



**Hydrocortisonum-SF[®] (hydrokortyzon, tabletki) stosowany
w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej
niewydolności kory nadnerczy**

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ.



Kraków, kwiecień 2015

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>		
<p>Autorzy analizy klinicznej</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>SUN-FARM Sp. z o.o. Człkówka 75 05-340 Kołbiel</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	8
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	9
STRESZCZENIE	10
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	17
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	17
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	17
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	18
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	19
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	20
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	22
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	22
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	23
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	25
2.9. SYNTEZA DANYCH	26
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	29
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	30
4.1. WSTĘP	30
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	30
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ HYDROKORTYZONU (PRODUKT LECZNICZY HYDROCORTISONUM-SF®, TABLETKI) W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM W PIERWOTNEJ LUB WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY	32
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ HYDROKORTYZONU W POSTACI TABLETEK W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM W PIERWOTNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY	32
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ HYDROKORTYZONU W LECZENIU CHORYCH Z PIERWOTNĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ KORY NADNERCZY.....	36
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA HYDROKORTYZONU W LECZENIU CHORYCH Z PIERWOTNĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ KORY NADNERCZY.....	40
5.1.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ HYDROKORTYZONU W POSTACI TABLETEK WZGLĘDEM HYDROKORTYZONU W POSTACI TABLETEK O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM W PIERWOTNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY	42
5.1.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA HYDROKORTYZONU W POSTACI TABLETEK WZGLĘDEM HYDROKORTYZONU W POSTACI TABLETEK O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM W PIERWOTNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY	44
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ HYDROKORTYZONU W POSTACI TABLETEK W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY.....	48
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ HYDROKORTYZONU (RÓŻNE SCHEMATY DAWKOWANIA) PODAWANEGO DOUSTNIE W POSTACI TABLETEK W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY	50
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ HYDROKORTYZONU PODAWANEGO DOUSTNIE W POSTACI TABLETEK WZGLĘDEM HYDROKORTYZONU PODAWANEGO WE WLEWIE W POSTACI PŁYNU DO INFUZJI W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY.....	52
5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ HYDROKORTYZONU PODAWANEGO DOUSTNIE W POSTACI TABLETEK WZGLĘDEM HYDROKORTYZONU PODAWANEGO WE WLEWIE W POSTACI PŁYNU DO INFUZJI W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY	54

5.3.2.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA HYDROKORTYZONU PODAWANEGO DOUSTNIE W POSTACI TABLETEK WZGLĘDEM HYDROKORTYZONU PODAWANEGO WE WLEWIE W POSTACI PŁYNU DO INFUZJI W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM WE WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY	57
6.	BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	61
6.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	61
6.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	61
7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA HYDROKORTYZONU.....	62
7.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH	63
7.2.	INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA	64
7.3.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA HYDROKORTYZONU.....	65
8.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	66
8.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	66
8.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	66
9.	DYSKUSJA	67
10.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	72
11.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	75
12.	BIBLIOGRAFIA.....	82
13.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW	86
14.	ANEKS	88
14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	88
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	94
14.3.	CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	95
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	96
14.5.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	105
14.6.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	106
14.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	108
14.8.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD.....	110
14.9.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS	112
14.10.	OPIS SKALI/KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	113
14.11.	OCENA BADAŃ W SKALI GRADE	115
14.12.	TABELE POMOCNICZE.....	116

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACTH	Hormon adrenokortykotropowy
ADD	ang. <i>Addison-questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z chorobą Addisona
AddiQOL	ang. <i>Addison's Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z chorobą Addisona
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AK	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AUC	ang. <i>area under the curve</i> ; Pole powierzchni pod krzywą
BBS	ang. <i>Basler Befindlichkeits-Skala</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
bd.	Brak danych
BL	ang. <i>Beschwerde-Liste</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BSI	ang. <i>Brief Symptom Inventory</i> ; Krótki inwentarz objawów
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; <i>Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESS	ang. <i>Epworth Sleepiness Scale</i> ; Skala Senności Epworth
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FIS	ang. <i>Fatigue Impact Scale</i> ; Skala Oddziaływania Zmęczenia
FS	ang. <i>Fatigue Scale</i> ; Skala zmęczenia
GBB-24	ang. <i>Giessen Complaint Questionnaire</i> ; Giessenowski Kwestionariusz Dolegliwości
GHQ-28	ang. <i>General Health Questionnaire-28</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Kwestionariusz Ogólnej Oceny Zdrowia
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń badań klinicznych
GSRS	ang. <i>Gastrointestinal Symptom Rating Scale</i> ; Kwestionariusz oceniający nasilenie objawów chorobowych
HC	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
HDL	ang. <i>High-density Lipoprotein</i> ; Lipoproteiny o dużej gęstości
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQR	ang. <i>interquartile range</i> ; Rozstęp kwartyłowy
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
LDL	ang. <i>Low-density Lipoprotein</i> ; Lipoproteiny o małej gęstości
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mmol	Milimol
MRS	ang. <i>Manic Rating Scale</i> ; Skali manii
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHP	ang. <i>Nottingham Health Profile</i> ; Kwestionariusz oceny profile zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja zajmująca się oceną kliniczną i farmakoekonomiczną technologii medycznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nier refundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny badań bez randomizacji z grupą kontrolną
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
PINP	ang. <i>Procollagen Type I Aminoterminal Propeptide</i> ; N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PGWBI	ang. <i>Psychological General Well-being Index</i> ; Wskaźnik dobrego samopoczucia psychicznego
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne, badanie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
PSQI	ang. <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> ; Kwestionariusz jakości snu Pittsburgh
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie z randomizacją
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Short Form 36 Health Survey Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36
SSS	ang. <i>Stanford Sleepiness Scale</i> ; Stanfordzka Skala Senności
UFC	ang. <i>urinary free cortisol</i> ; Stężenie wolnego kortyzolu w moczu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
TG	Trójglicerydy
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> ; Wizualna skala analogowa

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŹNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [45]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki 10 mg) w porównaniu do hydrokortyzonu w postaci tabletek w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.
- II. W ramach analizy uwzględniono 6 badań z randomizacją dotyczących zastosowania hydrokortyzonu podawanego doustnie w analizowanym wskazaniu (3 badania dotyczące chorych z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy porównujące zastosowanie hydrokortyzonu w tabletkach/kapsułkach/tabletkach o przedłużonym uwalnianiu względem różnych schematów podania; 1 badanie dotyczące chorych z wtórną niewydolnością kory nadnerczy porównujące zastosowanie hydrokortyzonu w kapsułkach względem różnych schematów podania; 2 badania porównujące zastosowanie hydrokortyzonu podawanego doustnie względem wlewu wśród chorych z wtórną niewydolnością kory nadnerczy), a także badania o niższej wiarygodności (9 badań), badania nieopublikowane, opracowania (badania) wtórne, oraz publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa.
- III. Wyniki zidentyfikowanych badań wykazały, że suplementacja hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek/kapsulek przyczyniała się do powrotu stężenia kortyzonu do wartości fizjologicznych, został więc spełniony podstawowy wymóg odnośnie podawania hormonu w celu uzupełnienia jego poziomu w surowicy krwi. Należy jednak zaznaczyć, że w zidentyfikowanych badaniach stosowano różne schematy leczenia z wykorzystaniem różnych dawek hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tradycyjnych tabletek w dawkach: 5 mg, 10 mg, 20 mg. Dodatkowo we wszystkich badaniach uczestnikom podawano hydrokortyzon doustnie w łącznej dziennej dawce wynoszącej około 30 mg. Biorąc pod uwagę charakterystykę zastosowanych schematów leczenia (stosowanie różnych dawek leków o różnych porach dnia) nie ma możliwości dokonania kompleksowego oszacowania skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej technologii wnioskowanej.
- IV. Badania o niższej wiarygodności uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej wykazały, że najkorzystniejsze wyniki związane z profilem farmakokinetycznym porównującym różne schematy dawkowania i sposób doboru dawki obserwuje się w przypadku zastosowania dawki dostosowanej do wagi ciała chorego. Dodatkowo wykazano, że jakość życia pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy (pierwotna, wtórna) stosujących hydrokortyzon podawany doustnie jest niższa w porównaniu do populacji ogólnej. Reasumując, dokonując oceny jakości różnych schematów podania można stwierdzić, że optymalne wyniki uzyskuje się w przypadku zastosowania hydrokortyzonu doustnie trzy razy na dzień (10 mg + 5 mg + 5 mg) z indywidualnym dostosowaniem dawki w oparciu o krzywe stężeń.
- V. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania analizowanego produktu potwierdziły, że hydrokortyzon w postaci tabletek charakteryzuje dobra tolerancja oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu hydrokortyzonu to: ból brzucha, biegunka, nudności i zmęczenie. W trakcie leczenia mogą wystąpić działania niepożądane, które są znacząco zależne od dawki i czasu trwania leczenia oraz dla których w związku z tym jest możliwe określenie konkretnego ryzyka wystąpienia.
- VI. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały uprzednio włączone i przedstawione w ramach bieżącego opracowania.
- VII. Produkt leczniczy Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki) stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Zastosowanie hydrokortyzonu w postaci tabletek jest efektywnym lekiem postępowaniem w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy oraz charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] (hydrokortyzon, tabletki) w porównaniu do wybranego komparatora jakim jest hydrokortyzon podawany doustnie w postaci tabletek w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [43], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [44] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [45],
- analizę przeprowadzono w oparciu o badania z randomizacją oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (badania z randomizacją) oraz skali *NOS* (badania obserwacyjne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*[®].

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 6 badań z randomizacją dotyczących zastosowania hydrokortyzonu podawanego doustnie w analizowanym wskazaniu (3 badania dotyczące chorych z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy: [1]–[4], [5], [7]; 1 badanie dotyczące chorych z wtórną niewydolnością kory nadnerczy [6]; 2 badania porównujące zastosowanie hydrokortyzonu podawanego doustnie względem wlewu wśród chorych z wtórną niewydolnością kory nadnerczy [8], [9]–[10]),
- 9 badań o niższej wiarygodności (2 badania kohortowe [11], [12], 3 badania prospektywne bez grupy kontrolnej [13]–[14], [15], [16], 1 badanie przekrojowe [17], 1 badanie retrospektywne [18], 2 opisy przypadku [19], [20]),
- 4 badania nieopublikowane [21], [22], [23], [24],
- 4 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] [25], streszczenie EPAR [26], EMA [27], badanie kohortowe [29], opis przypadku [28]),
- 3 opracowań (badań) wtórnych (2 przeglądy systematyczne [30], [31], 1 raport HTA [32]).

Wyniki:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 3 wiarygodne, opublikowane badania z randomizacją opisane w referencjach [1]–[4], [5] oraz [7] dotyczące oceny efektywności klinicznej hydrokortyzonu podawanego doustnie stosowanego w leczeniu chorych z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy. Ze względu na występujące różnice dotyczące zastosowanych dawek hydrokortyzonu oraz różnych schematów podania leków oraz różnych postaci podanych tabletek (tabletki tradycyjne vs tabletki tradycyjne i tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu), różne okresy obserwacji (12 tygodni vs 4 tygodnie vs 3 tygodnie) nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy.

Analiza skuteczności klinicznej hydrokortyzonu w postaci tabletek w leczeniu chorych z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy

Badanie Ekman i wsp. 2012 [5]

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I – schemat dwudawkowy: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 20 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 16:00) względem hydrokortyzonu (schemat II – schemat czterodawkowy: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 12:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 16:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 22:00. Okres obserwacji: 4 tygodnie) wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższą** jakością życia (ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego) mierzoną w skali SF-36 w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [5],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższą:** medianą stężenia ACTH w osoczu o godzinie 7:00 oraz porannego stężenia kortyzolu w surowicy (godzina 7:00) przed przyjęciem pierwszej dawki hydrokortyzonu w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [5],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** oceny jakości życia mierzonej w skali SF-36 w zakresie domen: funkcjonowanie fizyczne, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego; analizy pomiaru nawyków spania i ryzyka drzemki w różnych sytuacjach z wykorzystaniem Skali Senności Epworth (ang. *Epworth Sleepiness Scale*; ESS), oceny pomiaru zmęczenia przy zastosowaniu Skali Oddziaływania Zmęczenia (ang. *Fatigue Impact Scale*; FIS) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [5].

Badanie Riedel i wsp. 1993 [7]

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I: hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 20 mg przyjmowany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg przyjmowany o godzinie 19:00) względem hydrokortyzonu (schemat II: hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 30 mg przyjmowany o godzinie 7:00, placebo przyjmowane o godzinie 19:00) lub (schemat III: placebo przyjmowane o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 30 mg przyjmowany o godzinie 19:00) wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższą** jakością życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza: Addison-questionnaire, Basler Befindlichkeits-Skala, Beschwerde-Liste w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie dla obu harmonogramów [7],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** zadowoleniem z zastosowanego schematu leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie [7].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I: hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 20 mg przyjmowany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg przyjmowany o godzinie 19:00) względem zdrowych ochotników wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie:** jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza: Addison-questionnaire, Basler Befindlichkeits-Skala, Beschwerde-Liste w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie dla obu harmonogramów [7].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat II: hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 30 mg przyjmowany o godzinie 7:00, placebo przyjmowane o godzinie 19:00) względem hydrokortyzonu (schemat III: placebo przyjmowane o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 30 mg przyjmowany o godzinie 19:00) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie:** jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza: Addison-questionnaire, Basler Befindlichkeits-Skala, Beschwerde-Liste w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie dla obu schematów podawania leku [7].

Analiza skuteczności klinicznej hydrokortyzonu w postaci tabletek względem hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej niewydolności kory nadnerczy

Badanie Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4]

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanego raz dziennie względem hydrokortyzonu w postaci tradycyjnych tabletek stosowanych trzy razy dziennie wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym** średnim stężeniem kortyzolu w ciągu dnia [1],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** zadowoleniem z zastosowanego leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** oceny zmęczenia przy zastosowaniu Skali Oddziaływania Zmęczenia (ang. *Fatigue Impact Scale*; FIS), oceny wskaźnika dobrego samopoczucia psychicznego (ang. *Psychological General Well-being Index*; PGWBI), oceny jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form 36 Health Survey Questionnaire*) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1].

Analiza profilu bezpieczeństwa hydrokortyzonu w leczeniu chorych z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy

Badanie Ekman i wsp. 2012 [5]

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I – schemat dwudawkowy: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 20 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 16:00) względem hydrokortyzonu (schemat II – schemat czterodawkowy: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 12:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 16:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 22:00. Okres obserwacji: 4 tygodnie) wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,03$) krótszą** medianą godziny porannego przebudzenia,
- **granicznie istotnie statystycznie ($p = 0,05$) większym** zmęczeniem ocenianym przy zastosowaniu wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analog Scale*; VAS),
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** oceny masy ciała, BMI, wskaźnika talia-biodra, skurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej, rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej, tętna w pozycji leżącej i stojącej, stężenia wolnego kortyzolu w moczu, stężenia glukozy, reniny, sodu, potasu w osoczu w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [5],
- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie liczby przebudzeń w ciągu snu, długości snu oraz liczby przebudzeń w trakcie snu [5].

Analiza profilu bezpieczeństwa hydrokortyzonu w postaci tabletek względem hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej niewydolności kory nadnerczy

Badanie Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4]

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu w postaci tradycyjnych tabletek stosowanych trzy razy dziennie względem hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanego raz dziennie wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia: nieżytu żołądka i jelit** (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że podanie hydrokortyzonu stosowanego trzy razy dziennie spowoduje, że u 1. chorego na 6. nie wystąpi nieżyt nosa i gardła) oraz **grypy** (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że podanie hydrokortyzonu stosowanego trzy razy dziennie spowoduje, że u 1. chorego na 6. nie wystąpi grypa) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych o ciężkim nasileniu, zapalenia nosa i gardła, zmęczenia, zakażeń i zarażeń pasożytniczych w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanego raz dziennie względem hydrokortyzonu w postaci tradycyjnych tabletek stosowanych trzy razy dziennie wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia zmiany:** stężenia HbA1c, stężenia cholesterolu HDL, stężenia trójglicerydów, stężenia markera PINP¹, masy ciała, skurczowego ciśnienia krwi, rozkurczowego ciśnienia krwi w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia zmiany:** tętna w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka zmiany:** stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, stężenia osteokalcyny w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1].

Analiza efektywności klinicznej hydrokortyzonu w postaci tabletek w leczeniu substytucyjnym w wtórnej niewydolności kory nadnerczy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją dotyczące oceny efektywności klinicznej hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci kapsułek stosowanego w leczeniu chorych z wtórną niewydolnością kory nadnerczy – badanie Benson i wsp. 2012 [6].

Badanie Benson i wsp. 2012 [6]

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg, placebo) względem hydrokortyzonu (schemat II: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg) wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższą** jakością życia mierzoną w skali SF-36 (funkcjonowanie fizyczne) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6].

¹ Marker PINP - Marker syntezy nowej cząsteczki kolagenu typu I (marker kości otworzenia), stanowi predyktor złamań.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg, placebo) lub hydrokortyzonu (schemat II: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg) względem grupy zdrowych ochotników wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższą** jakością życia mierzoną w skali SF-36 (funkcjonowanie fizyczne) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** uczuciem przygnębienia ocenianym przy wykorzystaniu krótkiego inwentarza objawów (ang. *Brief Symptom Inventory*; BSI) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą** czujnością mierzoną w Stanfordzkiej Skali Senności (ang. *Stanford Sleepiness Scale*; SSS) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6].

Dodatkowo należy zaznaczyć, że wykazano **brak istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic** między porównaniem: schemat I, II, III [łącznie wyniki] vs grupa kontrolna w zakresie: oceny jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form 36 Health Survey Questionnaire*), uczucia przygnębienia przy wykorzystaniu krótkiego inwentarza objawów (ang. *Brief Symptom Inventory*; BSI), czujności przy wykorzystaniu Stanfordzkiej Skali Senności (ang. *Stanford Sleepiness Scale*; SSS) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6]. **Brak istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic** wykazano również w przypadku porównania schematu I, II, III [łącznie wyniki] z grupą zdrowych ochotników w zakresie oceny jakości życia mierzonej w skali SF-36 (poczucie zdrowia psychicznego) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6]. Łączne wyniki dla wszystkich schematów należy interpretować z ostrożnością ponieważ uwzględniają one również zastosowanie schematu III, który opiera się na podaniu prednizonu, stąd wyniki te nie odzwierciedlą w pełni analizy efektywności hydrokortyzonu w postaci tabletek w analizowanym wskazaniu.

Dodatkowo przeprowadzona przez Autorów badania Benson i wsp. 2012 [6] analiza zadowolenia z leczenia wykazała **brak istotnych ($p > 0,05$) różnic** w zakresie zadowolenia z leczenia (porównanie schemat I vs schemat II w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6]).

Analiza skuteczności klinicznej hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji w leczeniu substytucyjnym wtórnej niewydolności kory nadnerczy

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania z randomizacją dotyczące oceny efektywności klinicznej hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek, stosowanego w leczeniu chorych z chorobą Addisona [8], [9]–[10]. Biorąc pod uwagę fakt, że zidentyfikowane badania nie dotyczą w pełni analizowanego problemu, Autorzy niniejszej analizy klinicznej postanowili jednak je przedstawić z uwzględnieniem wyłącznie najistotniejszych ocenianych punktów końcowych dotyczących profilu farmakokinetycznego, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa porównania zastosowania hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek z hydrokortyzonem podawanym we wlewie w postaci płynu do infuzji. Ze względu na: różnice w metodyce badań (RCT, podwójnie zamaskowane, placebo kontrolowane, grupy naprzemienne vs RCT, bez zamaskowania próby (ang. *open label*), grupy naprzemienne; różny okres leczenia 4 tygodnie vs 12 tygodni) nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym stężeniem** kortyzolu w ślinie mierzonego o godzinie 8:00 w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [8],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższą** jakością życia ocenianą przy zastosowaniu kwestionariusza AddiQOL [9],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** zmęczeniem ocenianym przy zastosowaniu skali zmęczenia (ang. *Fatigue Scale*; FS) [9],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** oceny 24 godzinnego stężenia wolnego kortyzolu w moczu w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [8],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** średniej dobowej dawki w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [8], AUC_{24h} dla stężenia kortyzolu w ślinie [9],
- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** oceny jakości życia przy zastosowaniu kwestionariusza SF-36 [8], [9], kwestionariusza AddiQOL [8], ceny ogólnego zdrowia chorych z zastosowaniem Kwestionariusza Ogólnej Oceny Zdrowia (ang. *General Health Questionnaire-28*; GHQ-28) [8], oceny dobrego samopoczucia psychicznego w skali PGWBI [9].

Analiza profilu bezpieczeństwa hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji w leczeniu substytucyjnym we wtórnej niewydolności kory nadnerczy

Badanie Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10]

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia działania niepożądanego prawdopodobnie związanego z zastosowanym leczeniem** (parametr NNT wyniósł 10, co oznacza, że podanie hydrokortyzonu doustnie spowoduje, że u 1. chorego na 10. nie wystąpi działanie niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym stężeniem markera PINP** w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym stężeniem glukozy, stężeniem CTX1** w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9],
- **brakiem istotnych statystycznych ($P > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych** w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9],
- **brakiem istotnych statystycznych ($P > 0,05$) różnic w zakresie stężenia:** HbA1c, cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, trój glicerydów, peptydu C insuliny, insuliny, CBG w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9],
- **brakiem istotnych statystycznych ($P > 0,05$) różnic w zakresie zmiany:** indeksu HOMA, stosunku obwodu tali do obwodu bioder, BMI, wagi, ciśnienia skurczowego krwi, ciśnienia rozkurczowego krwi w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9].

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności [11], [12], [13]–[14], [15], [16], [17], [18], [19], [20] wskazują na skuteczność kliniczną hydrokortyzonu podawanego doustnie w leczeniu pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Zidentyfikowane badania wskazują, że najkorzystniejsze wyniki związane z profilem farmakokinetycznym porównującym różne schematy dawkowania i sposób doboru dawki obserwuje się w przypadku zastosowania dawki dostosowanej do wagi ciała

chorego. Dodatkowo wskazywane jest podawanie hydrokortyzonu przed posiłkami co zapewnia lepsze wchłanianie oraz monitorowanie stężenia kortyzolu w surowicy za pomocą nomogramu [11]. Stosowanie standardowych schematów leczenia (np. 10 mg o godzinie 7:30, 5 mg o godzinie 12:00 oraz 5 mg o godzinie 16:30) skutkuje uzyskaniem wysokiego odsetka chorych ze stężeniami kortyzolu w obrębie fizjologicznych stężeń docelowych [16]. Dodatkowo wykazano obniżoną jakość życia pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy leczonych z zastosowaniem hydrokortyzonu podawanego doustnie w porównaniu do populacji ogólnej, co więcej wraz ze wzrostem dawki obserwuje się obniżenie jakości życia [15], [17]. Reasumując, dokonując oceny efektywności różnych schematów leczenia można stwierdzić, że optymalne wyniki uzyskuje się w przypadku zastosowania schematu trzy razy na dzień (10 mg + 10 mg + 5 mg) z indywidualnym dostosowaniem dawki w oparciu o krzywe stężeń. [18]

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa stosowania analizowanego produktu potwierdziły, że hydrokortyzon w postaci tabletek charakteryzuje dobra tolerancja oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu hydrokortyzonu to: ból brzucha, biegunka, nudności i zmęczenie. W trakcie leczenia mogą wystąpić działania niepożądane, które są znacząco zależne od dawki i czasu trwania leczenia oraz dla których w związku z tym nie jest możliwe określenie częstości [25], [26], [27], [28], [29].

