Pasyreotyd LAR 10 mg lub 30 mg co 28 dni	
Komparator	Brak placebo - porównanie dwóch dawek pasyreotydu	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Odsetek pacjentów z mUFC ≤GGN w miesiącu 7	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	10 mg: 41,9% (95% CI 30,5-53,9); 30 mg: 40,8% (95% CI 29,7-52,7)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐☑ Efekt przypisania do interwencji (ITT)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐☑ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☐☑ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐☑ Suplement do artykułu ☐☑ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis *ClinicalTrials.gov*)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	**Komentarz**	**Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)**
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Randomizacje 1:1 przez IRT, stała wielkość bloku 4, stratyfikacja według stężenia mUFC przy screeningu	T

1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	System IRT zapewniał ukrycie alokacji. Sponsor, badacze i pacjenci zaślepieni do zablokowania bazy danych w miesiącu 7 (dawka) i 12 (grupa)	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe zrównoważone między grupami (wiek, płeć, czas od diagnozy, wyjściowe mUFC)	PN
Ocena ryzyka błędu	Prawidłowa randomizacja i ukrycie alokacji	**Niskie**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Zaślepienie dawki do miesiąca 12	PN
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badacze i personel zaślepieni do miesiąca 12	PN
2.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Miareczkowanie dawki dozwolone protokołem (zgodne z projektem badania)	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT z imputacją (pacjenci przerwani przed miesiącem 4 = non-responders; dla brakujących w miesiącu 7 użyto ostatniej dostępnej wartości)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		**Niskie**

Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	116/150 (77%) ukończyło miesiąc 7; 104/150 (69%) ukończyło miesiąc 12. Przerwania: AE (13 pacjentów), wycofanie zgody (11), niezadowalający efekt terapeutyczny (18)	PN
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Stosowano imputację dla brakujących wartości w miesiącu 7	PT
3.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Przerwania z powodu "niezadowalającego efektu terapeutycznego" sugerują związek z wynikiem	PT
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	18 pacjentów przerwało z powodu braku skuteczności, co mogło wpłynąć na wskaźniki odpowiedzi	PT
Ocena ryzyka błędu	Znaczący odsetek brakujących danych, częściowo związany z wynikami	**Pewne zastrzeżenia**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	Faworyzuje interwencję (odejście non-responders)	
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	mUFC mierzono w centralnych laboratoriach za pomocą LC-MS/MS	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Identyczna metodologia, centralne laboratoria	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Laboratoria centralne zaślepione	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND

Ocena ryzyka błędu	Obiektywny punkt końcowy, centralne zaślepione laboratoria	**Niskie**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Badanie zarejestrowane na ClinicalTrials.gov. Pierwszorzędowy punkt końcowy zgodny z rejestracją	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Główny punkt końcowy jasno zdefiniowany przed rozpoczęciem badania	PN
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?	Metoda analizy (Clopper-Pearson 95% CI) zdefiniowana a priori	PN
Ocena ryzyka błędu		**Niskie**
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		**Pewne zastrzeżenia**
Opcjonalnie: Jakie jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

14.3.2. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzi na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 35. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Nr	Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?

Nr	Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
5.	Czy badanie było prospektywne?
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8.	Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 36. Ocena badania PROMPT w skali NICE

Nr	Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	PROMPT	
		Odp.	Pkt
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak	1
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak	1
5.	Czy badanie było prospektywne?	Tak	1
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny (pacjenci byli włączani kolejno)?	Nie	0
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak	1
8.	Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach (w podziale na grupy pacjentów, np. stopień zaawansowania choroby, charakterystyka pacjentów, inne czynniki)?	Tak	1
	SUMA	7/8 pkt	

Tabela 37. Ocena badania *Verhelst 1991* w skali NICE

Nr	Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	*Verhelst 1991*	
		Odp.	Pkt
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	Nie	0
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak	1
5.	Czy badanie było prospektywne?	Nie	0
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny (pacjenci byli włączani kolejno)?	Nie	0
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak	1
8.	Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach (w podziale na grupy pacjentów, np. stopień zaawansowania choroby, charakterystyka pacjentów, inne czynniki)?	Tak	1
	SUMA	5/8 pkt	