Opracowania (badania) wtórne:

Wnioski z niniejszej analizy są zgodne z wnioskami innych autorów, porównujących efektywność kliniczną hydrokortyzonu podawanego doustnie w ramach **opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, raportów HTA)** [30], [31], [32] oraz danych włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [25], [26], [27], [28], [29].

Wnioski z analizy klinicznej:

Podsumowując, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy, a korzyści kliniczne, wynikające z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Zastosowanie hydrokortyzonu w postaci tabletek jest skutecznym postępowaniem w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy oraz charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Z uwagi na brak dostępnych dowodów wskazujących na różnicę w wynikach zdrowotnych pacjentów stosujących różne dawki jednostkowe analizowanych preparatów (dla porównania z Hydrocortisonum Jelfa®) oraz taką samą substancję czynną wszystkich porównywanych interwencji, w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki) w porównaniu do hydrokortyzonu w postaci tabletek w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w kwietniu 2009 roku [43], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [44] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [45].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [43] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (P.M., A.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),

- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerydy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 01.04.–12.04.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2015 rok). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (P.M., A.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerydy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 01.04.–12.04.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2015 rok). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): stanowią chorzy z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] (hydrokortyzon, tabletki),

- komparator – nierefundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*): hydrokortyzon stosowany doustnie w postaci tabletek,
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (profil farmakokinetyczny, w tym: wyrównanie dobowego stężenia kortyzolu i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), jakość życia) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, zmiana stężenia paramentów metabolicznych i kostnych),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – badania z randomizacją i bez randomizacji dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: chorzy z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania hydrokortyzonu w postaci tabletek względem wybranego komparatora – hydrokortyzonu w postaci tabletek,
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania hydrokortyzonu w postaci tabletek względem wybranego komparatora (nierefundowanej technologii opcjonalnej) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu,
- w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) hydrokortyzonu w postaci tabletek z wybranym komparatorem (nierefundowaną technologią opcjonalną), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie hydrokortyzonu w postaci tabletek i wybranego komparatora z naturalnym przebiegiem choroby,
- badania z randomizacją, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań z randomizacją wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex®*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (P.M., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTMiT [43].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badań z randomizacją, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę wiarygodności badań bez randomizacji z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTM [43]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań bez randomizacji (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (P.M., A.M.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*; SD) lub błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami,

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *relative benefit*; RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *confidence interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *number needed to treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *number needed to harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *relative risk*; RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *confidence interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *number needed to treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *number needed to harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [46].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *odds ratio*; OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego lub średniej różnicy (ang. *mean difference*; MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych

przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM METAANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz nierefundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do metaanalizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [47], [49], [50], [51], [52], [53], [54].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [50] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [51], [52], [53], [54].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub metaanalizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$

$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

2.9.4. ZESTAWIENIE DANYCH

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej – hydrokortyzonu w postaci tabletek z wybranym komparatorem (nierefundowaną technologią opcjonalną) – hydrokortyzon w postaci tabletek w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [45]).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [48].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią chorzy z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie hydrokortyzonu w postaci tabletek (produkt leczniczy Hydrocortisonum-SF®).

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi hydrokortyzon w postaci tabletek.

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - profil farmakokinetyczny, w tym: wyrównanie dobowego stężenia kortyzolu i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), jakość życia,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu

z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, zmiana stężenia paramentów metabolicznych i kostnych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (P.M., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania hydrokortyzonu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Populacja		Porównanie		Referencja
Badanie z randomizacją				
Pierwotna niewydolność kory nadnerczy	Populacja ITT (ang. <i>intention to treat</i>)	Hydrokortyzon w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu vs hydrokortyzon w postaci tradycyjnych tabletek		[1]–[4]
	Populacja ogólna	Hydrokortyzon w postaci tabletek		[5], [7]
Wtórna niewydolność kory nadnerczy	Populacja ITT (ang. <i>intention to treat</i>)	Hydrokortyzon podawany doustnie w postaci kapsułek		[6]
	Populacja ogólna	Hydrokortyzon podawany doustnie w postaci tabletek vs hydrokortyzon podawany we wlewie w postaci płynu do infuzji		[8], [9]–[10]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie		Referencja
Badania o niższej wiarygodności				
Pierwotna niewydolność kory nadnerczy – choroba Addisona	Badanie kohortowe	Hydrokortyzon		[11], [12]
Pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy	Bez grupy kontrolnej – prospektywne			[13]–[14], [15], [16]
	Badania przekrojowe			[17]
Między innymi pacjenci z chorobą Addisona	Bez grupy kontrolnej – retrospektywne			[18]
Pierwotna niewydolność kory nadnerczy – choroba Addisona	Opis przypadku/ opisy przypadków			[19], [20]
Badania nieopublikowane (rejestr badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov)				
Pacjenci z niewydolnością kory nadnerczy	Badanie interwencyjne z randomizacją	Deksametazon, hydrokortyzon podawany doustnie oraz hydrokortyzon podawany we wlewie		[23]
Pierwotna niewydolność kory nadnerczy – choroba Addisona		Hydrokortyzon podawany doustnie vs hydrokortyzon podawany w ciągłym wlewie		[21],
		Hydrokortyzon podawany doustnie		[22]
	Hydrokortyzon, leczenie substytucyjne w stosunku do rezygnacji z leczenia		[24]	
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa				
Pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy	EMA (ChPL, EPAR)	Hydrokortyzon podawany doustnie		[25], [26], [27]
	Raporty FDA			-
	Raporty <i>Health Canada</i>			-
Pierwotna niewydolność kory nadnerczy – choroba Addisona	Inne dowody naukowe (opracowania pierwotne)			[28]
Dzieci z wrodzonym przerostem nadnerczy				[29]
Pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy	Raporty <i>Thompson Micromedex®</i> , <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> , <i>URPL</i>	-		-

Opracowania (badania) wtórne			
Chorzy z niewydolnością kory nadnerczy	Przeglądy systematyczne	Glikokortykosteroidy (hydrokortyzon = kortzol, prednizon), terapia mineralokortykoidowa, dehydroepiandrosteron	[30]
Pacjenci z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy lub chorobą Addisona		Hydrokortyzon	[31]
Pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy	Przeglądy systematyczne z metaanalizą		-
	Metaanalizy		-
	Raporty HTA		[32]
Dorośli pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy	Analizy zbiorcze		-

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ HYDROKORTYZONU (PRODUKT LECZNICZY HYDROCORTISONUM-SF[®], TABLETKI) W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM W PIERWOTNEJ LUB WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ HYDROKORTYZONU W POSTACI TABLETEK W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM W PIERWOTNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano trzy badania z randomizacją dotyczące oceny efektywności klinicznej hydrokortyzonu stosowanego w leczeniu chorych z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy – badanie o akronimie Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4] opisane w 4. referencjach pierwotnych (2. publikacje pełnotekstowe [1] i [2]; 2. publikacje stanowiąca dane z rejestru [3], [4]), badanie Ekman i wsp. 2012 [5] opisane w 1. referencji (publikacja pełnotekstowa) oraz badanie Riedel i wsp. 1993 [7] opisane w 1. referencji (publikacja pełnotekstowa). Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki badania.

W badaniu Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) (N=63) – nie podano definicji. W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa (N=64) definiowanej, jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Badanie zbudowane było z trzech etapów. Etap I: Pacjentów z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy przydzielono losowo do dwóch grup, w których to stosowano naprzemiennie dwa schematy dawkowania (trwającym 12 tygodnie każdy): schemat I – hydrokortyzon w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 20 mg

i 5 mg raz dziennie; schemat II – hydrokortyzon w postaci tradycyjnych tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 8:00, 12:00 i 16:00. Dzienna dawka leku niezależnie od zastosowanego schematu leczenia wynosiła 30 mg. Autorzy badania zaznaczają, że między okresami leczenia a zmianą schematu leczenia nie zastosowano okresu wymywania leku (ang. *washout period*) z uwagi na bezpieczeństwo uczestników. Badanie składało się z dwóch etapów. Etap II: Wszyscy pacjenci biorący udział w etapie I, mogli uczestniczyć w fazie otwartej badania, w której stosowano przez okres 6 miesięcy wyłącznie schemat leczenia oparty na podaniu hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu. Etap III: W kolejnym etapie będącym fazą rozszerzoną udział brali uczestnicy z etapu II oraz 16 nowych pacjentów. W tym etapie również stosowano wyłącznie schemat oparty na zastosowaniu tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu. Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni (12 tygodni dla każdej grupy w układzie naprzemiennym – 3 miesiące dla każdego schematu leczenia) (Etap I); 6 miesięcy (Etap II) oraz 18 miesięcy (Etap III). Zastosowane dawki leków wyniosły odpowiednio: 10 mg (tradycyjna tabletki) oraz 5 mg i 20 mg (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) hydrokortyzonu. Dawka hydrokortyzonu wynosząca 10 mg jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystyce Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF® [25], z kolei dawka 5 mg i 20 mg (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystyce Produktu Leczniczego Plenadren® [58].

W badaniu Ekman i wsp. 2012 [5] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ogólnej (N=15), nie podano definicji. Pacjentów z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy (N=15) przydzielono do dwóch grup, w których to stosowano naprzemiennie dwa schematy dawkowania (trwającym 4 tygodnie każdy): schemat I (schemat dwudawkowy) – hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 20 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 16:00; schemat II (schemat czterodawkowy) – hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 12:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 16:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 22:00. W przypadku zastosowania schematu dwudawkowego chorzy o godzinie 16:00 i 22:00 otrzymywali placebo. Początkowo badanie z zastosowaniem schematu I rozpoczęło 8 uczestników, a schematu II 7 uczestników. Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 4 tygodnie (dla każdego schematu leczenia wynoszącego po 4 tygodnie). Zastosowane dawki leków wyniosły odpowiednio: 5 mg i 10 mg oraz 20 mg hydrokortyzonu. Dawka hydrokortyzonu wynosząca 10 mg jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystyce Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF® [25], z kolei dawka 5 mg i 20 mg nie jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystyce Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF® [25]. Należy jednak zaznaczyć, że dawka wynosząca 20 mg jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce produktu Leczniczego Hydrocortisonum Jelfa® [56], jednakże produkt ten obecnie (kwiecień 2014 rok) nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu

[57]. W związku z powyższym można uznać, że obie prezentacje (10 mg i 20 mg) są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających hydrokortyzon w postaci tabletek. Dodatkowo należy zaznaczyć, że dawka 5 mg hydrokortyzonu nie jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystykach Produktów Leczniczych Hydrocortisonum-SF[®] [25] oraz Hydrocortisonum Jelfa[®] [56].

W badaniu Riedel i wsp. 1993 [7] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ogólnej (N=14), nie podano definicji. Pacjentów z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy – choroba Addisona; (N=14) poddano w losowej kolejności trzem, następującym po sobie schematom dawkowania (trwającym 1 tydzień każdy): schemat I – hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 20 mg, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg; schemat II – hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 30 mg, placebo; schemat III – placebo, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 30 mg. Określony schemat dawkowania odpowiadał podaniu leku w następujących godzinach: 7:00 oraz 19:00. Dodatkowo po trzecim tygodniu leczenia uczestnicy ponownie zostali losowo przydzieleni do trzech schematów leczenia celem powtórzenia obserwacji. Należy zaznaczyć, że Autorzy nie przedstawili żadnych informacji dotyczących zastosowania lub braku zastosowania między poszczególnymi schematami leczenia okresu wymywania leku (ang. *washout period*). Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 3 tygodnie (wyniki przedstawiono dla dwóch harmonogramów leczenia – pierwszego okresu, w którym przydzielono pacjentów do trzech schematów leczenia następujących po sobie oraz dla drugiego okresu następującego po nim w postaci losowego przydziału uczestników do wybranych schematów leczenia). Zastosowane dawki leków wyniosły odpowiednio: hydrokortyzon 10 mg i 20 mg. Dawka hydrokortyzonu wynosząca 10 mg jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystyce Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] [25], z kolei dawka 20 mg nie jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystyce Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] [25]. Należy jednak zaznaczyć, że dawka wynosząca 20 mg jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce produktu Leczniczego Hydrocortisonum Jelfa[®] [56], jednakże produkt ten obecnie (kwiecień 2014 rok) nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu [57]. W związku z powyższym można uznać, że obie prezentacje (10 mg i 20 mg) są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających hydrokortyzon w postaci tabletek.

Ponieważ zidentyfikowano trzy badania porównujące zastosowanie hydrokortyzonu podawanego doustnie w analizowanym wskazaniu, Autorzy niniejszego opracowania rozważyli możliwość przeprowadzenia metaanalizy wyników tych badań. Ostatecznie przeprowadzenie agregacji wyników okazało się niemożliwe w przypadku badań Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4], Ekman i wsp. 2012 [5] i Riedel i wsp. 1993 [7], przede wszystkim ze względu na występujące różnice dotyczące zastosowanych dawek hydrokortyzonu oraz różnych schematów i harmonogramów podania leków oraz

różnych postaci podanych tabletek (tabletki tradycyjne vs tabletki tradycyjne i tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu), czy też różne okresy obserwacji (12 tygodni vs 4 tygodnie vs 3 tygodnie).

W ramach badania Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4] ocenie poddano profil farmakokinetyczny (główny punkt końcowy). Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej tyczyły oceny jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form 36 Health Survey Questionnaire*), pomiar zmęczenia przy zastosowaniu Skali Oddziaływania Zmęczenia (ang. *Fatigue Impact Scale; FIS*), wskaźnika dobrego samopoczucia psychicznego (ang. *Psychological General Well-being Index; PGWBI*), oceniano również konieczność zastosowania terapii ratunkowej. W badaniu oceniano zadowolenie z zastosowanego leczenia oraz stosowanie się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*). Analizie podano profil bezpieczeństwa, w zakresie którego badano wpływ zastosowania dwóch schematów leczenia (zastosowanie hydrokortyzonu w postaci tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu z hydrokortyzonem w postaci tradycyjnych tabletek) na zmianę: wagi ciała, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia cholesterolu frakcji LDL, stężenia cholesterolu frakcji HDL, stężenia markera PINP² (N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I; ang. *Procollagen Type I Aminoterminal Propeptide*;) oraz stężenia osteokalcyny [1]. Dodatkowo w ramach fazy rozszerzonej dokonano długoterminowej oceny profilu bezpieczeństwa zastosowania hydrokortyzonu w postaci tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, a także oceniono poszczególne działania niepożądane [2]. Wyniki dla skuteczności klinicznej przedstawiono dla etapu I badania, z kolei analiza profilu bezpieczeństwa obejmuje wszystkie trzy etapy badania.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej w badaniu Ekman i wsp. 2012 [5] dotyczyły oceny jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form 36 Health Survey Questionnaire*), pomiaru nawyków spania i ryzyka drzemki w różnych sytuacjach z wykorzystaniem Skali Senności Epworth (ang. *Epworth Sleepiness Scale; ESS*) oraz pomiaru zmęczenia przy zastosowaniu Skali Oddziaływania Zmęczenia (ang. *Fatigue Impact Scale; FIS*). Głównym ocenianym wynikiem w badaniu było stężenie ACTH w osoczu o godzinie 7:00 przed przyjęciem hydrokortyzonu w postaci tabletki. Dodatkowo w badaniu ocenie podano profil bezpieczeństwa, w tym nawyk spania przy zastosowaniu wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analog Scale; VAS*) [5].

W badaniu Riedel i wsp. 1993 [7] wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dotyczyły oceny jakości życia mierzonej przy zastosowaniu kwestionariusza ADD (ang. *Addison-questionnaire*) oraz kwestionariusza BBS (ang. *Basler Befindlichkeits-Skala*) i BL (ang. *Beschwerde-Liste*). W badaniu oceniano również zadowolenie z zastosowanego leczenia [7].

² Marker PINP - Marker syntezy nowej cząsteczki kolagenu typu I (marker kości otworzenia), stanowi predyktor złamań.

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ HYDROKORTYZONU W LECZENIU CHORYCH Z PIERWOTNĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ KORY NADNERCZY

Głównym ocenianym wynikiem w badaniu Ekman i wsp. 2012 [5] było stężenie ACTH w osoczu o godzinie 7:00 przed przyjęciem hydrokortyzonu w postaci tabletki. Przeprowadzona analiza wykazała, że mediana stężenia ACTH w osoczu o godzinie 7:00 była **istotnie statystycznie (p=0,003) niższa** w wyniku zastosowania schematu II (czterodawkowego) w porównaniu do schematu I (dwudawkowego) (odpowiednio: 135 [zakres: 18–771 pg/l] vs 502 [zakres: 86–895 pg/l]). Dodatkowo wykazano, że poranne stężenie kortyzolu w surowicy (godzina 7:00) przed przyjęciem pierwszej dawki hydrokortyzonu było **istotnie statystycznie (p=0,027) wyższe** w wyniku zastosowania schematu II w porównaniu do schematu I (47,70 ± 37,00 nmol/L vs 27,60 ± 42,20 nmol/L) [5].

Ocena jakości życia w skali SF-36

Tabela 2. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) hydrokortyzonu; populacja ogólna [5].

Punkt końcowy	Ref.	Schemat I Średnia (SD)	Schemat II Średnia (SD)	Wartość p*^
Ocena jakości życia w skali SF-36				
Funkcjonowanie fizyczne	[5]	91,30 (10,60)	92,30 (10,50)	=0,72
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego		76,70 (38,30)	91,70 (26,20)	=0,066
Dolegliwości bólowe		77,10 (26,60)	85,60 (20,60)	=0,25
Ogólne poczucie zdrowia		79,60 (15,00)	81,70 (14,50)	=0,68
Witalność		71,20 (22,40)	77,30 (16,20)	=0,15
Funkcjonowanie społeczne		95,00 (9,20)	98,30 (4,40)	=0,10
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych		95,60 (11,70)	97,80 (8,60)	=0,56
Poczucie zdrowia psychicznego		85,10 (18,40)	89,30 (12,00)	=0,48

Schemat I (schemat dwudawkowy): hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 20 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 16:00. Schemat II (schemat czterodawkowy): hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 12:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 16:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 22:00. Okres obserwacji: 4 tygodnie. *Przepisano z publikacji referencyjnej [5]. ^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I – schemat dwudawkowy: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 20 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 16:00) względem hydrokortyzonu (schemat II – schemat czterodawkowy: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 12:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 16:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 22:00. Okres obserwacji: 4 tygodnie) wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższą** jakością życia (ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego) mierzonej w skali SF-36 w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [5],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** oceny jakości życia mierzonej w skali SF-36 w zakresie domen: funkcjonowanie fizyczne, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego; w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [5].

Dodatkowo Autorzy badania wskazują, że sumowane wyniki dotyczące jakości życia w zakresie domen psychicznych w wyniku zastosowania schematu czterodawkowego (schemat II) w porównaniu do schematu dwudawkowego (schemat I) wiązały się z istotnie statystycznie **wyższą** jakością życia (odpowiednio: $54,80 \pm 5,30$ vs $53,30 \pm 5,80$; $p = 0,06$). Z kolei sumowane wyniki domen fizycznych wykazał brak istotnej statystycznie przewagi schematu czterodawkowego nad dwudawkowym (odpowiednio: $51,90 \pm 7,00$ vs $49,30 \pm 5,30$; $p = 0,17$) [5].

Przeprowadzona analiza pomiaru nawyków spania i ryzyka drzemki w różnych sytuacjach z wykorzystaniem Skali Senności Epworth (ang. *Epworth Sleepiness Scale*; ESS) **wykazała brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** między badanymi schematami leczenia (rozstęp kwartyłowy [ang. *interquartile range*; IQR]; schemat dwudawkowy: 5,00 [IQR: 2,50; 6,50] vs schemat czterodawkowy: 3,50 [IQR: 2,60; 25,00]) – wyższe wyniki w skali ESS wskazują na wyższe ryzyko senności [5].

Ocena pomiaru zmęczenia przy zastosowaniu Skali Oddziaływania Zmęczenia (ang. *Fatigue Impact Scale*; FIS) **wykazała brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** między analizowanymi schematami dawkowania (schemat dwudawkowy: mediana 8,00 [IQR: 0,00; 28,50] vs schemat czterodawkowy: mediana 9,00 [IQR: 0,00; 21,75]) [5].

Tabela 3. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) hydrokortyzonu; populacja ogólna [7].

Punkt końcowy	Okres leczenia (harmonogram 1 i 2)	Ref.	Wartość początkowa Średnia (SEM)	Schemat I Średnia (SEM)	Schemat II Średnia (SEM)	Schemat III Średnia (SEM)	Zdrowi ochotnicy Średnia (SEM)	Wartość p*^ (schemat I vs schemat II lub III)	Wartość p*^ (schemat I vs zdrowi Ochotnicy)	Wartość p*^ (schemat I vs schemat II lub III)
Ocena jakości życia (Addison-questionnaire)	0–3 tydzień	[7]	15,20 (1,40)	12,60 (2,00)	14,60 (2,10)	14,50 (1,60)	Brak danych.	<0,05	>0,05	>0,05
	3–6 tydzień			13,30 (1,70)	15,20 (2,20)	15,90 (16,00)		<0,05	>0,05	>0,05
Ocena jakości życia (Basler Befindlichkeits-Skala)	0–3 tydzień		23,10 (3,10)	20,70 (3,20)	21,90 (3,60)	24,90 (3,20)	14,20 (0,30)	<0,05	>0,05	>0,05
	3–6 tydzień			23,10 (3,50)	24,70 (3,90)	25,10 (3,00)		<0,05	>0,05	>0,05
Ocena jakości życia (Beschwerde-Liste)	0–3 tydzień		75,30 (4,00)	75,30 (4,80)	70,60 (6,10)	66,30 (5,302)	77,60 (1,20)	<0,05	>0,05	>0,05
	3–6 tydzień			72,80 (5,60)	70,20 (5,90)	70,60 (5,50)		<0,05	>0,05	>0,05

*Przepisano z publikacji referencyjnej [7]. ^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I: hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 20 mg przyjmowany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg przyjmowany o godzinie 19:00) względem hydrokortyzonu (schemat II: hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 30 mg przyjmowany o godzinie 7:00, placebo przyjmowane o godzinie 19:00) lub (schemat III: placebo przyjmowane o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 30 mg przyjmowany o godzinie 19:00) wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższą** jakością życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza: Addison-questionnaire, Basler Befindlichkeits-Skala, Beschwerde-Liste w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie dla obu harmonogramów [7].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I: hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 20 mg przyjmowany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg przyjmowany o godzinie 19:00) względem zdrowych ochotników wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie:** jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza: Addison-questionnaire, Basler Befindlichkeits-Skala, Beschwerde-Liste w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie dla obu harmonogramów [7].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat II: hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 30 mg przyjmowany o godzinie 7:00, placebo przyjmowane o godzinie 19:00) względem hydrokortyzonu (schemat III: placebo przyjmowane o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 30 mg przyjmowany o godzinie 19:00) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie:** jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza: Addison-questionnaire, Basler Befindlichkeits-Skala, Beschwerde-Liste w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie dla obu harmonogramów [7].

Dodatkowo przeprowadzona przez Autorów badania Riedel i wsp. 1993 [7] analiza zadowolenia z leczenia wykazała istotną przewagę schematu I nad II ($p < 0,05$). Wykazano, że znacząca większość chorych (n/N [%]: 9/14 [64%]) preferowała pierwszy schemat leczenia tj.: hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 20 mg przyjmowany o godzinie 7:00 oraz hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg przyjmowany o godzinie 19:00 w porównaniu do schematu II, który preferowało 4 chorych (29%), czy schematu II – 2 uczestników (14%) [7].

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA HYDROKORTYZONU W LECZENIU CHORYCH Z PIERWOTNĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ KORY NADNERCZY

Tabela 4. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) hydrokortyzonu; populacja ogólna [5].

Punkt końcowy	Ref.	Schemat I Średnia (SD)	Schemat II Średnia (SD)	Wartość p* [^]
Masa ciała [kg]		75,10 (14,20)	74,90 (14,20)	>0,05
BMI [kg/m ²]		24,20 (3,20)	24,00 (3,40)	>0,05
Wskaźnik talia-biodra (<i>waist-hip ratio</i> ; WHR)		0,92 (0,08)	0,93 (0,06)	>0,05
Skurczowe ciśnienie krwi w pozycji leżącej [mm Hg]		125 (16)	124 (12)	>0,05
Rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji leżącej [mm Hg]		77 (9)	79 (5)	>0,05
Tętno w pozycji leżącej [uderzenia/min]		62 (12)	60 (7)	>0,05
Skurczowe ciśnienie krwi w pozycji stojącej [mm Hg]		114 (16)	117 (13)	>0,05
Rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji stojącej [mm Hg]	[5]	77 (9)	77 (7)	>0,05
Tętno w pozycji stojącej [uderzenia/min]		76 (12)	69 (11)	>0,05
Stężenie wolnego kortyzolu w moczu [nmol/24h]		337 (173)	330 (93)	>0,05
Stężenie glukozy w osoczu [mmol/L]		5,4 (0,9)	5,30 (0,90)	>0,05
Stężenie reniny w osoczu [ng/L]		54 (zakres: 12; 88)	29 (zakres: 29; 87)	>0,05
Stężenie sodu w osoczu [mmol/L]		140 (4)	139 (6)	>0,05
Stężenie potasu w osoczu [mmol/L]		3,6 (0,10)	3,70 (0,20)	>0,05

Schemat I (schemat dwudawkowy): hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 20 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 16:00. Schemat II (schemat czterodawkowy): hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 12:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 16:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 22:00. Okres obserwacji: 4 tygodnie. *Przepisano z publikacji referencyjnej [5]. [^]Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I – schemat dwudawkowy: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 20 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 16:00) względem hydrokortyzonu (schemat II – schemat czterodawkowy: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek**

w dawce 10 mg podawany o godzinie 12:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 16:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 22:00. Okres obserwacji: 4 tygodnie) wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** oceny masy ciała, BMI, wskaźnika talia-biodra, skurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej, rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej, tętna w pozycji leżącej i stojącej, stężenia wolnego kortyzolu w moczu, stężenia glukozy, reniny, sodu, potasu w osoczu w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [5].

W badaniu Ekman i wsp. 2012 [5] przedstawiono wyniki dotyczące nawyku spania przy zastosowaniu wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analog Scale*; VAS). Wyniki wykazały graniczną istotność statystyczną, co oznacza mniejsze zmęczenie podczas leczenia z zastosowaniem schematu czterodawkowego w porównaniu ze schematem dwudawkowym (odpowiednio: $54,00 \pm 28,00$ vs $65,60 \pm 25,00$; $p=0,05$) [5].

Pacjenci stosujący schemat dwudawkowy (schemat I) raportowali **istotnie statystycznie ($p=0,03$) krótszą** medianę godziny porannego przebudzenia w porównaniu do zastosowania schematu czterodawkowego (schemat II) (odpowiednio: mediana $6:29 \pm 59$ min vs mediana $6:41 \pm 64$ min). Dodatkowo wykazano **brak istotnych statystycznie ($p=0,41$) różnic** w zakresie liczby przebudzeń w ciągu snu (schemat I: $2,27 \pm 1,43$ min [mediana 2,00] vs schemat II: $1,86 \pm 1,51$ [mediana 1,50]). Większość nocnych przebudzeń nie była krótsza niż 15 minut, kilku pacjentów zgłaszało dłuższe przebudzenie, choć uzyskane wyniki **nie wykazały istotnych statystycznie ($p=0,41$) różnic** [5].

W ramach oceny nawyków spania oceniano również długość snu (wynik w ocenie pacjenta), która **nie wykazała istotnych statystycznie ($p=0,13$) różnic** między schematem I i schematem II (odpowiednio: $7,37 \pm 0,48$ h vs $7,13 \pm 0,092$ h). Dodatkowo 9 chorych z grupy stosującej dwie dawki stwierdziło, że długość snu była wystarczająca, natomiast 6, że czas ten był zbyt krótki. Z kolei w wyniku zastosowania cztero dawkowego schematu 10 pacjentów stwierdziło, że czas snu był wystarczający i 5, że czas ten był zbyt krótki [5].

5.1.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ HYDROKORTYZONU W POSTACI TABLETEK WZGLĘDEM HYDROKORTYZONU W POSTACI TABLETEK O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM W PIERWOTNEJ NIWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY

Tabela 5. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) hydrokortyzonu; populacja ITT [1].

Punkt końcowy	Ref.	Schemat I Średnia (SD) N	Schemat II Średnia (SD) N	Stosunek schemat I do schemat II lub różnica między schematami (95% CI)*	Wartość p*^
C_{max1} [nmol/L]	[1]	690,70 (109,20) N=61	802,80 (136,20) N=61	Różnica: -111,989 (-133,980; -89,999)	<0,0001
C_{6h} [nmol/L]		278,50 (134,90) N=60	426,70 (136,20) N=61	Różnica: -148,015 (-189,469; -106,561)	<0,0001
C_{7h} [nmol/L]		214,10 (106,80) N=60	322,40 (110,00) N=60	Różnica: -108,306 (-140,193; -76,420)	<0,0001
AUC_{0-4h} [h * nmol/L]		2053,70 (432,00) N=61	1929,70 (409,90) N=61	Stosunek: 1,064 (1,032; 1,097)	=0,0002
AUC_{4-10h} [h * nmol/L]		1334,70 (582,50) N=61	1839,00 (599,00) N=61	Stosunek: 0,695 (0,632; 0,765)	<0,0001
AUC_{10-24h} [h * nmol/L]		465,00 (352,20) N=61	1058,00 (752,40) N=61	Stosunek: 0,412 (0,338; 0,504)	<0,0001
AUC_{0-nieskończoność} [h * nmol/L]		3972,60 (1125,90) N=52	5162,80 (1777,20) N=52	Stosunek: 0,776 (0,714; 0,843)	<0,0001
T_{200 nmol/L} [h]		0,262 (0,154) N=62	0,213 (0,119) N=62	Różnica: 0,049 (0,006; 0,093)	=0,0280
T_{max1} [h]		1,11 (0,84) N=61	0,837 (0,388) N=61	Różnica: 0,270 (0,028; 0,512)	=0,0214

Schemat I: hydrokortyzon w tabletkach o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowany raz dziennie. Schemat II: hydrokortyzon w tradycyjnych tabletkach stosowany trzy razy na dobę. Okres obserwacji: 12 tygodni. *Przepisano z publikacji referencyjnej [1]. ^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Głównym ocenianym wynikiem w badaniu Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4] był profil farmakokinetyczny. Przeprowadzona analiza wykazała, że średnie stężenie kortyzolu AUC_{0-24h} (pole powierzchni pod krzywą; ang. *area under the curve*) było istotnie statystycznie (p<0,0001) mniejsze w przypadku zastosowania hydrokortyzonu raz dziennie w postaci tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu o 19,4% w porównaniu do zastosowania tradycyjnej tabletki trzy razy na dobę (stosunek stężenia kortyzolu w wyniku podania tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu raz na dobę do stężenia kortyzolu w wyniku podania tradycyjnej tabletki trzy razy na dobę wyniósł 0,806). Średnie stężenie kortyzolu AUC_{0-4h} wyniku zastosowania hydrokortyzonu trzy razy dziennie w postaci tradycyjnej tabletki było 6,4% niż w przypadku zastosowania tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu raz na dobę, przy czym średnie stężenie kortyzolu AUC_{4-10h} było o 30,5% niższe oraz średnie stężenie kortyzolu AUC_{10-24h} było o 58,8% niższe w przypadku zastosowania tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu niż tradycyjnej

tabletki [1]. Reasumując w porównaniu z tradycyjnymi tabletkami podawanymi trzy razy na dobę, leczenie tabletkami o zmodyfikowanym uwalnianiu podawanymi raz na dobę wiązało się ze zwiększeniem ekspozycji organizmu na kortyzol w ciągu pierwszych czterech godzin po przyjęciu dawki porannej, ale ze zmniejszeniem ekspozycji późnym popołudniem/wieczorem oraz w okresie 24 godzin [1], [58].

Wyniki dotyczące pomiaru zmęczenia przy zastosowaniu Skali Oddziaływania Zmęczenia (ang. *Fatigue Impact Scale*; FIS) wykazały przewagę zastosowania hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu raz na dobę nad zastosowaniem tradycyjnych tabletek trzy razy na dobę w zakresie całkowitych wyników ($p=0,08$), oraz w zakresie funkcjonowania psychicznego ($p=0,04$) oraz funkcjonowania poznawczego ($p=0,054$), choć uzyskane wyniki były **nieistotnie statystycznie** w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1]. Dodatkowo przeprowadzona analiza wyników wskaźnika dobrego samopoczucia psychicznego (ang. *Psychological General Well-being Index*; PGWBI) wykazała **nieistotną statystycznie ($p=0,06$) przewagę** stosowania tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu raz na dobę w zakresie całkowitej liczby punktów w skali PGWBI w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni. Z kolei wyniki dotyczące pozytywnego samopoczucia również faworyzują schemat z zastosowaniem tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (wyniki istotny statystycznie $p=0,03$). Wyniki dotyczące oceny jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form 36 Health Survey Questionnaire*) wykazały **brak istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** między ocenianymi schematami leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1].

Analiza wyników dotycząca konieczności zastosowania terapii ratunkowej wykazała, że odsetek dni wymagających zwiększenia zastosowania hydrokortyzonu była niska w obu badanych schematach leczenia (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu raz na dobę: średnia 3,8 vs tradycyjna tabletki trzy razy na dobę: średnia 1,9%; mediana 0,0% dla obu schematów leczenia). Oznacza to, że zdecydowana większość pacjentów nie wymagała zwiększenia wykorzystania hydrokortyzonu przez okres 3 miesięcy. Dodatkowo wykazano, że w związku ze stresem fizycznym lub psychicznym wzrost częstości zastosowania hydrokortyzonu w grupie stosującej tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu raz na dobę w porównaniu do zastosowania tradycyjnej tabletki trzy razy na dobę wyniosło odpowiednio: 0,4% i 0,2% [1].

W badaniu Autorzy dokonali również oceny stosowania się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*), który w przypadku zastosowania tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu raz na dzień był zbliżony do *compliance* związanego z zastosowaniem tradycyjnej tabletki trzy razy na dobę (odpowiednio: 105% \pm 8,0% vs 103% \pm 13,2%) [1]. Dodatkowo ocenie podlegało zadowolenie pacjentów z zastosowanego leczenia. Zdecydowanie większy odsetek uczestników (85%) **istotnie statystycznie ($p=0,0001$)**

preferował zastosowanie tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu raz dziennie w porównaniu do tradycyjnej tabletki stosowanej trzy razy na dobę w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni. Dodatkowo w fazie rozszerzonej 92% badanych nadal preferował schemat z zastosowaniem tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu podawanej raz dziennie [1].

5.1.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA HYDROKORTYZONU W POSTACI TABLETEK WZGLĘDEM HYDROKORTYZONU W POSTACI TABLETEK O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM W PIERWOTNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY

Tabela 6. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) hydrokortyzonu stosowanego trzy razy dziennie względem hydrokortyzonu stosowanego raz dziennie; populacja bezpieczeństwa (etap I) [1].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa I N=32 n (%)	Grupa II N=32 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p**	NNT/ NNH [95% CI]*
Poważne działania niepożądane	[1]	2 (6,3%*)	6 (18,9%*)	0,33 [0,08; 1,32]	>0,05*	-
Działania niepożądane o ciężkim nasileniu		3 (9,4%*)	2 (6,3%*)	1,50 [0,32; 7,18]	>0,05*	-
Zapalenie nosa i gardła		15 (46,9%*)	7 (21,9%*)	2,14 [1,05; 4,59]	>0,05*	-
Zmęczenie		3 (9,4%*)	8 (25,0%*)	0,38 [0,11; 1,17]	>0,05*	-
Nieżył żołądka i jelit		2 (6,3%*)	8 (25,0%*)	0,25 [0,06; 0,94]	<0,05*	6 [3; 109]
Grypa		2 (6,3%*)	8 (25,0%*)	0,25 [0,06; 0,94]	<0,05*	6 [3; 109]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		13* (39,1%)	14* (43,8%)	0,93 [0,52; 1,65]	>0,05*	-

Grupa I: hydrokortyzon stosowany trzy razy dziennie. Grupa II: hydrokortyzon stosowany raz dziennie. Okres obserwacji: 12 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu w postaci tradycyjnych tabletek stosowanych trzy razy dziennie względem hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanego raz dziennie wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia: nieżytu żołądka i jelit** (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że podanie hydrokortyzonu stosowanego trzy razy dziennie spowoduje, że u 1. chorego na 6. nie wystąpi nieżyt nosa i gardła) oraz **grypy** (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że podanie hydrokortyzonu stosowanego trzy razy dziennie spowoduje, że u 1. chorego na 6. nie wystąpi grypa) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych o ciężkim nasileniu, zapalenia nosa i gardła, zmęczenia, zakażeń i zarażeń pasożytniczych w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1].

W I i II etapie badania żaden pacjent nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych [2].

Tabela 7. Profil bezpieczeństwa (ciągłe punkty końcowe) hydrokortyzonu stosowanego trzy razy dziennie względem hydrokortyzonu stosowanego raz dziennie; populacja bezpieczeństwa (etap I) [1].

Punkt końcowy	Re f.	Wartość początkowa Średnia (SD)	Schemat I Średnia (SD)	Schemat II Średnia (SD)	Schemat I – schemat II	Wartość p*^
Masa ciała [kg]		Bd.	Bd.	Bd.	-0,70 (Bd.)	= 0,005
Ciśnienie skurczowe krwi [mm Hg]		Bd.	Bd.	Bd.	-5,50 (Bd.)	= 0,0001
Rozkurczowe ciśnienia krwi [mm Hg]		Bd.	Bd.	Bd.	-2,30 (Bd.)	= 0,03
Tętno [uderzenia/minutę]		Bd.	Bd.	Bd.	2,20 (Bd.)	= 0,003
Stężenie HbA1c [%]		4,90(1,10) N=60	4,90 (0,90) N=61	5,00 (1,10) N=59	-0,10 (0,40) N=57	= 0,0006
Stężenie cholesterolu całkowitego [mmol/L]		5,30 (1,10) N=63	5,20 (1,00) N=57	5,30 (0,90) N=57	0,00 (0,40) N=51	=0,6729
Stężenie cholesterolu LDL [mmol/L]		3,10 (1,00) N=63	3,00 (0,90) N=57	3,10 (0,90) N=57	0,00 (0,30) N=51	=0,9131
Stężenie cholesterolu HDL [mmol/L]	[1]	1,40 (0,40) N=63	1,40 (0,40) N=57	1,50 (0,40) N=57	-0,10 (0,20) N=51	< 0,0001
Stężenie trój glicerydów [mmol/L]		1,50 (0,80) N=62	1,60 (0,90) N=57	1,40 (0,60) N=57	0,20 (0,60) N=51	= 0,0086
Stężenie markera PINP [µg/L]		57,20 (28,30) N=63	63,90 (34,80) N=58	56,10 (29,20) N=58	6,10 (15,50) N=53	= 0,0036
Stężenie osteokalcyny [µg/L]		11,40 (5,60) N=63	13,40 (6,50) N=58	12,40 (5,40) N=58	0,70 (4,50) N=53	=0,2337

Schemat I: hydrokortyzon w tabletkach o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowany raz dziennie. Schemat II: hydrokortyzon w tradycyjnych tabletkach stosowany trzy razy na dobę. Okres obserwacji: 12 tygodni. Bd. – brak danych. ^Wartość przepisana z publikacji referencyjnej. *Przepisano z publikacji referencyjnej [1]. ^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanego raz dziennie względem hydrokortyzonu w postaci tradycyjnych tabletek stosowanych trzy razy dziennie wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia zmiany:** stężenia HbA1c, stężenia cholesterolu HDL, stężenia trój glicerydów, stężenia markera PINP, masy ciała, skurczowego ciśnienia krwi, rozkurczowego ciśnienia krwi w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia zmiany:** tętna w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka zmiany:** stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, stężenia osteokalcyny w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1].

Dodatkowo Autorzy badania wskazują, że w trakcie 24 tygodniowego okresu leczenia (Etap II) średnio masa ciała uległa **istotnemu statystycznie ($p=0,02$) zmniejszeniu** o 0,9 kg w wyniku zastosowania schematu opartego na podaniu hydrokortyzonu raz dziennie w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu [1].

Dodatkowo w ramach etapu III dokonano długoterminowej oceny profilu bezpieczeństwa zastosowania hydrokortyzonu w postaci tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, a także oceniono poszczególne działania niepożądane [2].

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że w czasie etapu I u 65,5% obserwowano co najmniej jedno działanie niepożądane otrzymujących schedę trzy razy na dobę oraz u 73,4% otrzymujących schemat raz na dobę. W czasie między 3 pierwszymi (3–6 miesięcy) a drugimi 3 miesiącami (6–9 miesięcy) trwania etapu II odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane w wyniku zastosowania schematu opartego na podaniu hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu raz na dobę wzrósł z 51 do 54% [2].

W poniższej tabeli przedstawiono analizę profilu bezpieczeństwa dla etapu III badania, w którym podawano hydrokortyzon w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu doustnie raz dziennie (w etapie II uwzględniono 55 pacjentów biorących udział w poprzednich etapach badania oraz 16 nowych uczestników) [2].

Tabela 8. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) hydrokortyzonu; populacja bezpieczeństwa (etap III) [2].

Punkt końcowy	Ref.	0–6 miesięcy		6–12 miesięcy		12–18 miesięcy		0–18 miesięcy	
		Liczba zdarzeń	Pacjenci z ≥1 zdarzeniem n (%)	Liczba zdarzeń	Pacjenci z ≥1 zdarzeniem n (%)	Liczba zdarzeń	Pacjenci z ≥1 zdarzeniem n (%)	Liczba zdarzeń	Pacjenci z ≥1 zdarzeniem n (%)
Działania niepożądane ogółem	[2]	136	53 (74,60%)	79	44 (64,70%)	107	50 (70,50%)	322	68 (95,80%)
Poważne działania niepożądane		6	6 (8,50%)	4	3 (4,40%)	5	4 (5,90%)	15	10 (14,10%)
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych		2	2 (2,80%)	0	0 (0,00%)	1	1 (1,40%)	3	3 (4,20%)
Działania niepożądane występujące u ≥10% pacjentów w ciągu 18 miesięcy obserwacji									
Zapalenie nosa i gardła	[2]	28	16 (22,50%)	18	14 (20,60%)	21	15 (22,10%)	67	31 (43,70%)
Zmęczenie		5	5 (7,00%)	6	6 (8,80%)	11	6 (8,80%)	22	15 (21,10%)
Nieżyt żołądka i jelit		11	10 (14,10%)	3	3 (4,40%)	5	5 (7,40%)	19	15 (21,10%)
Ból głowy		11	11 (15,50%)	5	3 (4,40%)	2	2 (2,90%)	18	14 (19,70%)
Zawrót głowy		7	6 (8,50%)	2	2 (2,90%)	3	3 (4,40%)	12	10 (14,10%)
Gorączka		4	4 (5,60%)	3	3 (4,40%)	3	3 (4,40%)	10	9 (12,70%)
Bóle stawów		1	1 (1,40%)	3	3 (4,40%)	5	5 (7,40%)	9	9 (12,70%)

Grupa I: hydrokortyzon. Okres obserwacji: 18 miesięcy. *Wartość przepisana z publikacji referencyjnej [2]. ^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami

5.1. Analiza efektywności klinicznej hydrokortyzonu w postaci tabletek w leczeniu substytucyjnym pierwotnej niewydolności kory nadnerczy

5.2. Analiza efektywności klinicznej hydrokortyzonu w postaci tabletek w leczeniu substytucyjnym wtórnej niewydolności kory nadnerczy



Pacjenci, którzy nie uczestniczyli w etapie I lub II badania (n=16) uczestniczyli w dodatkowych 3 miesiącach leczenia. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane w pierwszym, drugim lub trzecim 6 miesięcznym okresie obserwacji (0–6, 6–12, 12–18) wyniósł od 64,7 do 74,6%. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie nosogardzieli, zmęczenie, zapalenie żołądka i jelit, bóle głowy, zawroty głowy, gorączka, i bóle stawów. W III etapie badania 3 pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych (1 pacjent zmarł po upadku, 1 pacjent zakończył udział w badaniu z powodu krwotoku podpajęczynówkowego oraz 1 pacjent przerwał leczenie z powodu zmęczenia związanego z przeziębieniem). Dzienna dawka leku w etapie I i II były dawkami stałymi (hydrokortyzon w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu raz dziennie w schemacie: 20 mg + 5 mg +5 mg). W etapie III badania dzienna dawka wymagała zmniejszenia u 9 pacjentów, zwiększenia u 6 pacjentów, 4 pacjentów zmieniło dawkę, a następnie powróciło do dawki wyjściowej. Porównanie wyników etapu I (faza randomizacji) z wynikami fazy rozszerzonej (18 miesięcy) obserwowano zmniejszenie masy ciała do $1,4 \pm 3,9$ kg ($p=0,046$), natomiast nie obserwowano zmiany ciśnienia skurczowego (-1 ± 13 mm Hg) i rozkurczowego (-1 ± 10 mm Hg) krwi oraz stężenia HbA1c ($0,1 \pm 0,5$) [2].

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ HYDROKORTYZONU W POSTACI TABLETEK W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją dotyczące oceny efektywności klinicznej hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci kapsułek stosowanego w leczeniu chorych z wtórną niewydolnością kory nadnerczy – badanie Benson i wsp. 2012 [6] opisane w 1. referencji (publikacja pełnotekstowa). Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki zidentyfikowanych badań.