Tabela 38. Ocena badania *Daniel 2015* w skali NICE

Nr	Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	*Daniel 2015*	
		Odp.	Pkt
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak	1
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak	1

Nr	Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	*Daniel 2015*	
		Odp.	*Pkt*
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak	1
5.	Czy badanie było prospektywne?	Nie	0
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny (pacjenci byli włączani kolejno)?	Nie	0
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak	1
8.	Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach (w podziale na grupy pacjentów, np. stopień zaawansowania choroby, charakterystyka pacjentów, inne czynniki)?	Tak	1
	SUMA	6/8 pkt	

Tabela 39. Ocena badania *Ceccato 2018* w skali NICE

Nr	Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	*Ceccato 2018*	
		Odp.	*Pkt*
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	Nie	0
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak	1
5.	Czy badanie było prospektywne?	Tak	1
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny (pacjenci byli włączani kolejno)?	Tak	1
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak	1
8.	Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach (w podziale na grupy pacjentów, np. stopień zaawansowania choroby, charakterystyka pacjentów, inne czynniki)?	Tak	1
	SUMA	7/8 pkt	

14.3.3. Ocena badań w skali NOS

Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) służy do oceny badań dla bez randomizacji i badań kohortowych z grupą kontrolną.

Tabela 4041. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _(postać choroby)_____ w populacji c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

	a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji* b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
	a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * b) ustrukturyzowany wywiad c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	a) tak * b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
	a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * b) łączenie rekordów (ang. *record linkage*) c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)* b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	a) tak b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie -> ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania d) nie podano

Tabela 42. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*	
Dobór pacjentów	1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
	a) tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)* b) tak, m.in. łączenie rekordów (ang. *Rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów c) brak opisu

	2. Reprezentatywność grupy klinicznej
	a) seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków* b) możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
	3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
	a) pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej* b) pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka (szpitala), co pacjenci w grupie badanej c) brak opisu
	4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
	a) brak choroby w wywiadzie* b) brak opisu
Czynniki zakłócające	1. Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy
	a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik)* b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników*
Ekspozycja	1. Czy wyniki na dany czynnik podano w sposób obiektywny?
	a) wiarygodna dokumentacja (m.in. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)* b) ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy* c) ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia d) spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna e) brak opisu
	2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny wyników w grupie klinicznej i kontrolnej?
	a) tak b) nie
	3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o odpowiedzi na czynnik chorobotwórczy?
	a) ten sam odsetek pacjentów w obu grupach* b) brak opisu c) różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

Tabela 43. Skala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dla badań kohortowych – *Detomas 2022* [47]

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * Pacjenci kolejni, z jednego ośrodka referencyjnego; rzadkie schorzenie, ale populacja „real-world" w opiece specjalistycznej
	b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _(postać choroby)_____ w populacji* c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji* Grupa porównawcza (drugi lek) rekrutowana z tej samej populacji i ośrodka
	b) dobrani w inny sposób

	c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
	a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * Oparte na wiarygodnej dokumentacji medycznej, dawkach i harmonogramie wizyt b) ustrukturyzowany wywiad * c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	a) tak * Na T0 wykazano hiperkortyzolemię/nieprawidłowy UFC, a następnie oceniano normalizację/zmiany; QTc również mierzone od T0 b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * Porównywalne wartości wyjściowe, analiza ANOVA; brak dopasowania podtypów CS b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
	a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * Obiektywne pomiary (kortyzol, UFC, EKG) b) łączenie rekordów (ang. *record linkage*) * c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)* 12 tygodni – adekwatne dla celu „short-term" b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	a) tak* b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie -> ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania* c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania Na T3 analizowano 5/8 pacjentów w grupie metyraponu i 4/8 w grupie osilodrostatu; dodatkowo przerwanie terapii i utraty do obserwacji d) nie podano

14.3.4. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

14.3.4.1. Opis skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono formularz oceny jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 [11].