W badaniu Benson i wsp. 2012 [6] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) (N=59), nie podano definicji. Pacjentów z wtórną niewydolnością kory nadnerczy (N=18) podano w losowej kolejności trzem, następującym po sobie schematom dawkowania (trwającym 4 tygodnie każdy): schemat I – hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo; schemat II – hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg; schemat III – prednizon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo, placebo, placebo. Określony schemat dawkowania,

odpowiadał podaniu leku w następujących godzinach: 7:00, 12:00, 15:00 oraz 18:00. Dodatkowo należy zaznaczyć, że między poszczególnymi schematami leczenia nie zastosowana okresu wymywania leku (ang. *washout period*). W badaniu uwzględniono również grupę kontrolną (N=20), a także grupę kontrolną w postaci zdrowych ochotników (N=21). Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 4 tygodnie (dla każdego schematu leczenia wynoszącego po 4 tygodnie). Zastosowane dawki leków wyniosły odpowiednio: hydrokortyzon 5 mg i 10 mg oraz prednizon 5 mg. Dawka hydrokortyzonu wynosząca 10 mg jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystyce Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] [25], dawka 5 mg prednizonu jest również zgodna z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego Encortin[®] [55]. Dodatkowo należy zaznaczyć, że dawka 5 mg hydrokortyzonu nie jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystyce Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] [25].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej w badaniu Benson i wsp. 2012 [6] dotyczyły oceny jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form 36 Health Survey Questionnaire*), uczucie przygnębienia przy wykorzystaniu krótkiego inwentarza objawów (ang. *Brief Symptom Inventory*; BSI), czujność przy wykorzystaniu Stanfordzkiej Skali Senności (ang. *Stanford Sleepiness Scale*; SSS), a także dobre samopoczucie przy zastosowaniu skali Bf-S. Dodatkowo w badaniu oceniani zadowolenie z leczenia przy wykorzystaniu wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analog Scale*; VAS) [6].

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ HYDROKORTYZONU (RÓŻNE SCHEMATY DAWKOWANIA) PODAWANEGO DOUSTNIE W POSTACI TABLETEK W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY

Tabela 9. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) hydrokortyzonu; populacja ITT [6].

Punkt końcowy	Ref.	Schemat I N=18 Średnia (SD)	Schemat II N=18 Średnia (SD)	Schemat III N=18 Średnia (SD)	Grupa kontrolna Średnia (SD)	Grupa zdrowych ochotników w Średnia (SD)	Wartość p [^] (schemat I vs schemat II)	Wartość p [^] (schemat I vs schemat III)	Wartość p [^] (schemat II vs schemat III)	Wartość p [^] (schemat I, II, III vs grupa zdrowych ochotników)	Wartość p [^] (schemat I, II, III vs grupa kontrolna)
Jakość życia w skali SF-36 – funkcjonowanie fizyczne	[6]	43,90 (15,50)	40,70 (13,40)	42,80 (12,20)	45,80 (11,70)	53,00 (10,40)	<0,05*	>0,05*	>0,05*	<0,05*	>0,05*
Jakość życia w skali SF-36 - poczucie zdrowia psychicznego		46,30 (8,70)	46,40 (12,80)	46,50 (12,70)	50,20 (10,70)	52,60 (9,20)	>0,05*	>0,05*	>0,05*	>0,05*	>0,05*
Globalny wskaźnik ciężkości (uczucie przygnębienia) w skali BSI		57,90 (11,40)	58,10 (12,90)	58,20 (13,50)	56,70 (13,50)	49,30 (13,40)	>0,05*	>0,05*	>0,05*	<0,05*	>0,05*
Czułość w skali SSS (godzina 7:00)		2,50 (0,35)	2,30 (0,32)	2,40 (0,33)	2,50 (0,35)	2,20 (0,25)	>0,05*	>0,05*	>0,05*	<0,05*	>0,05*
Czułość w skali SSS (godzina 12:00)		1,70 (0,24)	1,70 (0,29)	1,70 (0,19)	1,30 (0,21)	1,30 (0,21)	>0,05*	>0,05*	>0,05*	<0,05*	>0,05*
Czułość w skali SSS (godzina 15:00)		1,80 (0,27)	1,80 (0,24)	2,00 (0,39)	1,40 (0,13)	1,40 (0,13)	>0,05*	>0,05*	>0,05*	<0,05*	>0,05*
Czułość w skali SSS (godzina 18:00)		1,70 (0,21)	2,10 (0,30)	1,80 (0,27)	1,50 (0,17)	1,50 (1,07)	>0,05*	>0,05*	>0,05*	<0,05*	>0,05*
Czułość w skali SSS (godzina 22:00)		2,70 (0,39)	3,40 (0,50)	3,30 (0,48)	2,40 (0,37)	2,40 (0,37)	>0,05*	>0,05*	>0,05*	<0,05*	>0,05*
Zadowolenie z leczenia w skali VAS		51,20 (33,10)	56,60 (27,30)	62,10 (28,50)	-	-	>0,05*	>0,05*	>0,05*	-	-

Schemat I: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg, placebo. Schemat II: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg. Schemat III: prednizon w postaci tabletek w dawce 5 mg, placebo, placebo, placebo. Grupa kontrolna. Grupa IV: grupa zdrowych ochotników stosujących hydrokortyzon. Okres obserwacji: 4 tygodnie. *Przepisano z publikacji referencyjnej [6]. ^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg, placebo) względem hydrokortyzonu (schemat II: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg) wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższą** jakością życia mierzoną w skali SF-36 (funkcjonowanie fizyczne) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg, placebo) lub hydrokortyzonu (schemat II: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg) względem grupy zdrowych ochotników wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższą** jakością życia mierzoną w skali SF-36 (funkcjonowanie fizyczne) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6].
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** uczuciem przygnębienia ocenianym przy wykorzystaniu krótkiego inwentarza objawów (ang. *Brief Symptom Inventory*; BSI) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą** czujnością mierzoną w Stanfordzkiej Skali Senności (ang. *Stanford Sleepiness Scale*; SSS) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie prednizonu (schemat III: prednizon w postaci tabletek w dawce 5 mg, placebo, placebo, placebo) względem grupy zdrowych ochotników wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższą** jakością życia mierzoną w skali SF-36 (funkcjonowanie fizyczne) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6].
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** uczuciem przygnębienia ocenianym w skali BSI w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6].

Dodatkowo należy zaznaczyć, że wykazano **brak istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic** między porównaniem: schemat I, II, III [łącznie wyniki] vs grupa kontrolna; schemat I vs schemat III; schemat II vs schemat III we wszystkich ocenianych punktach końcowych w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6]. **Brak istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic** wykazało również porównanie schematu I, II, III [łącznie wyniki] z grupą zdrowych ochotników w zakresie oceny jakości życia mierzonej w skali SF-36 (poczucie zdrowia psychicznego) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6].

5.2. Analiza efektywności klinicznej hydrokortyzonu w postaci tabletek w leczeniu substytucyjnym wtórnej niewydolności kory nadnerczy

5.3. Analiza efektywności klinicznej hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji w leczeniu substytucyjnym wtórnej niewydolności kory nadnerczy



Dodatkowo przeprowadzona przez Autorów badania Benson i wsp. 2012 [6] analiza zadowolenia z leczenia wykazała **brak istotnych ($p > 0,05$) różnic** w zakresie zadowolenia z leczenia (porównania pomiędzy poszczególnymi schematami leczenia tj.: schemat I vs schemat II; schemat I vs schemat III; schemat II vs schemat III) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6].

Łączne wyniki dla wszystkich schematów należy interpretować z ostrożnością ponieważ uwzględniają one również zastosowanie schematu III, który opiera się na podaniu prednizonu, stąd wyniki te nie odzwierciedlą w pełni analizy efektywności hydrokortyzonu w postaci tabletek w analizowanym wskazaniu.

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ HYDROKORTYZONU PODAWANEGO DOUSTNIE W POSTACI TABLETEK WZGLĘDEM HYDROKORTYZONU PODAWANEGO WE WLEWIE W POSTACI PŁYNU DO INFUZJI W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa badania z randomizacją dotyczące oceny efektywności klinicznej hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek stosowanego w leczeniu chorych z chorobą Addisona – badanie Gagliardi i wsp. 2014 [8] opisane w 1. referencji (publikacja pełnotekstowa) oraz badanie Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10] opisane w 2. referencjach (1. publikacja pełnotekstowa [9], 1. publikacja stanowiące dane z rejestru [10]). Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki zidentyfikowanych badań.

Biorąc pod uwagę fakt, że zidentyfikowane badania Gagliardi i wsp. 2014 [8] oraz Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10] nie dotyczą w pełni analizowanego problemu, Autorzy niniejszej analizy klinicznej postanowili jednak je przedstawić z uwzględnieniem wyłącznie najistotniejszych ocenianych punktów końcowych dotyczących profilu farmakokinetycznego, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa porównania zastosowania hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek z hydrokortyzonem podawanym we wlewie w postaci płynu do infuzji. Co więcej powyższe badania stanowią jedynie dodatkową wartość w ocenie efektywności klinicznej hydrokortyzonu podawanego w postaci tabletek, jednak badania te nie odnoszą się do wybranego komparatora stanowiącego hydrokortyzon w postaci tabletek.

W badaniu Gagliardi i wsp. 2014 [8] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ogólnej (N=10), nie podano definicji. Projekt badania zakładał poddanie uczestników randomizacji do dwóch grup: grupa I stosująca hydrokortyzon podawany doustnie lub placebo oraz grupa II stosująca hydrokortyzon we wlewie lub placebo przez okres 4 tygodni. Po tym okresie uczestnicy przechodzili okres eliminacji leku (ang. *washout period*) trwający 2 tygodnie, po którym ocena parametrów została dokonana po kolejnych 4 tygodniach leczenia po zmianie grup (grupa I stosowała hydrokortyzon we wlewie lub placebo, natomiast grupa II stosująca hydrokortyzon podawany doustnie lub placebo). Zastosowane dawki leków wyniosły odpowiednio: hydrokortyzon podawany doustnie trzy razy dziennie (o godzinie: 8:00, 12:00 oraz 16:00), gdzie całkowita dobową dawką odpowiadała zwykłemu leczeniu chorego; hydrokortyzon podawany we wlewie rozcieńczono w sterylnej wodzie do iniekcji w stężeniu 50 mg/ml. Infuzja placebo w postaci soli fizjologicznej, natomiast placebo podawane doustnie stanowiła laktoza, tabletką identyczną jak tabletką zawierająca hydrokortyzon.

W badaniu Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ogólnej, nie podano definicji. W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej, nie podano definicji. Projekt badania zakładał co najmniej 1 miesięczny okres eliminacji leku (ang. *washout period*) po wizycie kontrolnej na początku badania (0 tydzień). Po okresie eliminacji leku uczestnicy zostali poddani randomizacji do dwóch grup: grupa I stosująca hydrokortyzon podawany doustnie oraz grupa II stosująca hydrokortyzon we wlewie przez okres 12 tygodni. Po tym okresie ponownie uczestnicy przechodzili okres eliminacji leku trwający co najmniej 2 miesiące, po którym ocena parametrów została dokonana po kolejnych 12 tygodniach leczenia po zmianie grup (grupa I stosowała hydrokortyzon we wlewie, natomiast grupa II stosująca hydrokortyzon podawany doustnie). Hydrokortyzon we wlewie podawany był przy zastosowaniu pompy insulinowej, przy zastosowaniu dawkowania: 10,5 mg/m²/dzień (o godzinie 8:00, 14:00 dawka 0,5 mg/ m²/dzień; między godzinami 14:00 a 20:00 dawka 0,2 mg/ m²/dzień; między godzinami 20:00 a 2:00 dawka 0,05 mg/ m²/dzień; między godzinami 2:00 a 8:00 dawka 1,0 mg/ m²/dzień), z kolei hydrokortyzon w postaci tabletek podawano doustnie trzy razy na dzień w dawce 5 mg.

Ponieważ zidentyfikowano dwa badania porównujące zastosowanie hydrokortyzonu podawanego doustnie względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w analizowanym wskazaniu, Autorzy niniejszego opracowania rozważyli możliwość przeprowadzenia metaanalizy wyników tych badań. Ostatecznie przeprowadzenie agregacji wyników okazało się nie możliwe w przypadku badań [8] i [9]–[10], ze względu na: różnice w metodyce badań (RCT, podwójnie zamaskowane, placebo kontrolowane, grupy naprzemienne *vs* RCT, bez zamaskowania próby (ang. *open label*), grupy naprzemienne; różny okres leczenia 4 tygodnie *vs* 12 tygodni).

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ HYDROKORTYZONU PODAWANEGO DOUSTNIE W POSTACI TABLETEK WZGLĘDEM HYDROKORTYZONU PODAWANEGO WE WLEWIE W POSTACI PŁYNU DO INFUZJI W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY

Tabela 10. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji; populacja ogólna badania [8].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Średnia (SD)	Grupa kontrolna Średnia (SD)	MD [95% CI]**	Wartość p*^
24 godzinne stężenie wolnego kortyzolu w moczu (ang <i>urinary free cortisol</i> ; UFC) [nmol/24h]	[8]	200,30 (42,40)	189,80 (69,40)	-	=0,87
Stężenie kortyzolu w ślinie (godzina 8:00) [nmol/L]	[8]	8,16 (1,70)	19,40 (4,10)	-	=0,03

Grupa badana: hydrokortyzon podawany doustnie w postaci tabletek. Grupa kontrolna: hydrokortyzon podawany we wlewie w postaci płynu do infuzji. Okres obserwacji: 4 tygodnie. *Przepisano z publikacji referencyjnej [8]. **Brak możliwości obliczenia parametru MD z powodu braku danych. ^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym stężeniem** kortyzolu w ślinie mierzonego o godzinie 8:00 w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [8],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** oceny 24 godzinnego stężenia wolnego kortyzolu w moczu w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [8].

Dodatkowo Autorzy opracowania przedstawili, że stężenie kortyzolu w ślinie w innych momentach czasu tj.: [godzina] 8:30, 9:00, 12:00, 12:30, 13:00, 16:00, 21:00 nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) [8].

W badaniu Gagliardi i wsp. 2014 [8] średnia dzienna dawka hydrokortyzonu podawanego doustnie wynosiła $21,70 \pm 2,22$ mg w porównaniu do średniej dziennej dawki hydrokortyzonu podawanego we wlewie $21,76 \pm 1,82$ mg. Autorzy badania zaznaczają, że nie było istotnych statystycznie różnic w zakresie średniej dobowej dawki w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [8]. Z kolei w badaniu Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10] średnia dzienna dawka była nieznacznie niższa w przypadku zastosowania hydrokortyzonu podawanego doustnie niż w przypadku hydrokortyzonu stosowanego we wlewie ($0,26 \pm 0,08$ mg/kg*d vs $0,31 \pm 0,07$ mg/kg*d). Obie dawki były niższe niż średnia równoważna dawka hydrokortyzonu ($0,36 \pm 0,13$ mg/kg*d) [9].

Poranny poziom hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w surowicy w wyniku zastosowania hydrokortyzonu we wlewie uległ zmniejszeniu w porównaniu z wysokim poziomem w wyniku zastosowania hydrokortyzonu w postaci tabletek doustnie ($p < 0,001$). Warto również zaznaczyć, że poranne stężenie kortyzolu w surowicy i kortyzonu w wyniku zastosowania hydrokortyzonu we wlewie mieściły się w granicach norm ($p < 0,001$), czego nie obserwowano w przypadku stosowania hydrokortyzonu podawanego doustnie ($p = 0,906$), przy czym wartość p dla porównania obu form podania była istotna statystycznie ($p < 0,01$) [9].

Analiza stężenia kortyzolu w ślinie oraz dziennych krzywych stężenia kortyzonu nie wykazały istotnych różnic w zakresie AUC_{24h} dla stężenia kortyzolu w ślinie, przy czym analiza dziennych krzywych stężenia kortyzonu AUC_{08-24} wykazała wyższe stężenie w wyniku zastosowania hydrokortyzonu doustnie, choć nocne stężenie kortyzonu AUC_{24-08} było wyższe w przypadku stosowania hydrokortyzonu we wlewie [9].

W ramach badania Gagliardi i wsp. 2014 [8] ocenie podlegała subiektywna ocena stanu zdrowia chorego przy zastosowaniu oceny jakości życia z użyciem kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form 36 Health Survey Questionnaire*), kwestionariusza AddiQOL (ang. *Addison's Quality of Life Questionnaire*), Kwestionariusza Ogólnej Oceny Zdrowia (ang. *General Health Questionnaire-28*; GHQ-28), Kwestionariusza oceniającego nasilenie objawów chorobowych (ang. *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*; GSRS), a także skali zmęczenia (ang. *Fatigue Scale*; FS). Z kolei w badaniu Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10] ocenie poddano wyniki dotyczące jakości życia mierzonej przy zastosowaniu skali SF-36, AddiQOL, a także wskaźnika dobrego samopoczucia psychicznego (ang. *Psychological General Well-being Index*; PGWBI), jakość snu przy zastosowaniu kwestionariusza jakości snu Pittsburgh (ang. *Pittsburgh Sleep Quality Index*; PSQI).

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości życia przy zastosowaniu kwestionariusza SF-36. Autorzy badania Gagliardi i wsp. 2014 [8] wskazują jedynie, że w zakresie oceny jakości życia w domenie: ogólnego poczucia zdrowia, witalności oraz poczucia zdrowia psychicznego obserwowano większą poprawę w wyniku zastosowania wlewu w porównaniu do podania hydrokortyzonu doustnie. Również ocena jakości życia przy zastosowaniu kwestionariusza AddiQOL nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p = 0,34$) [8]. Z kolei w badaniu Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10] wyniki z zakresu jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza AddiQOL wykazały istotną statystycznie przewagę na korzyść hydrokortyzonu stosowanego we wlewie w porównaniu do zastosowania doustnego ($p = 0,012$). Ocena jakości życia (SF-36) nie wykazała istotnych różnic między ocenianymi schematami leczenia, przy czym w zakresie domeny: funkcjonowanie fizyczne również wykazano przewagę hydrokortyzonu stosowanego we wlewie w porównaniu do zastosowania doustnego ($p = 0,048$) [9].

Przeprowadzona ocena zmęczenia przy zastosowaniu skali zmęczenia (ang. *Fatigue Scale*; FS) wykazała średnie zmniejszenie wyników, przy czym zmniejszenie wyniku zastosowania hydrokortyzonu we wlewie było istotnie statystycznie większe niż w przypadku podania hydrokortyzonu doustnie (odpowiednio: $-1,90 \pm 1,20$ [zakres -10; 2] vs $-0,40 \pm 1,10$ [zakres -6; 7]; $p=0,043$) [8].

Dodatkowo ocena ogólnego stanu zdrowia chorych z zastosowaniem Kwestionariusza Ogólnej Oceny Zdrowia (ang. *General Health Questionnaire-28*; GHQ-28) wykazała brak istotnych statystycznie różnic między zastosowaniem hydrokortyzonu doustnie oraz w postaci wlewu (odpowiednio: $-4,56 \pm 2,60$ [zakres: -18; 5] vs $-2,78 \pm 0,90$ [zakres: -7; 1]; $p=0,44$). Przeprowadzona ocena nasilenia objawów chorobowych z zastosowaniem kwestionariusza GSRS również nie wykazała istotnych statystycznie różnic między ocenianymi schematami leczenia (hydrokortyzon doustnie: $-1,00 \pm 1,20$ [zakres: -10; 4] vs hydrokortyzon we wlewie: $-1,60 \pm 0,80$ [zakres: -7; 1]; $p=0,54$) [8].

Przeprowadzona ocena dobrego samopoczucia psychicznego w skali PGWBI nie wykazała istotnych statystycznie różnic między ocenianymi schematami leczenia [9].

Dodatkowo w ramach badania Gagliardi i wsp. 2014 [8] Autorzy przedstawili wyniki dotyczące preferencji uczestników. Wykazano, że spośród wszystkich uczestników badania (N=10) 4 chorych preferowało leczenie z zastosowaniem hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek, 5 preferowało hydrokortyzon podawany we wlewie, z kolei 1 uczestnik nie miał żadnych preferencji co do sposobu suplementacji hydrokortyzonu [8].

W badaniu Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10] oceniano czas snu chorych, stosujących różne formy podania hydrokortyzonu, z zastosowaniem tzw. dziennika snu. Wyniki analizy z wykorzystaniem dzienników snu sugerują krótszy czas snu w wyniku zastosowania hydrokortyzonu we wlewie w porównaniu do zastosowania doustnego. Uzyskane wyniki mierzone przy zastosowaniu kwestionariusza jakości snu Pittsburgh (ang. *Pittsburgh Sleep Quality Index*; PSQI) wykazały wzrost wyniku w skali PSQI w przypadku podania hydrokortyzonu we wlewie (wartość początkowa 4,80 [95% CI: 3,7; 5,8] vs średni wzrost w 12 tygodniu leczenia 5,60 [95% CI: 4,5; 6,7]). Należy jednak zaznaczyć, że nie wykazano istotnych różnic między podaniem hydrokortyzonu doustnie a podaniem hydrokortyzonu we wlewie w zakresie czasu snu przy zastosowaniu badania aktygrafii. Autorzy badania zaznaczają, że wyniki z zastosowaniem skali PSQI są mniej wiarygodne niż wyniki badania aktygrafii ze względu na fakt subiektywnej oceny chorego, która ma miejsce przy zastosowaniu kwestionariusza jakości snu [9].

5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA HYDROKORTYZONU PODAWANEGO DOUSTNIE W POSTACI TABLETEK WZGLĘDEM HYDROKORTYZONU PODAWANEGO WE WLEWIE W POSTACI PŁYNU DO INFUZJI W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM WE WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono w oparciu o wyniki badania Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10] przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowej [9].

Tabela 11. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji; populacja ogólna [9]–[10].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=31 n (%)	Grupa kontrolna N=29 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p* ^	NNT/ NNH [95% CI]*
Działania niepożądane ogółem	[9]	22 (70,97%*)	24 (82,76%*)	0,86 [0,63; 1,15]	>0,05	-
Działania niepożądane prawdopodobnie z wiązane z zastosowanym leczeniem w tym:		1 (%*)	4 (13,79%*)	0,23 [0,04; 1,45]	<0,05	10 [4; 23]
Nudności		1 (3,23%*)	-	-	-	-
Swędzenie w miejscu iniekcji		-	3 (10,34%*)	-	-	-
Zmęczenie		-	1 (3,45%*)	-	-	-
Działania niepożądane ewentualnie z wiązane z zastosowanym leczeniem w tym:		4 (12,90%*)	-	-	-	-
Łagodny ból głowy		1 (3,23%*)	-	-	-	-
Niedociśnienie ortostatyczne		1 (3,23%*)	-	-	-	-
Zmęczenie		2 (6,45%*)	-	-	-	-
Poważne działanie niepożądane		1 (3,23%*)	0 (0,00%*)	Peto OR=6,93 [0,14; 349,88]	>0,05	-

Grupa badana: hydrokortyzon podawany doustnie w postaci tabletek. Grupa kontrolna: hydrokortyzon podawany we wlewie w postaci płynu do infuzji. Okres obserwacji: 12 tygodni. *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem wystąpienia działania niepożądanego prawdopodobnie związanego z zastosowanym leczeniem** (parametr NNT wyniósł 10, co oznacza, że podanie hydrokortyzonu doustnie spowoduje, że u 1. chorego na 10. nie wystąpi działanie niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9],

5.3. Analiza efektywności klinicznej hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji w leczeniu substytucyjnym wtórnej niewydolności kory nadnerczy



- **brakiem istotnych statystycznych ($P > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych** w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9].

Tabela 12. Profil bezpieczeństwa (ciągłe punkty końcowe) hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji; populacja ogólna [9]–[10].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Średnia [95 CI]		Grupa kontrolna Średnia [95 CI]		MD ¹ [95% CI]*	MD ² [95% CI]*	Wartość p* [^]
		Wartość początkowa	Wartość końcowa	Wartość początkowa	Wartość końcowa			
Stężenie glukozy	[9]	4,80 [4,60; 5,00] N=33	4,80 [4,60; 4,90] N=33	4,70 [4,50; 4,80] N=32	5,00 [4,90; 5,20] N=32	-0,10 [-0,29; 0,09]	0,27 [0,76; 0,46]	=0,004
Stężenie HbA1c		5,20 [5,10; 5,30] N=14	5,10 [5,00; 5,20] N=14	5,30 [5,10; 5,40] N=14	5,20 [5,00; 5,30] N=14	0,039 [-0,03; 0,11]	0,039 [-0,03; 0,11]	=1,00
Stężenie cholesterolu całkowitego		5,10 [4,80; 5,40] N=33	5,30 [5,00; 5,60] N=33	5,30 [5,00; 5,70] N=32	5,50 [5,10; 5,80] N=33	0,29 [0,03; 0,54]	0,24 [-0,01; 0,49]	=0,966
Stężenie cholesterolu HDL		1,70 [1,50; 1,90] N=33	1,70 [1,50; 1,90] N=33	1,70 [1,50; 2,00] N=32	1,80 [1,50; 2,00] N=32	0,02 [-0,08; 0,12]	-0,24 [-0,12; 0,07]	=0,242
Stężenie cholesterolu LDL		3,20 [2,90; 3,50] N=33	3,20 [2,90; 3,50] N=33	3,30 [3,00; 3,60] N=32	3,40 [3,10; 3,70] N=32	0,13 [-0,87; 0,34]	0,28 [0,07; 0,50]	=0,528
Stężenie trójglicerydów		1,00 [0,90; 1,11] N=33	1,10 [0,90; 1,20] N=33	1,10 [0,90; 1,30] N=32	1,00 [0,80; 1,20] N=32	0,17 [0,02; 0,32]	-0,04 [-0,19; 0,11]	=0,060
Stężenie Peptydu C insuliny		0,70 [0,50; 0,80] N=31	0,60 [0,50; 0,80] N=32	0,70 [0,60; 0,90] N=32	0,80 [0,60; 1,00] N=31	0,03 [-0,09; 0,15]	0,13 [0,2; 0,25]	=0,283
Stężenie insuliny		8,10 [5,00; 11,30] N=31	9,60 [5,90; 13,30] N=32	9,50 [5,60; 13,30] N=32	11,30 [5,20; 17,40] N=31	1,21 [-2,50; 4,92]	1,71 [-1,97; 5,41]	=0,524
Indeks HOMA		1,80 [1,10; 2,50] N=31	2,10 [1,20; 3,00] N=32	2,00 [1,20; 2,80] N=32	2,60 [1,20; 4,00] N=31	0,20 [-0,74; 1,13]	0,45 [-0,48; 1,39]	=0,186
Stosunek obwodu talii do obwodu bioder		0,90 [0,80; 0,90] N=33	0,80 [0,80; 0,90] N=32	0,80 [0,80; 0,90] N=33	0,80 [0,80; 0,90] N=32	-0,007 [-0,02; 0,001]	0,003 [-0,01; 0,02]	=0,242
BMI		25,40 [24,2; 26,70] N=33	25,30 [24,00; 26,60] N=33	25,70 [24,30; 27,00] N=33	25,80 [24,50; 27,20] N=32	0,26 [-0,004; 0,52]	0,67 [0,41; 0,94]	=0,085
Waga		74,30 [69,80; 78,60] N=33	73,90 [69,30; 78,50] N=33	75,10 [70,10; 80,10] N=33	75,80 [70,80; 80,70] N=32	0,84 [0,05; 1,64]	2,01 [1,21; 2,81]	=0,114
Ciśnienie skurczowe krwi		111,60 [107,60; 115,60] N=33	115,5 [112,00; 119,10] N=33	113,10 [109,00; 117,20] N=33	114,60 [110,80; 118,40] N=32	1,56 [-2,37; 5,49]	-0,56 [-4,59; 3,30]	=0,731
Ciśnienie rozkurczowe krwi		75,10 [72,90; 77,30] N=33	75,70 [73,60; 77,80] N=33	75,20 [72,70; 77,60] N=33	75,20 [73,10; 77,20] N=32	-0,06 [-2,52; 2,40]	-0,49 [-2,96; 1,98]	=0,940

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Średnia [95 CI]		Grupa kontrolna Średnia [95 CI]		MD ¹ [95% CI]*	MD ² [95% CI]*	Wartość p* [^]
		Wartość początkowa	Wartość końcowa	Wartość początkowa	Wartość końcowa			
Stężenie markera PINP		60,00 [51,00; 69,00] N=33	68,50 [58,80; 78,30] N=33	64,10 [54,10; 74,00] N=32	53,20 [44,50; 62,10] N=33	5,34 [-0,24; 10,93]	-15,19 [-20,71; -9,67]	<0,001
Stężenie CTX1		0,46 [0,40; 0,50] N=33	0,49 [0,40; 0,60] N=33	0,44 [0,40; 0,50] N=32	0,42 [0,30; 0,50] N=33	-0,85 [-1,93; 0,24]	0,62 [-0,45; 1,70]	=0,007
Stężenie CBG		1095,90 [1025,80; 1165,90] N=33	1093 [1022,10; 1164,20] N=33	1105,90 [1036,60; 1175,20] N=32	1116,30 [1031,10; 1001,60] N=33	12,80 [-34,90; 60,60]	19,60 [-27,60; 66,70]	=0,844

Grupa badana: hydrokortyzon podawany doustnie w postaci tabletek. Grupa kontrolna: hydrokortyzon podawany we wlewie w postaci płynu do infuzji. Okres obserwacji: 12 tygodni. *Przepisano z publikacji referencyjnej [9]. [^]Wartość p dla różnicy zmian pomiędzy grupami. ¹Wartość parametru MD dla różnicy między wartościami początkowymi. ²Wartość parametru MD dla różnicy między wartościami końcowymi.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym stężeniem markera PINP** w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9],
- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym stężeniem glukozy, stężeniem CTX1** w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9],
- **brakiem istotnych statystycznych (P>0,05) różnic w zakresie stężenia:** HbA1c, cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, trój glicerydów, peptydu C insuliny, insuliny, CBG w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9],
- **brakiem istotnych statystycznych (P>0,05) różnic w zakresie zmiany:** indeksu HOMA, stosunku obwodu tali do obwodu bioder, BMI, wagi, ciśnienia skurczowego krwi, ciśnienia rozkurczowego krwi w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9].

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 9 badań o niższej wiarygodności:

- 2 badania kohortowe [11], [12],
- 3 badania prospektywne bez grupy kontrolnej [13]–[14], [15], [16],
- 1 badanie przekrojowe [17],
- 1 badanie retrospektywne [18],
- 2 opisy przypadku [19], [20],

dotyczące zastosowania hydrokortyzonu w analizowanym wskazaniu.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.6). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej **badania o niższej wiarygodności** [11], [12], [13]–[14], [15], [16], [17], [18], [19], [20] wskazują na skuteczność kliniczną hydrokortyzonu podawanego doustnie stosowanego u pacjentów z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy.

Zidentyfikowane badania wskazują, że najkorzystniejsze wyniki związane z profilem farmakokinetycznym porównującym różne schematy dawkowania i sposób doboru dawki obserwuje się w przypadku zastosowania dawki dostosowanej do wagi ciała chorego. Dodatkowo wskazane jest stosowanie hydrokortyzonu przed posiłkami co zapewnia lepsze wchłanianie oraz monitorowanie stężenia kortyzolu w surowicy za pomocą nomogramu [11]. Z kolei Autorzy badania [16] wskazują, że większość pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy jest nieskutecznie leczona hydrokortyzonem względem ich stężeń kortyzolu w osoczu. Wydaje się, jednak że stosowanie standardowych schematów leczenia (np. 10 mg o godzinie 7:30, 5 mg o godzinie 12:00 oraz 5 mg o godzinie 16:30) skutkuje uzyskaniem wysokiego odsetka chorych ze stężeniami kortyzolu w obrębie fizjologicznych stężeń docelowych [16]. Należy jednak zaznaczyć, że w innym badaniu wykazano brak zależności między podaniem hydrokortyzonu w schemacie trzy razy na dzień w porównaniu do schematu dwa razy dziennie [17]. Co więcej jakość życia pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy (pierwotna, wtórna) leczonych z zastosowaniem hydrokortyzonu podawanego doustnie jest niższa w porównaniu do populacji ogólnej. Dodatkowo wykazano, że u chorych stosujących większe dawki hydrokortyzonu

(>30 mg/dzień) obserwuje się obniżenie jakości życia [15], [17]. Dodatkowo warto zaznaczyć, że przeprowadzona analiza retrospektywna wykazała, że zastosowanie schematu leczenia: 10 mg o godzinie 9:00, 5 mg o godzinie 12:30 oraz 5 mg o godzinie 17:30 wiązało się z osiągnięciem u 66% przypadków optymalnego stężenia kortyzolu w porównaniu do 50% dla schematu 10 mg + 10 mg + 5 mg oraz 10% dla schematu 20 mg + 0 + 10 mg. Zastosowanie standardowego schematu dwa razy na dzień wiąże się ze stężeniem kortyzolu o godzinie 9:00 powyżej normy oraz z wieczornym obniżonym stężeniem poniżej 50 nmol/L. Podsumowując, dokonując oceny efektywności analizowanych schematów leczenia można stwierdzić, że optymalne wyniki uzyskuje się w przypadku zastosowania schematu trzy raz na dzień (10 mg + 5 mg + 5 mg) z indywidualnym dostosowaniem dawki w oparciu o krzywe stężeń [18].

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA HYDROKORTYZONU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania hydrokortyzonu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa hydrokortyzonu w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF® [25]

W trakcie leczenia mogą wystąpić następujące działania niepożądane, które są znacząco zależne od dawki i czasu trwania leczenia oraz dla których w związku z tym nie jest możliwe określenie częstości.

Tabela 13. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem hydrokortyzonu [25].

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukocytoza.
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość.
Zaburzenia endokrynologiczne	Zwiększenie lub zmniejszenie ruchliwości i liczby plemników, nieregularne miesiączki, brak miesiączki, objawy zespołu Cushinga, zahamowanie wzrostu u dzieci, wtórny brak czynności kory nadnerczy i przysadki (szczególnie podczas sytuacji stresowych, takich jak uraz, operacja lub choroba), zmniejszona tolerancja węglowodanów, ujawnienie się utajonej cukrzycy, hiperglikemia, zwiększenie zapotrzebowania na insulinę lub doustne środki hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą, hirsutyzm.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Retencja sodu, retencja płynów, utrata potasu, zasadowica hipokalemiczna, zwiększenie wydalania wapnia, ujemny bilans azotowy spowodowany katabolizmem białek, zwiększenie masy ciała, zwiększony apetyt.
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia psychiczne, uzależnienie psychiczne, bezsenność. Zgłaszano różnego rodzaju zaburzenia psychiczne, w tym zaburzenia afektywne (obejmujące objawy takie jak rozdrażnienie, euforia, obniżony lub zmienny nastrój i myśli samobójcze), zaburzenia psychotyczne (w tym mania, omamy, zaostrzenie schizofrenii), zaburzenia osobowości, drażliwość, lęk, zaburzenia snu, zaburzenia poznawcze, w tym dezorientacja i zaburzenia pamięci. Reakcje te są częste i mogą wystąpić zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Częstość występowania ciężkich reakcji u dorosłych szacuje się na 5 – 6%. Zgłaszano występowanie zaburzeń psychicznych w trakcie odstawiania kortykosteroidów, jednak częstość ich występowania jest nieznaną.
Zaburzenia układu nerwowego	Napady drgawek, zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarczą zastoinową (rzekomy guz mózgu) występujące zazwyczaj po zakończeniu leczenia, zawroty głowy, bóle głowy, złe samopoczucie.
Zaburzenia oka	Zaćma podtorebkowa tylna, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, tarcza zastoinowa, ścieńczenie rógówki lub twardówki, zaostrzenie zakażeń wirusowych w obrębie oka, jaskra, wytrzeszcz.
Zaburzenia serca	Pęknięcie serca po niedawno przeżytym zawale serca, zastoinowa niewydolność serca u osób z czynnikami ryzyka.
Zaburzenia naczyniowe	Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, nadciśnienie tętnicze.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Czkawka.
Zaburzenia żołądka i jelit	Wrzód trawienny z możliwością perforacji i krwotoku, perforacja jelita cienkiego i grubego (szczególnie u pacjentów z zapalną chorobą jelit), zapalenie trzustki, wzdęcie brzucha, wrzodziejące zapalenie przełyku, niestrawność, kandydoza przełyku, nudności.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Opóźnienie gojenia się ran, cienka, delikatna skóra, wybroczyny i wylewy krwawe, rumień, rozstępy, teleangiektazje, trądzik, nadmierne pocenie się, zmniejszenie reakcji w testach skórnych, inne reakcje skórne, takie jak alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Oslabienie mięśni, miopatia posteroïdowa, utrata masy mięśniowej, osteoporoza (szczególnie u kobiet w okresie pomenopauzalnym), kompresyjne złamania kręgosłupa, jałowa martwica głowy kości udowej i ramiennej, patologiczne złamania kości długich, zerwanie ścięgna.

Inne: nadwrażliwość, leukocytoza, zwiększenie masy ciała, zwiększony apetyt, nudności, złe samopoczucie.

EMA [27]

Podsumowanie opinii dla produktu leczniczego Plenadren® (hydrokortyzon).

Ogólnie, częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych były podobne w przypadku zastosowania produktu leczniczego Plenadren®, hydrokortyzon stosowany raz dziennie w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu względem tabletki hydrokortyzonu podawanej trzy razy dziennie w 12-tygodniowym badaniu. Początkowo obserwowano zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych (jeden na pięciu pacjentów) w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni po zmianie grup (badanie z grupami naprzemiennymi) z konwencjonalnych tabletek hydrokortyzonu podanych trzy razy dziennie na tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu raz na dobę. Obserwowane działania niepożądane (ból brzucha, biegunka, nudności i zmęczenie) były zdarzeniami o charakterze łagodnego lub umiarkowanego nasilenia, przemijającym, krótkotrwałym, ale mogącymi wymagać zmiany dawki lub stosowania innych leków jednocześnie [27].

URPL, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *FDA, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu hydrokortyzonu.

7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA

Opracowania pierwotne

Ur i wsp. 1992 [28]

Do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa włączono również wyniki badania o niższej wiarygodności w postaci opisu przypadku 32-letniej kobiety z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy (choroba Addisona) [28].

W niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie dane dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania hydrokortyzonu. Początkowo pacjentce podawano hydrokortyzon domięśniowo w dawce 100 mg co 6 godzin na 24 godziny przed rozpoczęciem doustnej suplementacji hydrokortyzonem w dawce 20 mg podawanej rano oraz 10 mg wieczorem. Dodatkowo chorej zalecono również stosowanie fludrokortyzonu 50 µg rano i wieczorem jako terapię towarzyszącą [28].

Wyniki dotyczące manii oceniano przy zastosowaniu skali manii (ang. *Manic Rating Scale*; MRS). W dniu przyjęcia pacjentki do szpitala stan chorej został oceniony w skali MRS na 38 punktów. W wyniku wdrożonego leczenia stan chorej uległ poprawie (zmniejszenie wyników w skali MRS do 15 punktów w 8 dniu leczenia oraz do 4 punktów w 15 dniu leczenia). Po 3 tygodniach leczenia pacjentka została wypisana do domu. Po okresie 6 miesięcy obserwacji dokonana ocena w skali mani wykazała wynik równy 1 [28].

Sarafoglou i wsp. 2014 [29]

Do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa włączono również wyniki badania o niższej wiarygodności (badanie kohortowe) dotyczące zastosowania hydrokortyzonu w postaci tabletek u dzieci z wrodzonym przerostem nadnerczy [29].

Do badania włączono 104 chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy. Do badania włączono wyłącznie dzieci, u których możliwe było dokonanie co najmniej dwóch pomiarów wzrostu w określonych okresach rozwoju dziecka tj.: wczesne dzieciństwo (0–5 lat), w połowie dzieciństwa (5–10 lat) i dorastania (10–15 lat). Przeprowadzona analiza wykazała, że przewidywany wzrost dzieci w wieku dorosłym wyniósł -0,7 (z-score) i był podobny w obu grupach płci. Średnia dawka hydrokortyzonu w okresie wzrostu wyniosła $18,9 \pm 5,6$ mg/m²/dobę. Wyniki wykazały, że średnia dawka hydrokortyzonu jest istotnie statystycznie ($p < 0,004$) negatywnie skorelowana z przewidywanym wzrostem w wieku dorosłym (-0,37 cm) [29].

7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA HYDROKORTYZONU

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [25], [26], [27], [28], [29] wskazują na dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa hydrokortyzonu. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu hydrokortyzonu to: ból brzucha, biegunka, nudności i zmęczenie. W trakcie leczenia mogą wystąpić działania niepożądane, które są znacząco zależne od dawki i czasu trwania leczenia oraz dla których w związku z tym nie jest możliwe określenie częstości występowania [25], [27]. Dodatkowo zastosowanie hydrokortyzonu zmniejsza ryzyko występowania objawów psychicznych – manii [28]. Wykazano również negatywny wpływ stosowania hydrokortyzonu u dzieci na wzrost [29].

W dodatkowych bazach danych (URPL, FDA, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®) nie odnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon).

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 opracowania (badań) wtórne dotyczące m.in. zastosowania hydrokortyzonu w postaci tabletek w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Odnaleziono:

- 2 przeglądy systematyczne [30], [31],
- 1 raport HTA [32].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [30], [31], [32] które dotyczyły zastosowania hydrokortyzonu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Podsumowując, wyniki i wnioski zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych wskazują, że hydrokortyzon stanowi podstawową terapię (lek pierwszego wyboru) leczenia niewydolności kory nadnerczy [30]. Wykazano, że doustne stosowanie tabletek o natychmiastowym uwalnianiu 2 lub 3 razy na dzień powoduje znaczne wahania stężenia kortyzonu w osoczu w ciągu doby. Wykazano również, że wahania stężenia w osoczu mogą wpływać na samopoczucie i jakość życia pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy. Zastosowanie tabletek o opóźnionym uwalnianiu może zapewnić przewidywalny, skuteczny i bezpieczny profil stężeń w osoczu hydrokortyzonu (kortyzolu) w trakcie całego okresu np. nocy [31]. Wyniki raportu HTA wykazały, że zastosowanie hydrokortyzonu raz dziennie charakteryzowało zwiększone uwalnianie kortyzolu w ciągu pierwszych 4 godzin po przyjęciu rano i zmniejszenie ekspozycji w późnych godzinach popołudniowych, w porównaniu z zastosowaniem hydrokortyzonu trzy razy na dobę. Dodatkowo wykazano, że zastosowanie hydrokortyzonu raz dziennie w porównaniu do podania trzy razy na dobę wiązało się ze zmniejszeniem masy ciała, a także ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi [32].

9. DYSKUSJA

Pierwotna i wtórna niewydolność kory nadnerczy to schorzenie przebiegające z deficytem produkcji hormonów kory nadnerczy, głównie kortyzolu oraz objawami z tym brakiem związanymi. Główną przyczyną pierwotnej niewydolności kory nadnerczy jest autoimmunologiczne zapalenie kory nadnerczy (choroba Addisona), wtórnej – uszkodzenie lub nieprawidłowa funkcja przysadki [59]. Analizowane schorzenie zaliczane jest do chorób rzadkich i dotyka średnio 5 na 10 000 osób [60].

Leczenie niewydolności kory nadnerczy polega na terapii zastępczej mającej na celu wyrównanie poziomu hormonów zbliżonych do normalnych. Jako podstawę leczenia stosuje się hydrokortyzon w 2–3 podzielonych dawkach naśladujących dobowy cykl wydzielania kortyzolu. W terapii pierwotnej niewydolności kory nadnerczy dodatkowo stosuje się fludrokortyzon w celu uzupełnienia braków mineralokortykosteroidów. W obu typach niewydolności lekarz może także zalecić leczenie zastępcze dehydroepiandrosteronem [59].

Hydrokortyzon jest syntetycznym odpowiednikiem endogennie wydzielanego przez korę nadnerczy glikokortykosteroidu – kortyzolu. Wywiera wpływ na wiele narządów. W fizjologicznym stężeniu zapewnia równowagę metaboliczną gospodarki białkowo-węglowodanowej, zwiększa wytwarzanie glikogenu i rozpad białek w wątrobie, powoduje mobilizację tłuszczów i zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu. W większych stężeniach wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne i przeciwswiądowe. Jest szeroko stosowany w medycynie w schorzeniach autoimmunologicznych, leczeniu wstrząsów, alergii. Podawanie dawek hydrokortyzonu uzupełniających dobowe wydzielanie kortyzolu nie powoduje działań niepożądanych, przy długotrwałym stosowaniu obserwuje się m. in. zwiększenie masy ciała, osłabienie siły mięśni, osteoporozę oraz zaburzenia kory nadnerczy [58], [61].

Szczegółowy opis dotyczący analizowanego problemu zdrowotnego został przedstawiony w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [48].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono wyniki i wnioski z: 6 badań z randomizacją dotyczących zastosowania hydrokortyzonu podawanego doustnie w analizowanym wskazaniu (3 badania dotyczące chorych z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy porównujące zastosowanie hydrokortyzonu w tabletkach/kapsułkach/tabletkach o przedłużonym uwalnianiu względem różnych schematów podania [1]–[4], [5], [7]; 1 badanie dotyczące chorych z wtórną niewydolnością kory nadnerczy porównujące zastosowanie hydrokortyzonu w kapsułkach względem różnych schematów podania [6]; 2 badania porównujące zastosowanie hydrokortyzonu podawanego doustnie względem wlewu wśród chorych z wtórną niewydolnością kory nadnerczy [8],

[9]–[10]). W analizie uwzględniono również inne publikacje tj.: badania niższej wiarygodności (2 badania kohortowe [11], [12], 3 badania prospektywne bez grupy kontrolnej [13]–[14], [15], [16], 1 badanie przekrojowe [17], 1 badanie retrospektywne [18], 2 opisy przypadku [19], [20]), badania nieopublikowane ([21], [22], [23], [24]), publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ([25], [26], [27], [29], [28]) oraz opracowania (badania) wtórne (2 przeglądy systematyczne [30], [31], 1 raport HTA [32]). Należy zaznaczyć, że w ramach niniejszej analizy klinicznej zidentyfikowano wszystkie badania oceniające zastosowanie hydrokortyzonu podawanego doustnie w analizowanym wskazaniu. Co więcej poszukiwano również badań oceniających zastosowanie hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem placebo. Z uwagi na brak dostępnych dowodów wskazujących na różnicę w wynikach zdrowotnych pacjentów stosujących różne dawki jednostkowe analizowanych preparatów (dla porównania z Hydrocortisonum Jelfa®) oraz taką samą substancję czynną wszystkich porównywanych interwencji, w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji.