Tabela 44. Ocena jakości przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR 2

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „tak": Populacja Interwencja Komparator Punkty końcowe Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)	
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori" przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Częściowo tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „częściowo tak": Autorzy stwierdzają, że istnieje pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych: Pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć Strategia wyszukiwania Kryteria włączenia i wykluczenia Ocena ryzyka błędu systematycznego	Jeśli „tak": Tak jak przy „częściowo tak" oraz dodatkowo protokół powinien być zarejestrowany i mieć sprecyzowane: Plan metaanalizy/syntezy oraz Plan badania przyczyn heterogeniczności Wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „tak" (jedno z poniższych): wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT *lub* wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) *lub* wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT	
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Częściowo tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „częściowo tak" (wszystkie poniższe): przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)	Jeśli „tak": Tak jak przy „częściowo tak" oraz wszystkie poniższe: przeszukano listę referencji / bibliografię badań włączonych przeszukano rejestry badań / prób klinicznych zwarto bądź konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie przeszukano szarą literaturę w danym temacie przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwoje analityków?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „tak" (jedno z poniższych):	

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
co najmniej dwoje analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji kompromisowej *lub* co najmniej dwoje analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka	
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwoje analityków?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „tak" (jedno z poniższych): co najmniej dwoje analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych *lub* co najmniej dwoje analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka	
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Częściowo tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „częściowo tak" (wszystkie poniższe): przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu	Jeśli „tak": Tak jak przy „częściowo tak" oraz dodatkowo: wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Częściowo tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „częściowo tak" (wszystkie poniższe): opis populacji opis interwencji opis komparatorów opis punktów końcowych opis metodyki badań	Jeśli „tak": Tak jak przy „częściowo tak" oraz dodatkowo: szczegółowy opis populacji szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy) opis ośrodków badania zakres czasowy okresu obserwacji
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Częściowo tak ☐ ☑ Nie
RCTs Jeśli „częściowo tak", musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): z nieukrytej alokacji pacjentów do grup z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, tj. zgony z dowolnej przyczyny)	**RCTs** Jeśli „tak": Tak jak przy „częściowo tak" oraz dodatkowo musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego
nRCTs Jeśli „częściowo tak", musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): z czynników zakłócających z błędu selekcji	**nRCTs** Jeśli „tak": Tak jak przy „częściowo tak" oraz dodatkowo musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): z metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
Jeśli „tak", wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego).	
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie ☐ ☑ Nie dotyczy (brak metaanalizy)
RCTs Jeśli „tak" (wszystkie poniższe): autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność (jeśli obecna) autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności	**nRCTs** Jeśli „tak" (wszystkie poniższe): autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność (jeśli obecna) autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie ☐ ☑ Nie dotyczy (brak metaanalizy)
Jeśli „tak" (jedno z poniższych): Włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu	
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „tak" (jedno z poniższych): włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu jeśli włączono badania RCT z pośrednim lub wysokim RoB, lub badanie nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki	
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie do zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „tak" (jedno z poniższych): nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu	
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie ☐ ☑ Nie dotyczy (brak metaanalizy)
Jeśli „tak", przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu.	

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	☐ ☑ Tak ☐ ☑ Nie
Jeśli „tak" (jedno z poniższych): autorzy raportowali brak konfliktu interesów autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów	

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 45. Interpretacja oceny wiarygodności przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada więcej niż jedną wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z pośredniej na niską.

14.3.4.2. Wyniki oceny jakości przeglądów systematycznych

Tabela 40. Ocena jakości przeglądów systematycznych w analizie wg skali AMSTAR 2 (krytyczne domeny zostały pogrubione)

Domeny	*Galenull 2021* [45]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „*a priori*" przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	TAK
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	CZĘŚCIOWO TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy (lub inną syntezę wyników)?	CZĘŚCIOWO TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie do zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK
Podsumowanie oceny – jakość przeglądu systematycznego	**Niska**