Co więcej w zidentyfikowanych badaniach z randomizacją porównujących różne schematy leczenia z zastosowaniem hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek/kapsułek/tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu nie zastosowano lub nie podano informacji dotyczących zastosowania okresu eliminacji leku (ang. *washout period*) między ocenianymi schematami przed zmianą grup (badania z grupami naprzemiennymi; ang. *crossover study*) [1]–[4], [5], [6], [7]. W badaniach porównujących zastosowanie hydrokortyzonu podawanego doustnie z hydrokortyzonem podawanym we wlewie zastosowano okres eliminacji leku [8], [9]–[10].

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych badania kliniczne [1]–[4], [5], [6], [7], [8], [9]–[10] były to badania eksperymentalne z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych. **W skali GRADE metodyka badań z randomizacją [1]–[4], [9]–[10] została oceniona średnio, a badań [5], [6], [7], [8] jako wysoka. Dodatkowo jakość wyników wszystkich analizowanych badań oceniano jako średnią. W skali Jadad badania [1]–[4], [9]–[10] oceniono na 2 punkty, a badania [5], [6], [7], [8] uzyskały 4 punkty. W publikacjach do badań [1]–[4], [5], [6], [7], [8], [9]–[10] nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu *superiority* lub *non-inferiority*).**

We wszystkich uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach klinicznych z randomizacją uczestniczyły dorosłe osoby (wiek ≥ 18 lat) [1]–[4], [5], [6], [7], [8], [9]–[10]. W badaniach [1]–[4], [5], [7] analizowaną populację stanowili chorzy na pierwotną niewydolność kory nadnerczy, natomiast w badaniach [6], [8], [9]–[10] uwzględniono populację z wtórną niewydolnością kory nadnerczy. **Można zatem uznać, że populacja oceniana w badaniach [1]–[4], [5], [6], [7], [8], [9]–[10] odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze**

stosowania hydrokortyzonu w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić umiarkowanie wysoko.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że w wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano szereg badań z randomizacją oraz badania niższej wiarygodności dotyczące zastosowania hydrokortyzonu w analizowanym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że w zidentyfikowanych badaniach stosowano różne schematy leczenia z wykorzystaniem różnych dawek hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek. W badaniu Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4] zastosowane dawki leków wyniosły odpowiednio: 10 mg (tradycyjna tabletki) oraz 5 mg i 20 mg (tabletki o zmodyfikowanym uwalniani) hydrokortyzonu. Dawka hydrokortyzonu wynosząca 10 mg jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystyce Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] [25], z kolei dawka 5 mg i 20 mg (tabletki o zmodyfikowanym uwalniani) jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystyce Produktu Leczniczego Plenadren[®] [58]. W badaniu Ekman i wsp. 2012 [5] zastosowane dawki leków wyniosły odpowiednio: 5 mg i 10 mg oraz 20 mg hydrokortyzonu. Dawka hydrokortyzonu wynosząca 10 mg jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystyce Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] [25], z kolei dawka 5 mg i 20 mg nie jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystyce Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] [25]. Należy jednak zaznaczyć, że dawka wynosząca 20 mg jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce produktu Leczniczego Hydrocortisonum Jelfa[®] [56], jednakże produkt ten obecnie (kwiecień 2014 rok) nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu [57]. W związku z powyższym można uznać, że obie prezentacje (10 mg i 20 mg) są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających hydrokortyzon w postaci tabletek. Dodatkowo należy zaznaczyć, że dawka 5 mg hydrokortyzonu nie jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystykach Produktów Leczniczych Hydrocortisonum-SF[®] [25] oraz Hydrocortisonum Jelfa[®] [56]. W badaniu Riedel i wsp. 1993 [7] zastosowane dawki leków wyniosły odpowiednio: hydrokortyzon 10 mg i 20 mg. Dawka hydrokortyzonu wynosząca 10 mg jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystyce Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] [25], z kolei dawka 20 mg nie jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystyce Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] [25]. Należy jednak zaznaczyć, że dawka wynosząca 20 mg jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce produktu Leczniczego Hydrocortisonum Jelfa[®] [56], jednakże produkt ten obecnie (kwiecień 2014 rok) nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu [57]. W związku z powyższym można uznać, że obie prezentacje (10 mg i 20 mg) są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających hydrokortyzon w postaci tabletek. W badaniu Benson i wsp. 2012 [6] zastosowane dawki leków wyniosły odpowiednio: hydrokortyzon 5 mg i 10 mg oraz prednizon 5 mg. Dawka hydrokortyzonu wynosząca 10 mg jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystyce Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] [25], dawka 5 mg prednizonu jest również zgodna z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego Encortin[®] [55]. Dodatkowo należy zaznaczyć, że

dawka 5 mg hydrokortyzonu nie jest zgodna z zaleceniami zawartymi Charakterystyce Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF® [25]. W badaniu Gagliardi i wsp. 2014 [8] zastosowane dawki leków wyniosły odpowiednio: hydrokortyzon podawany doustnie trzy razy dziennie (o godzinie: 8:00, 12:00 oraz 16:00), gdzie całkowita dobowa dawka odpowiadała zwykłemu leczeniu chorego; hydrokortyzon podawany we wlewie rozcieńczono w sterylnej wodzie do iniekcji w stężeniu 50 mg/ml. Infuzja placebo w postaci soli fizjologicznej, natomiast placebo podawane doustnie stanowiła laktoza, tabletki identyczna jak tabletki zawierająca hydrokortyzon. W badaniu Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10] hydrokortyzon podawano we wlewie przy zastosowaniu pompy insulinowej, przy uwzględnieniu dawkowania: 10,5 mg/m²/dzień (o godzinie 8:00, 14:00 dawka 0,5 mg/ m²/dzień; między godzinami 14:00 a 20:00 dawka 0,2 mg/ m²/dzień; między godzinami 20:00 a 2:00 dawka 0,05 mg/ m²/dzień; między godzinami 2:00 a 8:00 dawka 1,0 mg/ m²/dzień), z kolei hydrokortyzon w postaci tabletek podawano do ustnie trzy razy na dzień w dawce 5 mg. **Zatem, reprezentatywność interwencji oceniono jako średnią, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek leków, lecz brak możliwości oceny osobno poszczególnych zastosowanych dawek leków.**

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest dość duże, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i średnią reprezentatywność interwencji.

W badaniach z randomizacją, stanowiących podstawę niniejszej analizy, oceniano klinicznie istotne punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in.: zmianę dobową stężenia kortyzolu w moczu/ślinie, inne parametry farmakokinetyczne, ocenę jakości życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form 36 Health Survey Questionnaire*), kwestionariusza AddiQOL (ang. *Addison's Quality of Life Questionnaire*), kwestionariusza ADD (ang. *Addison-questionnaire*), kwestionariusza BBS (ang. *Basler Befindlichkeits-Skala*), BL (ang. *Beschwerde-Liste*), ogólną ocenę zdrowia w skali GHQ-28 (ang. *General Health Questionnaire-28*), pomiar zmęczenia przy zastosowaniu Skali Oddziaływania Zmęczenia (ang. *Fatigue Impact Scale*; FIS), ocenę nasilenia objawów przy zastosowaniu kwestionariusza GSRS (ang. *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*), zmęczenie w skali FS (ang. *Fatigue Scale*), jakość snu przy zastosowaniu kwestionariusza jakości snu Pittsburgh (ang. *Pittsburgh Sleep Quality Index*; PSQI), wskaźnik dobrego samopoczucia psychicznego (ang. *Psychological General Well-being Index*; PGWBI), pomiar nawyków spania i ryzyka drzemki w różnych sytuacjach z wykorzystaniem Skali Senności Epworth (ang. *Epworth Sleepiness Scale*; ESS), uczucie przygnębienia przy wykorzystaniu krótkiego inwentarza objawów (ang. *Brief Symptom Inventory*;

BSI), czujności przy wykorzystaniu Stanfordzkiej Skali Senności (ang. *Stanford Sleepiness Scale*; SSS), konieczność zastosowania terapii ratunkowej, zadowolenie z zastosowanego leczenia oraz stosowanie się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*). Analizie poddano profil bezpieczeństwa w zakresie którego oceniano: zmianę: wagi ciała, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia cholesterolu frakcji LDL, stężenia cholesterolu frakcji HDL, stężenia markera PINP oraz stężenia osteokalcyny, długoterminowej oceny profilu bezpieczeństwa, poszczególne działania niepożądane, nawyk spania przy zastosowaniu wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analog Scale*; VAS).

Przeprowadzona na podstawie wyników z zidentyfikowanych badań analiza wykazała, że hydrokortyzon stosowany w dawce 10 mg w postaci tabletek podawanych doustnie jest skuteczny w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach stosowano hydrokortyzon w średniej dziennej dawce wynoszącej 30 mg przy zastosowaniu różnych schematów leczenia, dlatego nie ma możliwości w sposób jednoznaczny określić skuteczności analizowanej interwencji. Dodatkowo warto podkreślić fakt, że obecnie (kwiecień 2015 rok) hydrokortyzon w postaci tabletek na polskim rynku dostępny jest tylko w dawce 20 mg co powoduje wiele problemów związanych z właściwym dawkowaniem u dzieci i efektywną farmakoterapią. Z powyższych względów na polski rynek sprowadzany jest w ramach importu docelowego produkt leczniczy Cortef® (hydrokortyzon, tabletki 10 mg) nieposiadający pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Produkt leczniczy Cortef® (hydrokortyzon, tabletki) otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT [76], [77] oraz Rady Przejrzystości we wskazaniach: leczenie wielohormonalnej niedoczynności przysadki oraz wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli, a więc schorzeniach prowadzących do pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Wyniki **badania o niższej wiarygodności** opisane w referencjach [11], [12], [13]–[14], [15], [16], [17], [18], [19], [20] wskazują na skuteczność kliniczną hydrokortyzonu podawanego doustnie w leczeniu pacjentów w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowane badania wskazują, że najkorzystniejsze wyniki związane z profilem farmakokinetycznym porównującym różne schematy dawkowania i sposób doboru dawki obserwuje się w przypadku zastosowania dawki dostosowanej do wagi ciała chorego. Dodatkowo wskazywane jest stosowanie hydrokortyzonu przed posiłkami zapewniając lepsze wchłanianie oraz monitorowanie stężenia kortyzolu w surowicy za pomocą nomogramu [11]. Stosowanie standardowych schematów leczenia (np. 10 mg o godzinie 7:30, 5 mg o godzinie 12:00 oraz 5 mg o godzinie 16:30) skutkuje uzyskaniem wysokiego odsetka chorych ze stężeniami kortyzolu w obrębie fizjologicznych stężeń docelowych [16]. Dodatkowo wykazano obniżoną jakość życia pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy leczonych z zastosowaniem hydrokortyzonu podawanego doustnie, co więcej wraz ze wzrostem dawki obserwuje się obniżenie

jakości życia [15], [17]. Reasumując, dokonując oceny efektywności różnych schematów leczenia można stwierdzić, że optymalne wyniki uzyskuje się w przypadku zastosowania schematu trzy razy na dzień (10 mg + 5 mg + 5 mg) z indywidualnym dostosowaniem dawki w oparciu o krzywe stężeń [18].

Również wyniki i wnioski przedstawione w ramach odnalezionych opracowań wtórnych [30], [31], [32] wskazują na wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy klinicznej. Wnioski z opracowań wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały uprzednio włączone i przedstawione w ramach bieżącego opracowania.

Z kolei publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania analizowanego produktu potwierdziły, że hydrokortyzon w postaci tabletek charakteryzuje dobra tolerancja oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu hydrokortyzonu to: ból brzucha, biegunka, nudności i zmęczenie. W trakcie leczenia mogą wystąpić działania niepożądane, które są znacząco zależne od dawki i czasu trwania leczenia oraz dla których w związku z tym nie jest możliwe określenie częstości [25], [26], [27], [28], [29].

Podsumowując, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy, a korzyści kliniczne, wynikające z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Ograniczenia analizy:

- I. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano szereg badań z randomizacją oraz badania niższej wiarygodności dotyczące zastosowania hydrokortyzonu w analizowanym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że w zidentyfikowanych badaniach stosowano różne schematy leczenia z wykorzystaniem różnych dawek hydrokortyzonu podawanego doustnie

w postaci tabletek. We włączonych badaniach klinicznych pacjentom podawano hydrokortyzon w postaci tradycyjnych tabletek w dawkach: 5 mg, 10 mg, 20 mg. Dodatkowo należy zaznaczyć, że we wszystkich badaniach uczestnikom podawano hydrokortyzon doustnie w łącznej dziennej dawce wynoszącej około 30 mg. Biorąc pod uwagę charakterystykę zastosowanych schematów leczenia (stosowanie różnych dawek leków o różnych porach dnia) nie ma możliwości dokonania oszacowania pełnej skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej technologii wnioskowanej.

- II. W zidentyfikowanych badaniach z randomizacją porównujących różne schematy leczenia z zastosowaniem hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek/kapsułek/tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu nie zastosowano lub nie podano informacji dotyczących zastosowania okresu eliminacji leku (ang. *washout period*) między ocenianymi schematami przed zmianą grup (badania z grupami naprzemiennymi; ang. *crossover study*) [1]–[4], [5], [6], [7]. W badaniach porównujących zastosowanie hydrokortyzonu podawanego doustnie z hydrokortyzonem podawanym we wlewie zastosowano okres eliminacji leku [8], [9]–[10].
- III. Wyniki analizy są oparte na badaniach klinicznych z udziałem niewielkiej liczby pacjentów (poniżej 100 osób). Postępowanie takie może się niekorzystnie odbić na poziomie obliczeń statystycznych i w efekcie może doprowadzić do niepełnego lub zafałszowanego wnioskowania z otrzymanych danych. Ograniczenie to wynika z charakteru analizowanego schorzenia ponieważ **niewydolność kory nadnerczy zaliczana jest do chorób rzadkich i dotyka średnio 5 na 10 000 osób** [60].
- IV. Wyniki analizowanych badań z randomizacją zazwyczaj porównują uzyskane wyniki z wartościami ocenianych parametrów w grupie zdrowych ochotników. Ze względów etycznych nie ma możliwości przeprowadzenia takiego badania klinicznego w grupie chorych w analizowanym wskazaniu.
- V. W analizie uwzględniono przede wszystkim publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim.
- VI. Należy podkreślić, że powyższe ograniczenia są konsekwencją tego, że **hydrokortyzon jest stosowany w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy, która to jest również klasyfikowana jako rzadka.**

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

- I. Badania różniły się w zakresie charakterystyki analizowanej populacji:
 - a. pacjenci z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy: [1]–[4], [5], [7],
 - b. pacjenci z wtórną niewydolnością kory nadnerczy [6],
 - c. pacjenci z wtórną niewydolnością kory nadnerczy (badania porównujące zastosowanie hydrokortyzonu podawanego doustnie względem wlewu) [8], [9]–[10].

- II. W publikacjach do badań: [1]–[4], [5], [6], [7], [8], [9]–[10] nie podano metody zastosowanej randomizacji.

- III. Badanie [1]–[4] przeprowadzono bez zamaskowania próby – badanie otwarte (ang. *open label*). Badania [5], [6], [7], [8] przeprowadzono z podwójnym zamaskowaniem próby, przy czym w badaniu [9]–[10] nie podano sposobu zaślepienia próby.

- IV. W publikacjach do badań: [1]–[4], [5], [6], [7], [8], [9]–[10] nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu *superiority* lub *non-inferiority*).

- V. Badania różniły się pod względem wiarygodności (wszystkie badania były badaniami z randomizacją): badania wieloośrodkowe [1]–[4], [8], [9]–[10], badanie jednoośrodkowe [6], w badaniach [5],[7] nie podano informacji dotyczących liczby uczestniczących ośrodków w badaniu, Autorzy niniejszej analizy w oparciu o tekst publikacji referencyjnej wnioskują, że badania przeprowadzono w ramach jednego ośrodka.

- VI. Wyniki podano dla
 - a. populacji ITT w badaniach: [1]–[4] (skuteczność), [6] (skuteczność),
 - b. populacja ogólna w badaniach: [5] (skuteczność i bezpieczeństwo), [7] (skuteczność), [8] (skuteczność), [9]–[10] (skuteczność i bezpieczeństwo),
 - c. populacji bezpieczeństwa (bezpieczeństwo) [1]–[4].

- VII. Badania różniły się punktacją uzyskaną w skali *Jadad* (na 5 możliwych):
 - a. 2 punkty: badanie [1]–[4], [9]–[10],
 - b. 3 punkty: badanie [5], [6], [7], [8].

Pomimo powyższych ograniczeń, wiarygodność wyników w zakresie poszczególnych porównań oceniono jako średnią, ze względu na właściwą metodykę badań (randomizację i zamaskowanie), jakkolwiek umiarkowaną ocenę w skali Jadad i wysoką ocenę ww. badań w skali GRADE. Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerokim zakresie, obejmując ryzyko wycofania z badania

i prawdopodobieństwo wystąpienia określonych działań niepożądanych, w tym ciężkich lub/i poważnych zdarzeń, jak i działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

I. Wyniki badań z randomizacją

Analiza skuteczności klinicznej hydrokortyzonu w leczeniu chorych z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy

Badanie Ekman i wsp. 2012 [5]

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I – schemat dwudawkowy: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 20 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 16:00) względem hydrokortyzonu (schemat II – schemat czterodawkowy: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 12:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 16:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 22:00. Okres obserwacji: 4 tygodnie) wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższą** jakością życia (ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego) mierzonej w skali SF-36 w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [5],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższą:** medianą stężenia ACTH w osoczu o godzinie 7:00 oraz porannego stężenia kortyzolu w surowicy (godzina 7:00) przed przyjęciem pierwszej dawki hydrokortyzonu w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [5],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** oceny jakości życia mierzonej w skali SF-36 w zakresie domen: funkcjonowanie fizyczne, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego; analizy pomiaru nawyków spania i ryzyka drzemki w różnych sytuacjach z wykorzystaniem Skali Senności Epworth (ang. *Epworth Sleepiness Scale*; ESS), oceny pomiaru zmęczenia przy zastosowaniu Skali Oddziaływania Zmęczenia (ang. *Fatigue Impact Scale*; FIS) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [5].

Badanie Riedel i wsp. 1993 [7]

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I: hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 20 mg przyjmowany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg przyjmowany o godzinie 19:00) względem hydrokortyzonu (schemat II: hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 30 mg przyjmowany o godzinie 7:00, placebo przyjmowane o godzinie 19:00) lub (schemat III: placebo przyjmowane o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 30 mg przyjmowany o godzinie 19:00) wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższą** jakością życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza: Addison-questionnaire, Basler Befindlichkeits-Skala, Beschwerde-Liste w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie dla obu harmonogramów [7],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** zadowoleniem z zastosowanego schematu leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie [7].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I: hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 20 mg przyjmowany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg przyjmowany o godzinie 19:00) względem zdrowych ochotników wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie:** jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza: Addison-questionnaire, Basler Befindlichkeits-Skala, Beschwerde-Liste w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie dla obu harmonogramów [7].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat II: hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 30 mg przyjmowany o godzinie 7:00, placebo przyjmowane o godzinie 19:00) względem hydrokortyzonu (schemat III: placebo przyjmowane o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 30 mg przyjmowany o godzinie 19:00) wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie:** jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza: Addison-questionnaire, Basler Befindlichkeits-Skala, Beschwerde-Liste w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie dla obu harmonogramów [7].

Analiza skuteczności klinicznej hydrokortyzonu w postaci tabletek względem hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej niewydolności kory nadnerczy

Badanie Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4]

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanego raz dziennie względem hydrokortyzonu w postaci tradycyjnych tabletek stosowanych trzy razy dziennie wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym** średnim stężeniem kortyzolu w ciągu dnia [1],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** zadowoleniem z zastosowanego leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** oceny zmęczenia przy zastosowaniu Skali Oddziaływania Zmęczenia (ang. *Fatigue Impact Scale*; FIS), oceny wskaźnika dobrego samopoczucia psychicznego (ang. *Psychological General Well-being Index*; PGWBI), oceny jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form 36 Health Survey Questionnaire*) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1].

Analiza profilu bezpieczeństwa hydrokortyzonu w leczeniu chorych z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy

Badanie Ekman i wsp. 2012 [5]

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I – schemat dwudawkowy: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 20 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 16:00) względem hydrokortyzonu (schemat II – schemat czterodawkowy: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 12:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 16:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 22:00. Okres obserwacji: 4 tygodnie) wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,03$) krótszą** medianą godziny porannego przebudzenia [5],
- **granicznie istotnie statystycznie ($p = 0,05$) większym** zmęczeniem ocenianym przy zastosowaniu wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analog Scale*; VAS) [5],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** oceny masy ciała, BMI, wskaźnika talia-biodra, skurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej, rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej, tętna w pozycji leżącej i stojącej, stężenia wolnego kortyzolu w moczu, stężenia glukozy, reniny, sodu, potasu w osoczu w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [5],
- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie liczby przebudzeń w ciągu snu, długości snu oraz liczby przebudzeń w trakcie snu [5].

Analiza profilu bezpieczeństwa hydrokortyzonu w postaci tabletek względem hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej niewydolności kory nadnerczy

Badanie Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4]

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu w postaci tradycyjnych tabletek stosowanych trzy razy dziennie względem hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanego raz dziennie wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:** nieżytu żołądka i jelit (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że podanie hydrokortyzonu stosowanego trzy razy dziennie spowoduje, że u 1. chorego na 6. nie wystąpi nieżyt nosa i gardła) oraz grypy (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że podanie hydrokortyzonu stosowanego trzy razy dziennie spowoduje, że u 1. chorego na 6. nie wystąpi grypa) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:** poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych o ciężkim nasileniu, zapalenia nosa i gardła, zmęczenia, zakażeń i zarażeń pasożytniczych w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanego raz dziennie względem hydrokortyzonu w postaci tradycyjnych tabletek stosowanych trzy razy dziennie wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia zmiany:** stężenia HbA1c, stężenia cholesterolu HDL, stężenia trój glicerydów, stężenia markera PINP, masy ciała, skurczowego ciśnienia krwi, rozkurczowego ciśnienia krwi w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia zmiany** tętna w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka zmiany:** stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, stężenia osteokalcyny w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [1].

Analiza efektywności klinicznej hydrokortyzonu w postaci tabletek w leczeniu substytucyjnym w wtórnej niewydolności kory nadnerczy

Badanie Benson i wsp. 2012 [6]

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5**

mg, placebo) względem hydrokortyzonu (schemat II: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg) wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) wyższą** jakością życia mierzoną w skali SF-36 (funkcjonowanie fizyczne) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu (schemat I: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg, placebo) lub hydrokortyzonu (schemat II: hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg) względem grupy zdrowych ochotników wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) niższą** jakością życia mierzoną w skali SF-36 (funkcjonowanie fizyczne) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6].
- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym** uczuciem przygnębienia ocenianym przy wykorzystaniu krótkiego inwentarza objawów (ang. *Brief Symptom Inventory*; BSI) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6],
- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszą** czujnością mierzoną w Stanfordzkiej Skali Senności (ang. *Stanford Sleepiness Scale*; SSS) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6].

Dodatkowo należy zaznaczyć, że wykazano **brak istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic** między porównaniem: schemat I, II, III [łączone wyniki] vs grupa kontrolna w zakresie: oceny jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form 36 Health Survey Questionnaire*), uczucia przygnębienia przy wykorzystaniu krótkiego inwentarza objawów (ang. *Brief Symptom Inventory*; BSI), czujności przy wykorzystaniu Stanfordzkiej Skali Senności (ang. *Stanford Sleepiness Scale*; SSS) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6]. **Brak istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic** wykazało również porównanie schematu I, II, III [łączone wyniki] z grupą zdrowych ochotników w zakresie oceny jakości życia mierzonej w skali SF-36 (poczucie zdrowia psychicznego) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6]. Łączne wyniki dla wszystkich schematów należy interpretować z ostrożnością ponieważ uwzględniają one również zastosowanie schematu III, który opiera się na podaniu prednizonu, stąd wyniki te nie odzwierciedlą w pełni analizy efektywności hydrokortyzonu w postaci tabletek w analizowanym wskazaniu.

Dodatkowo przeprowadzona przez Autorów badania Benson i wsp. 2012 [6] analiza zadowolenia z leczenia wykazała **brak istotnych ($p>0,05$) różnic** w zakresie zadowolenia z leczenia (porównanie schemat I vs schemat II) w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [6].

Analiza skuteczności klinicznej hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji w leczeniu substytucyjnym wtórnej niewydolności kory nadnerczy

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym stężeniem** kortyzolu w ślinie mierzonego o godzinie 8:00 w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [8],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższą** jakością życia ocenianą przy zastosowaniu kwestionariusza AddiQOL [9],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** zmęczeniem ocenianym przy zastosowaniu skali zmęczenia (ang. *Fatigue Scale*; FS) [9],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** oceny 24 godzinowego stężenia wolnego kortyzolu w moczu w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [8],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** średniej dobowej dawki w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [8], AUC_{24h} dla stężenia kortyzolu w ślinie [9],
- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:** oceny jakości życia przy zastosowaniu kwestionariusza SF-36 [8], [9], kwestionariusza AddiQOL [8], ceny ogólnego zdrowia chorych z zastosowaniem Kwestionariusza Ogólnej Oceny Zdrowia (ang. *General Health Questionnaire-28*; GHQ-28) [8], oceny dobrego samopoczucia psychicznego w skali PGWBI [9].

Analiza profilu bezpieczeństwa hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji w leczeniu substytucyjnym we wtórnej niewydolności kory nadnerczy

Badanie Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10]

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia działania** niepożądanego prawdopodobnie związanego z zastosowanym leczeniem (parametr NNT wyniósł 10, co oznacza, że podanie hydrokortyzonu doustnie spowoduje, że u 1. chorego na 10. nie wystąpi działanie niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym stężeniem markera PINP** w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9],

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym stężeniem glukozy, stężeniem CTX1** w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9],
- **brakiem istotnych statystycznych ($P > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych** w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9],
- **brakiem istotnych statystycznych ($P > 0,05$) różnic w zakresie stężenia:** HbA1c, cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, trój glicerydów, peptydu C insuliny, insuliny, CBG w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9],
- **brakiem istotnych statystycznych ($P > 0,05$) różnic w zakresie zmiany:** indeksu HOMA, stosunku obwodu tali do obwodu bioder, BMI, wagi, ciśnienia skurczowego krwi, ciśnienia rozkurczowego krwi w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [9].

II. Wyniki **badania o niższej wiarygodności** opisane w referencjach [11], [12], [13]–[14], [15], [16], [17], [18], [19], [20] wskazują na skuteczność kliniczną hydrokortyzonu podawanego doustnie w leczeniu pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Zidentyfikowane badania wskazują, że najkorzystniejsze wyniki związane z profilem farmakokinetycznym porównującym różne schematy dawkowania i sposób doboru dawki obserwuje się w przypadku zastosowania dawki dostosowanej do wagi ciała chorego. Dodatkowo wskazywane jest stosowanie hydrokortyzonu przed posiłkami zapewniając lepsze wchłanianie oraz monitorowanie stężenia kortyzolu w surowicy za pomocą nomogramu [11]. Stosowanie standardowych schematów leczenia (np. 10 mg o godzinie 7:30, 5 mg o godzinie 12:00 oraz 5 mg o godzinie 16:30) skutkuje uzyskaniem wysokiego odsetka chorych ze stężeniami kortyzolu w obrębie fizjologicznych stężeń docelowych [16]. Dodatkowo wykazano obniżoną jakość życia pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy w porównaniu do populacji ogólnej, co więcej wraz ze wzrostem dawki obserwuje się gorszy stan zdrowia [15], [17]. Reasumując, dokonując oceny jakości różnych schematów leczenia można stwierdzić, że optymalne wyniki uzyskuje się w przypadku zastosowania schematu trzy raz na dzień (10 mg + 5 mg + 5 mg) z indywidualnym dostosowaniem dawki w oparciu o krzywe stężeń [18].

III. Wnioski z niniejszej analizy są zgodne z wnioskami innych autorów, porównujących efektywność kliniczną hydrokortyzonu podawanego doustnie w ramach **opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, raportów HTA)** [30], [31], [32] oraz danych włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [25], [26], [27], [28], [29].

12. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne badania kliniczne

Badania z randomizacją

- [1] Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R. i wsp. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(2): 473–81.
- [2] Nilsson AG, Marelli C, Fitts D. i wsp. Prospective evaluation of long-term safety of dual-release hydrocortisone replacement administered once daily in patients with adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(3): 369–77.
- [3] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00915343> (kwiecień 2015 rok).
- [4] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01840189> (kwiecień 2015 rok).
- [5] Ekman B, Bachrach-Lindström M, Lindström T. i wsp. A randomized, double-blind, crossover study comparing two- and four-dose hydrocortisone regimen with regard to quality of life, cortisol and ACTH profiles in patients with primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77(1): 18–25.
- [6] Benson S, Neumann P, Unger N. i wsp. Effects of standard glucocorticoid replacement therapies on subjective well-being: a randomized, double-blind, crossover study in patients with secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167(5): 679–85.
- [7] Riedel M, Wiese A, Schürmeyer TH. i wsp. Quality of life in patients with Addison's disease: effects of different cortisol replacement modes. *Exp Clin Endocrinol.* 1993; 101(2): 106–11.
- [8] Gagliardi L, Nenke MA, Thynne TR. i wsp. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion therapy in Addison's disease: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(11): 4149–57.
- [9] Oksnes M, Björnsdóttir S, Isaksson M. i wsp. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of Addison's disease: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(5): 1665–74.
- [10] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010917-61/SE> (kwiecień 2015 rok).

B. Badania o niższej wiarygodności

Badania kohortowe

- [11] Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A. i wsp. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61(3): 367–75.
- [12] Barbetta L, Dall'Asta C, Re T. i wsp. Comparison of different regimens of glucocorticoid replacement therapy in patients with hypoadrenalism. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28(7): 632–7

Prospektywne badania kliniczne

- [13] Ekman B, Fitts D, Marelli C. i wsp. European Adrenal Insufficiency Registry (EU-AIR): a comparative observational study of glucocorticoid replacement therapy. *BMC Endocr Disord.* 2014; 14: 40.
- [14] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01661387> (kwiecień 2015 rok).
- [15] Alonso N, Granada ML, Lucas A. i wsp. Evaluation of two replacement regimens in primary adrenal insufficiency patients. effect on clinical symptoms, health-related quality of life and biochemical parameters. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27(5): 449–54.
- [16] Simon N, Castinetti F, Ouliac F. i wsp. Pharmacokinetic evidence for suboptimal treatment of adrenal insufficiency with currently available hydrocortisone tablets. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49(7): 455–63.

Badania przekrojowe

- [17] Bleicken B, Hahner S, Loeffler M. i wsp. Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72(3): 297–304.

Badanie retrospektywne

[18] Howlett TA. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy. Clin Endocrinol (Oxf). 1997; 46(3): 263–8.

Opisy przypadków

[19] Sugiyama K, Kimura M, Abe T. i wsp. Hyper-adrenocorticotropinemia in a patient with Addison's disease after treatment with corticosteroids. Intern Med. 1996; 35(7): 555–9.

[20] Zhou J, Ruan L, Li H. i wsp. Addison's disease with pituitary hyperplasia: a case report and review of the literature. Endocrine. 2009; 35(3): 285–9.

C. Badania nieopublikowane

[21] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01063569> (kwiecień 2015 rok).

[22] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847690> (kwiecień 2015 rok).

[23] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01960530> (kwiecień 2015 rok).

[24] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00442390> (kwiecień 2015 rok).

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

[25] Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon).

[26] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Plenadren® (hydrokortyzon).

[27] Committee for medicinal products for human use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) EMA/CHMP/553960/2011. Plenadren (hydrocortisone) 21 July 2011.

Inne opracowania

[28] Ur E, Turner TH, Goodwin TJ. i wsp. Mania in association with hydrocortisone replacement for Addison's disease. Postgrad Med J. 1992; 68(795): 41–3.

[29] Sarafoglou K, Addo OY, Turcotte L. i wsp. Impact of hydrocortisone on adult height in congenital adrenal hyperplasia-the Minnesota cohort. J Pediatr. 2014 May;164(5):1141-1146

E. Opracowania (badania) wtórne

Przeglądy systematyczne

[30] Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S. i wsp. Adrenal cortical insufficiency--a life threatening illness with multiple etiologies. Dtsch Arztebl Int. 2013; 110(51–52): 882–8.

[31] Lennernäs H, Skrtic S, Johannsson G. Replacement therapy of oral hydrocortisone in adrenal insufficiency: the influence of gastrointestinal factors. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008; 4(6): 749–58.

Raporty HTA

[32] NSC, National Horizon Scanning Centre. Modified-release hydrocortisone (DuoCort) for adrenal insufficiency. May 2010.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

[33] Ouleghzal H, Rosales C, Raffin-Sanson ML. Treatment of corticotroph deficiency. Ann Endocrinol (Paris). 2012; 73(1): 12–9.

[34] Aulinas A, Casanueva F, Goñi F. i wsp. Adrenal insufficiency and adrenal replacement therapy. Current status in Spain. Endocrinol Nutr. 2013; 60(3): 136–43.

[35] Li-Ng M, Kennedy L. Adrenal insufficiency. J Surg Oncol. 2012; 106(5): 595-9.

[36] Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23(2): 167–79.

- [37] Marik PE, Pastores SM, Annane D. i wsp. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008; 36(6): 1937–49.
- [38] Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169(2): 147–54.
- [39] Fanta M, Hill M, Beláček J. i wsp. Comparison of corticoid substitution versus combined oral contraception administration in the treatment of non-classic adrenal hyperplasia: a prospective study. *Gynecol Endocrinol.* 2009; 25(6): 398–402.
- [40] Makino S, Kawasaki D, Irimoto H. i wsp. Late onset of adrenocortical failure in GH deficiency with invisible pituitary stalk: a case report of a 48-year-old Japanese man and review of the literature. *Endocr J.* 2002; 49(2): 231–40.
- [41] Milenkovic A, Markovic D, Zdravkovic D. i wsp. Adrenal crisis provoked by dental infection: case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 110(3): 325–9.
- [42] Soest R, Müller-Lissner S. Clinical manifestation of adrenal cortex insufficiency during thyroid hormone substitution. *Dtsch Med Wochenschr.* 1996; 121(13): 406–8.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [43] Agencja Oceny Technologii Medycznych. www.aotm.gov.pl (kwiecień 2015 rok).
- [44] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.* 2011.03. wersja 5.1.0.
- [45] Rozporządzenie Ministra Zdrowia, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (kwiecień 2015 rok).
- [46] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna.* 2008.
- [47] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE. i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50: 683–691.
- [48] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp.k.
- [49] Wells GA, Sultan SA, Chen L. i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [50] Song F, Altman DG, Glenny AM. i wsp. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal,* 2003; 326(7387): 472.
- [51] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y. i wsp. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care,* 2007; 45(10 Supl 2):166–72.
- [52] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S. i wsp. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice,* 2009; 63(6): 841–54.
- [53] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine,* 2004 Oct 30; 23(20): 3105–24.
- [54] Song F, Glenny AM, Altman DG. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Controlled Clinical Trials,* 2000; 21(5): 488–97.
- [55] Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortin[®] (prednizon).
- [56] Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum Jelfa[®] (hydrokortyzon).
- [57] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 roku.
- [58] Charakterystyka Produktu Leczniczego Plenadren[®] (hydrokortyzon).
- [59] Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014; 383: 2152–67.
- [60] Arlt W. Adrenal Insufficiency. *Clin Med* 2008; 8: 211–15.
- [61] *Medycyna praktyczna, indeks leków.* <http://indeks.mp.pl/> (kwiecień 2015 rok).
- [62] Tylka J, Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. *Kardiologia Polska* 2009; 67: 1166–1169.

- [63] <http://www.sen-institut.pl/multimedia/skale.html> (kwiecień 2015 rok).
- [64] Kwestionariusz jakości snu Pittsburgh (ang. *Pittsburgh Sleep Quality Index*; PSQI).
- [65] Skali Senności Epworth (ang. *Epworth Sleepiness Scale*; ESS).
- [66] Stanfordzka Skala Senności (ang. *Stanford Sleepiness Scale*; SSS).
- [67] Zwolińska J, Kwolek A, Bieniasz W. Przydatność niektórych metod służących do diagnostyki i oceny efektów rehabilitacji pacjentów z zespołami neurologicznymi. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego Rzeszów* 2009;2: 154–161.
- [68] Broła W, Ziomek M, Czernicki J. Zespół zmęczenia w przewlekłych chorobach neurologicznych. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2007; 41, 4: 340–349.
- [69] Kłak A, Mińko M, Siwczyńska D. Metody kwestionariuszowe badania jakości życia. *Probl Hig Epidemiol* 2012; 93(4): 632–638.
- [70] Kuryłek A, Steuden S, Bogaczewicz J. i wsp. Uwarunkowania jakości życia chorych na twardzinę układową. *Reumatologia* 2008; 46, 2: 84–90.
- [71] Bąk E, Wojtuń S, Gil J. i wsp. Znaczenie wybranych kwestionariuszy w ocenie jakości życia pacjentów z chorobą refluksową przełyku. *Problemy Pielęgniarstwa* 2013; 21 (4): 551–559.
- [72] http://www.prometeusze.pl/hcv_choroba_ciala_czy_duszy.php (kwiecień 2015 rok).
- [73] Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z chorobą Addisona (ang. *Addison's Quality of Life Questionnaire*; AddiQOL).
- [74] Smans L, Lentjes E, Hermus A. i wsp. Salivary cortisol day curves in assessing glucocorticoid replacement therapy in Addison's disease. *Hormones* 2013, 12(1): 93–100.
- [75] Chkhotua A, Pantsulaia T, Managadze L. Health-Related Quality of Life After Radical Nephrectomy and Kidney Donation. *Emerging Research and Treatments in Renal Cell Carcinoma*.
- [76] AOTMiT, Rekomendacja nr 22/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10mg, we wskazaniu: wielohormonalna niedoczynność przysadki.
- [77] AOTMiT, Rekomendacja nr 21/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10mg, we wskazaniu: wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania hydrokortyzonu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.	31
Tabela 2. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) hydrokortyzonu; populacja ogólna [5].	36
Tabela 3. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) hydrokortyzonu; populacja ogólna [7].	38
Tabela 4. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) hydrokortyzonu; populacja ogólna [5].	40
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) hydrokortyzonu; populacja ITT [1].	42
Tabela 6. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) hydrokortyzonu stosowanego trzy razy dziennie względem hydrokortyzonu stosowanego raz dziennie; populacja bezpieczeństwa (etap I) [1].	44
Tabela 7. Profil bezpieczeństwa (ciągłe punkty końcowe) hydrokortyzonu stosowanego trzy razy dziennie względem hydrokortyzonu stosowanego raz dziennie; populacja bezpieczeństwa (etap I) [1].	45
Tabela 8. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) hydrokortyzonu; populacja bezpieczeństwa (etap III) [2]. ..	47
Tabela 9. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) hydrokortyzonu; populacja ITT [6].	50
Tabela 10. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji; populacja ogólna badania [8].	54
Tabela 11. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji; populacja ogólna [9]–[10].	57
Tabela 12. Profil bezpieczeństwa (ciągłe punkty końcowe) hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek względem hydrokortyzonu podawanego we wlewie w postaci płynu do infuzji; populacja ogólna [9]–[10].	59
Tabela 13. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem hydrokortyzonu [25].	63
Tabela 14. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania hydrokortyzonu oraz komparatora (hydrokortyzon) w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.	89
Tabela 15. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> hydrokortyzonu oraz komparatora (hydrokortyzon) w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy (data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2015 rok.	89
Tabela 16. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania hydrokortyzonu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy (data ostatniego wyszukiwania: 01.04.2015 rok).	91
Tabela 17. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania hydrokortyzonu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.	95
Tabela 18. Charakterystyka badań z randomizacją.	96
Tabela 19. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności.	101
Tabela 20. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4].	103
Tabela 21. Charakterystyka populacji włączonej badań niższej wiarygodności [11].	104
Tabela 22. Charakterystyka populacji włączonej badań niższej wiarygodności [13]–[14].	104
Tabela 23. Charakterystyka populacji włączonej badań niższej wiarygodności [15].	104
Tabela 24. Charakterystyka populacji włączonej badań niższej wiarygodności [16].	104
Tabela 25. Charakterystyka populacji włączonej badań niższej wiarygodności [17].	104
Tabela 26. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [19].	105
Tabela 27. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [20].	105
Tabela 28. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania hydrokortyzonu [21], [22], [23], [24].	105
Tabela 29. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności.	107
Tabela 30. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.	109
Tabela 31. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania z randomizacją Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4].	110
Tabela 32. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania z randomizacją Ekman i wsp. 2012 [5].	110
Tabela 33. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania z randomizacją Benson i wsp. 2012 [6].	111
Tabela 34. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania z randomizacją Riedel i wsp. 1993 [7].	111
Tabela 35. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania z randomizacją Gagliardi i wsp. 2014 [8].	111
Tabela 36. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania z randomizacją Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10].	112
Tabela 37. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [11], [12].	112
Tabela 38. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	113
Tabela 39. Ocena jakości danych z badania z randomizacją Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4].	115
Tabela 40. Ocena jakości danych z badania z randomizacją Ekman i wsp. 2012 [5].	115

Tabela 41. Ocena jakości danych z badania z randomizacją Benson i wsp. 2012 [6].	115
Tabela 42. Ocena jakości danych z badania z randomizacją Riedel i wsp. 1993 [7].	115
Tabela 43. Ocena jakości danych z badania z randomizacją Gagliardi i wsp. 2014 [8].	116
Tabela 44. Ocena jakości danych z badania z randomizacją Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10].	116
Tabela 45. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	116
Tabela 46. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> .	116
Tabela 47. Opis skali GRADE.	117
Tabela 48. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	117
Tabela 49. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	117
Tabela 50. Formularz ekstrakcji danych z badań.	118

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) hydrokortyzonu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.	93
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) hydrokortyzonu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.	93

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® hydrokortyzon, tabletki) w porównaniu do hydrokortyzonu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [43] i *Cochrane Collaboration* [44] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [45]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2. osoby (P.M., A.M.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 01.04.–12.04.2015 roku (data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2015 rok). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, metaanaliz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań

(badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej.

Tabela 14. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania hydrokortyzonu oraz komparatora (hydrokortyzon) w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>(Adrenal Insufficiency OR Adrenal Insufficiencies OR Adrenal Cortex Insufficiency OR Adrenal Cortical Insufficiency OR Adrenal Cortex Failure OR Adrenal Cortex Hypofunction OR Adreno Cortical Insufficiency OR Adrenal Crisis OR Adrenocortical Insufficiencies OR Adrenal Gland Hypofunction OR Adrenocortical Dysfunction OR Adrenocortical Hypofunction OR Adrenocortical Insufficiency OR Acute Adrenocortical Insufficiency OR Hypoadrenalism OR Hypoadrenalisms Addison Disease OR Addison's Disease OR Addisons Disease OR Addison Biermer Disease OR Addison Crisis OR Addisonian Crisis)</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (hydrokortyzon)	<i>(Hydrocortisone OR Hydrocortisonum OR nsc 10483 OR nsc10483 OR nsc 741 OR Hydrocortone OR Hydrokortison OR Hydrocortison OR Cortisol OR Cortef OR Plenadren OR Kypakkaus OR Coripen OR Covocort OR Hidrotisona OR H-Cort OR Cortifan OR Hydrasson OR Prepcort OR Procutan OR Schericur OR Eksalb OR Hydro-RX OR Hebcort OR Cortibel OR Cortisole OR Hydrocorticosteroid OR Hydrocortisate)</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna) - w przypadku opracowań (badań) wtórnych	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukiwanie baz danych.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane; nie stosowano limitów.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 15. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane hydrokortyzonu oraz komparatora (hydrokortyzon) w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy (data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2015 rok.

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>(Adrenal Insufficiency OR Adrenal Insufficiencies)^{1,3} 'adrenal'/exp OR adrenal AND insufficiency OR 'adrenal'/exp OR adrenal AND insufficiencies²</i>	14 253	61	334
#2	<i>(Adrenal Cortex Insufficiency OR Adrenal Cortical Insufficiency OR Adrenal Cortex Failure OR Adrenal Cortex Hypofunction OR Adreno Cortical Insufficiency OR Adrenal Crisis)^{1,3}</i>	17 065	1 409	356

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	'adrenal'/exp OR adrenal AND cortex AND insufficiency OR 'adrenal'/exp OR adrenal AND cortical AND insufficiency OR 'adrenal'/exp OR adrenal AND cortex AND failure OR 'adrenal'/exp OR adrenal AND cortex AND hypofunction OR adrenal AND cortical AND insufficiency OR 'adrenal'/exp OR adrenal AND crisis ²			
#3	(Adrenocortical Insufficiencies OR Adrenal Gland Hypofunction OR Adrenocortical Dysfunction OR Adrenocortical Hypofunction OR Adrenocortical Insufficiency) ^{1,3} adrenocortical AND insufficiencies OR 'adrenal'/exp OR adrenal AND gland AND hypofunction OR adrenocortical AND dysfunction OR adrenocortical AND hypofunction OR adrenocortical AND insufficiency ²	17000	1 559	53
#4	(Hypoadrenalism OR Hypoadrenalisms) ^{1,2,3}	14 409	478	12
#5	(Addison Disease OR Addison's Disease OR Addison's Disease OR Addison Biermer Disease OR Addison Crisis OR Addisonian Crisis) ^{1,3} addison AND ('disease'/exp OR disease) OR addisons AND ('disease'/exp OR disease) OR addison AND biermer AND ('disease'/exp OR disease) OR addison AND crisis OR addisonian AND crisis ²	5 359	441	79
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5^{1,2,3}	20 877	3 473	648
Interwencja wnioskowana				
#7	(Hydrocortisonum-SF) ^{1,3} 'hydrocortisonum sf' ²	0	0	0
#8	(Hydrocortisone OR Hydrocortisonum OR Cortisol) ^{1,3} 'hydrocortisone'/exp OR hydrocortisone OR 'hydrocortisonum'/exp OR hydrocortisonum OR 'cortisol'/exp OR cortisol ²	84 974	129 286	8 748
#9	(nsc 10483 OR nsc10483 OR nsc 741) ^{1,3} nsc AND 10483 OR 'nsc10483'/exp OR nsc10483 OR nsc AND 741 ²	5	119	0
#10	(Hydrocortone OR Hydrokortison OR Hydrocortison OR Hydrocorticosteroid) ^{1,3} 'hydrocortone'/exp OR hydrocortone OR 'hydrokortison'/exp OR hydrokortison OR 'hydrocortison'/exp OR hydrocortison OR 'hydrocorticosteroid'/exp OR hydrocorticosteroid ²	68	107 614	62
#11	(Cortef OR Plenadren OR Kyypakkaus OR Coripen OR Covocort OR Hidrotisona OR H-Cort OR Cortifan OR Hydrasson OR Prepcort OR Procutan OR Schericur OR Eksalb OR Hydro-RX OR Hebcort OR Cortibel OR Cortisole OR Hydrocortisate) ^{1,3} 'cortef'/exp OR cortef OR 'plenadren'/exp OR plenadren OR 'kyypakkaus'/exp OR kyypakkaus OR 'coripen'/exp OR coripen OR 'covocort'/exp OR covocort OR 'hidrotisona'/exp OR hidrotisona OR 'h cort'/exp OR 'h cort' OR 'cortifan'/exp OR cortifan OR 'hydrasson'/exp OR hydrasson OR 'prepcort'/exp OR prepcort OR 'procutan'/exp OR procutan OR 'schericur'/exp OR schericur OR 'eksalb'/exp OR eksalb OR 'hydro rx'/exp OR 'hydro rx' OR 'hebcort'/exp OR hebcort OR 'cortibel'/exp OR cortibel OR 'cortisole'/exp OR cortisole OR 'hydrocortisate'/exp OR hydrocortisate ²	107	107 823	28
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11^{1,2,3}	85 043	129 437	8 764
Problem zdrowotny (populacja) + interwencja wnioskowana				
#13	#6 AND #12^{1,2,3}	4 763	1 559	292
Razem (opracowania wtórne)				
#14	#13*^{1,2,3}	582	7	101
#15	#14^{1,2}	516	7	-
Razem (pierwotne badania kliniczne)				
#16	#13**^{1,2,3}	1 679	50	189
#17	#16^{1,2}	1 508	50	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; Word variations have been searched. **zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials; Word variations have been searched; ^publikacje w językach: English, German, French, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów

zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne dotyczące zastosowania hydrokortyzonu w leczeniu substytucyjnym u pacjentów z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 16. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania hydrokortyzonu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy (data ostatniego wyszukiwania: 01.04.2015 rok).

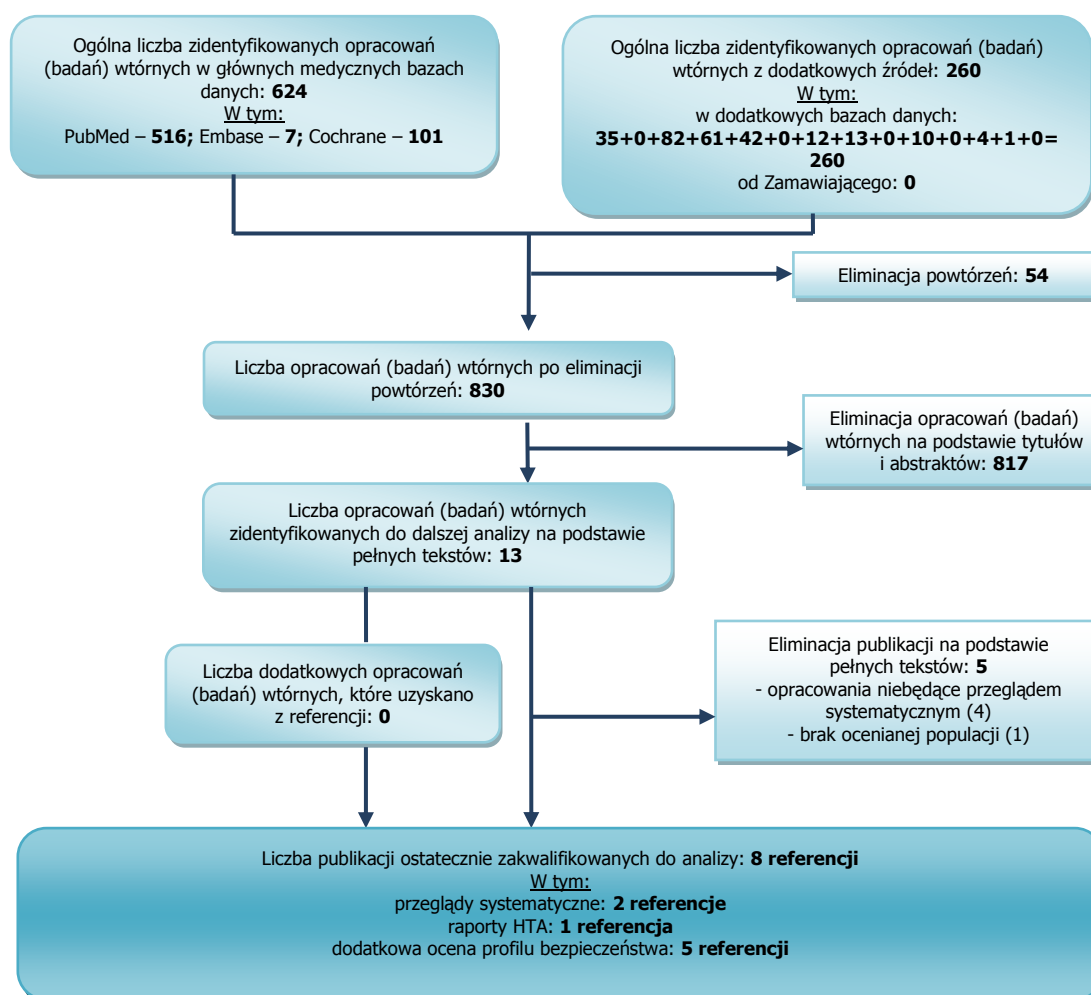
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>Hydrocortisone</i>	35
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>Hydrocortisone</i>	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>(Hydrocortisone) and (Adrenal Insufficiency)</i>	82
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>(Hydrocortisone) and (Adrenal Insufficiency)</i>	61
Health Canada (HC)	#1	<i>(Hydrocortisone) and (Adrenal Insufficiency)</i>	42
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>Hydrocortisone</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>Hydrocortisone</i>	12
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>Hydrocortisone</i>	13
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>Hydrocortisone</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>Hydrocortisone</i>	10
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>Hydrocortisone</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>Hydrocortisone</i>	4
Thompson Micromedex®	#1	<i>Hydrocortisone</i>	1
Trip Database	#1	<i>(Hydrocortisone) and (Adrenal Insufficiency)</i>	623
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	<i>Hydrocortisone</i>	0
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>(Hydrocortisone) and (Adrenal Insufficiency)</i>	61

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

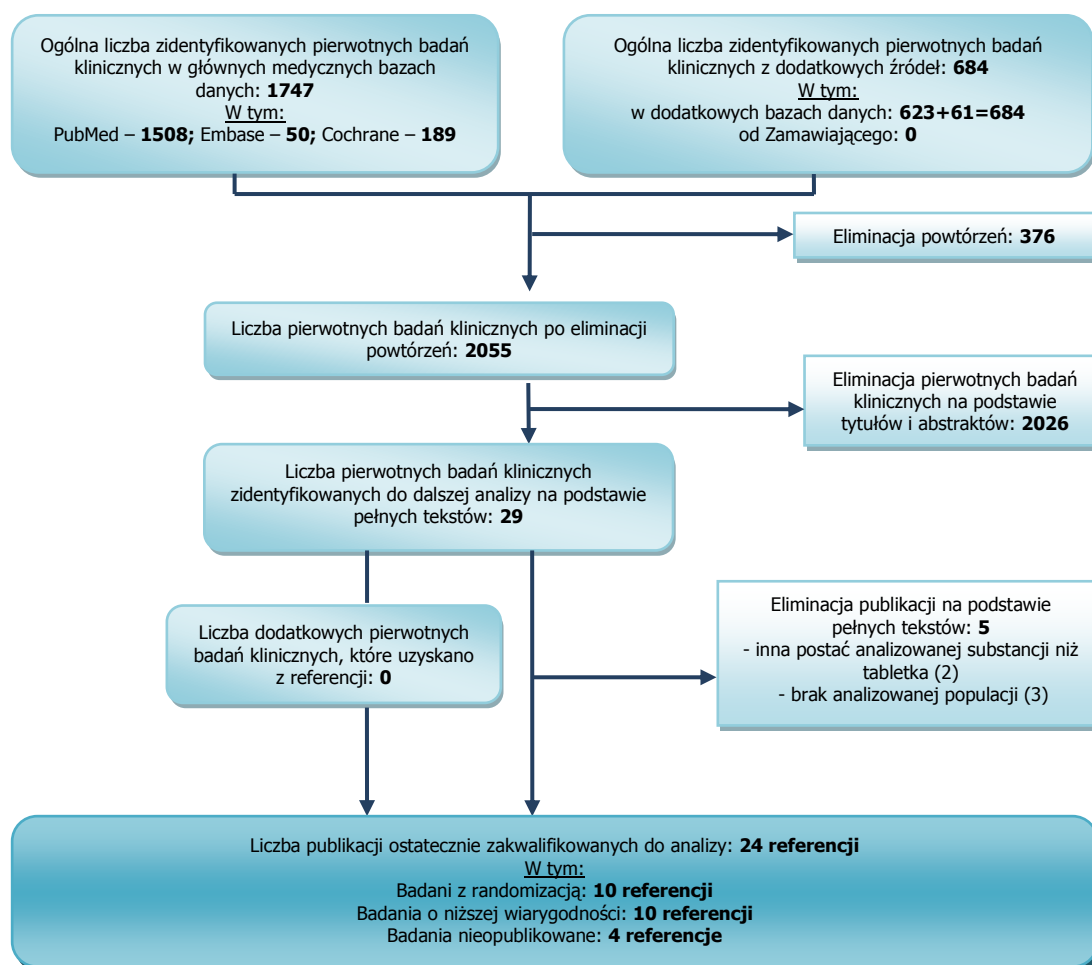


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) hydrokortyzonu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 7 opracowań (badań) wtórnych:

- 2 przeglądy systematyczne [30], [31],
- 1 raport HTA [32],
- 4 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL [25], streszczenie EPAR [26], EMA [27], badanie kohortowe [29], opis przypadku [28]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) hydrokortyzonu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 17 pierwotnych badań klinicznych:

- 6 badań z randomizacją dotyczących zastosowania hydrokortyzonu podawanego doustnie w analizowanym wskazaniu (3 badania dotyczące chorych z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy: [1]–[4], [5], [7]; 1 badanie dotyczące chorych z wtórną niewydolnością kory nadnerczy [6]; 2 badania porównujące zastosowanie hydrokortyzonu podawanego doustnie względem wlewu wśród chorych z wtórną niewydolnością kory nadnerczy [8], [9]–[10]),
- 9 badań o niższej wiarygodności (2 badania kohortowe [11], [12], 3 badania prospektywne bez grupy kontrolnej [13]–[14], [15], [16], 1 badanie przekrojowe [17], 1 badanie retrospektywne [18], 2 opisy przypadku [19], [20]),
- 4 badania nieopublikowane [21], [22], [23], [24].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania hydrokortyzonu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których hydrokortyzon podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
 - jako inną niż pierwsza linia leczenia,
 - w połączeniu z innymi lekami,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy metaanalizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 17. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania hydrokortyzonu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowania niebędące przeglądem systematycznym	Ouleghzal i wsp. 2012 [33]; Aulinas i wsp. 2013 [34]; Li-Ng i wsp. 2012 [35]; Hahner i wsp. 2009 [36]
Brak analizowanej populacji	Marik i wsp. 2008 [37]; Makino i wsp. 2002 [40]; Fanta i wsp. 2009 [39]; Milenkovic i wsp. 2010 [41]; Soest i wsp. 1996 [42]
Inna postać analizowanej substancji niż tabletki	Hahner i wsp. 2013 [38]

14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Informacje dotyczące: formy podania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania hydrokortyzonu znajdują się w Charakterystyce produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki) [48].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 18. Charakterystyka badań z randomizacją.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4]	Wieloośrodkowe badanie z randomizacją, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>), grupy naprzemiennie (ang. <i>crossover assignment</i>), typu IIA [^] , brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>). <u>Czas badania</u> : sierpień 2007/styczeń 2009. <u>Sponsor</u> : Shire. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali Jadad</u> : 2/5. <u>Ocena w skali Grade</u> : średnia.	Chorzy z niewydolnością kory nadnerczy. Populacja ITT (N=63), populacja bezpieczeństwa (N=64). Badanie zbudowane było z trzech etapów. <u>Etap I</u> : Pacjentów z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy przydzielono losowo do dwóch grup, w których to stosowano naprzemiennie dwa schematy dawkowania (trwającym 12 tygodnie każdy): schemat I – hydrokortyzon w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 20 mg i 5 mg raz dziennie; schemat II – hydrokortyzon w postaci tradycyjnych tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 8:00, 12:00 i 16:00. Dzienna dawka leku niezależnie od zastosowanego schematu leczenia wynosiła 30 mg. Autorzy badania zaznaczają, że między okresami leczenia a zmianą schematu leczenia nie zastosowano okresu wymywania leku (ang. <i>washout period</i>) z uwagi na bezpieczeństwo uczestników. Badanie składało się z dwóch etapów. <u>Etap II</u> : Wszyscy pacjenci biorący udział w etapie I, mogli uczestniczyć w fazie otwartej badania, w której stosowano przez okres 6 miesięcy wyłącznie schemat leczenia oparty na podaniu hydrokortyzonu w postaci tabletek o	<u>Okres obserwacji/Okres leczenia</u> : 12 tygodni (12 tygodni dla każdej grupy w układzie naprzemiennym – 3 miesiące dla każdego schematu leczenia) (Etap I); 6 miesięcy (Etap II) oraz 18 miesięcy (Etap III).	Wszyscy uczestnicy ukończyli główną fazę badania. Jedna osoba utracona z analizy ITT z powodu niemożności dokonania wkłucia.	- profil farmakokinetyczny, - jakość życia, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia</u> : - wcześniej zdiagnozowana (np. więcej niż 6 miesięcy temu) pierwotna niewydolność kory nadnerczy przy stabilnej dziennej dawce substytucji glikokortykosteroidów przez okres co najmniej 3 miesięcy przed włączeniem do badania, - wiek 18 lat i więcej, płeć niezależna, - świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia</u> : - kliniczne lub laboratoryjne oznaki występowania zaburzeń/chorób: mózgu, układu krążenia, układu oddechowego, trzustki, wątroby i dróg żółciowych, - klinicznie istotne zaburzenia czynności nerek, - kliniczne lub laboratoryjne oznaki występowania znacznego opróżniania motoryki przewodu pokarmowego, - stosowanie jakiegokolwiek lekarstwa, które może kolidować z kinetyką hydrokortyzonu, - ciąża lub karmienie piersią, - regularne stosowanie dehydroepiandrosteronu (DHEA) w ciągu ostatnich 4 tygodni, - stosowanie doustnych estrogenów w ciągu ostatnich 4 tygodni, - występowania stanu mineralokortykoidowego.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		zmodyfikowanym uwalnianiu. <u>Etap III</u> : W kolejnym etapie będącym fazą rozszerzoną udział brali uczestnicy z etapu II oraz 16 nowych pacjentów. W tym etapie również stosowano wyłącznie schemat oparty na zastosowaniu tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.				
Ekman i wsp. 2012 [5]	Badanie z randomizacją, podwójnie zamaskowane, grupy naprzemiennie (ang. <i>crossover assignment</i>), brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>). <u>Czas badania</u> : Brak danych. <u>Sponsor</u> : Brak danych. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali Jadad</u> : 3/5. <u>Ocena w skali Grade</u> : wysoka.	Chorzy z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy. Populacja ogólna (N=15). Pacjentów z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy (N=15) przydzielono do dwóch grup, w których to stosowano naprzemiennie dwa schematy dawkowania (trwającym 4 tygodnie każdy): schemat I (schemat dwudawkowy) – hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 20 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 16:00; schemat II (schemat czterodawkowy) – hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 7:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 10 mg podawany o godzinie 12:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 16:00, hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce 5 mg podawany o godzinie 22:00. W przypadku zastosowania schematu dwu dawkowego chorzy o godzinie 16:00 i 22:00 otrzymywali placebo. Początkowo badanie z zastosowaniem schematu I rozpoczęło 8 uczestników, a schematu II 7 uczestników. Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji	<u>Okres obserwacji</u> : 8 tygodni. <u>Okres leczenia</u> : 4 tygodnie.	Brak informacji, jednakże z opisu badania można wnioskować, że wszyscy uczestnicy ukończyli badanie.	- poziom ACTH w osoczu, - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą formularza SF-36, - preferencje pacjentów co do schematu leczenia, - pomiar nawyków spania i ryzyka drzemki w różnych sytuacjach z wykorzystaniem Skali Senności Epworth (ang. <i>Epworth Sleepiness Scale</i> ; ESS), - pomiar zmęczenia przy zastosowaniu Skali Oddziaływania Zmęczenia (ang. <i>Fatigue Impact Scale</i> ; FIS), - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia</u> : - dorośli chorzy w wieku ≥ 18 , - poranny poziom kortyzolu < 100 nmol/l, - maksymalne stężenie kortyzolu w osoczu krwi < 300 nmol/l po stymulacji syntetycznym ACTH. <u>Kryteria wykluczenia</u> : - cukrzyca.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		wynoszącego 4 tygodnie (dla każdego schematu leczenia wynoszącego po 4 tygodnie).				
Benson i wsp. 2012 [6]	Badanie z randomizacją, podwójnie zamaskowane, grupy naprzemienne (ang. <i>crossover assignment</i>), brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>). <u>Czas badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak danych. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali Jadad:</u> 3/5. <u>Ocena w skali Grade:</u> wysoka.	Chorzy z wtórną niewydolnością kory nadnerczy. Populacja ITT: 18 osób w grupie chorych z wtórną niewydolnością kory nadnerczy, 20 osób w grupie kontrolnej oraz 21 osób w grupie zdrowych ochotników. Schemat I: hydrokortyzon 10 mg – placebo – 5 mg – placebo; Schemat II: hydrokortyzon 10 mg – 5 mg – placebo – 5 mg; Schemat III: prednizon 5 mg – placebo – placebo – placebo.	<u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni. <u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie.	Wszyscy uczestnicy podani randomizacji ukończyli badanie.	- ocena jakości życia mierzona przy pomocy kwestionariusza SF-36 (ang. <i>Short Form 36 Health Survey Questionnaire</i>), - uczucie przygnębienia przy wykorzystaniu krótkiego inwentarza objawów (ang. <i>Brief Symptom Inventory</i> ; BSI), - czujność przy wykorzystaniu Stanfordzkiej Skali Senności (ang. <i>Stanford Sleepiness Scale</i> ; SSS), - dobre samopoczucie przy zastosowaniu skali Bf-S. - zadowolenie z leczenia przy wykorzystaniu wizualnej skali analogowej (ang. <i>Visual Analog Scale</i> ; VAS).	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18–75 lat, - pacjenci, u których przez 3 miesiące (jeśli było to konieczne) stosowana była stabilna terapia zastępcza wszystkich osi przysadki, - świadoma zgoda na udział <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci, u których w skali depresji Becka wykazano od umiarkowanych do ciężkich objawów depresji, - ciąża, - występujący/wcześniej występujący hiperkortyzolizm, - pacjenci ze szczytowym poziomem kortyzolu pomiędzy 450 i 500 nmol/l.
Riedel i wsp. 1993 [7]	Badanie z randomizacją, podwójnie zamaskowane, grupy naprzemienne (ang. <i>crossover assignment</i>), brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>). <u>Czas badania:</u> Brak danych. <u>Sponsor:</u> Brak danych. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali Jadad:</u> 3/5. <u>Ocena w skali Grade:</u> wysoka.	Chorzy z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy. Populacja N=14. Pacjentów z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy – choroba Addisona; (N=14) podano w losowej kolejności trzem, następującym po sobie schematom dawkowania (trwającym 1 tydzień każdy): schemat I – hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 20 mg, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg; schemat II – hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 30 mg, placebo; schemat III – placebo, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 30 mg. Określony schemat dawkowania, odpowiadał	<u>Okres obserwacji:</u> 9 tygodni. <u>Okres leczenia:</u> 3 tygodnie.	Brak informacji, jednakże z opisu badania można wnioskować, że wszyscy uczestnicy ukończyli badanie.	- ocena jakości życia mierzona przy zastosowaniu kwestionariusza ADD (ang. <i>Addison-questionnaire</i>) oraz kwestionariusza BBS (ang. <i>Basler Befindlichkeits-Skala</i>) i BL (ang. <i>Beschwerde-Liste</i>). - zadowolenie z zastosowanego leczenia.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pisemna zgoda na udział, - pacjenci, którzy przynajmniej przez dwa lata poprzedzające badanie byli na stabilnej terapii zastępczej z 30 mg hydrokortyzonu lub 37,5 mg octanu kortyzonu.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		podaniu leku w następujących godzinach: 7:00 oraz 19:00. Dodatkowo po trzecim tygodniu leczenia uczestnicy ponownie zostali losowo przydzieleni do trzech schematów leczenia celem powtórzenia obserwacji..				
Gagliardi i wsp. 2014 [8]	Wieloośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnie zamaskowane, grupy naprzemienne (ang. <i>crossover assignment</i>), typu IIA [^] , brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>). <u>Czas badania:</u> 2008/2013. <u>Sponsor:</u> Brak danych. Badanie opublikowane. <u>Ocena w skali Jadad:</u> 3/5. <u>Ocena w skali Grade:</u> wysoka.	Chorzy z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy. Populacja N=10. Projekt badania zakładał poddanie uczestników randomizacji do dwóch grup: grupa I stosująca hydrokortyzon podawany doustnie lub placebo oraz grupa II stosująca hydrokortyzon we wlewie lub placebo przez okres 4 tygodni. Po tym okresie uczestnicy przechodzili okres eliminacji leku (ang. <i>washout period</i>) trwający 2 tygodnie, po którym ocena parametrów została dokonana po kolejnych 4 tygodniach leczenia po zmianie grup (grupa I stosowała hydrokortyzon we wlewie lub placebo, natomiast grupa II stosująca hydrokortyzon podawany doustnie lub placebo). Zastosowane dawki leków wyniosły odpowiednio: hydrokortyzon podawany doustnie trzy razy dziennie (o godzinie: 8:00, 12:00 oraz 16:00), gdzie całkowita dobową dawkę odpowiadała zwykłemu leczeniu chorego; hydrokortyzon podawany we wlewie rozcieńczono w sterylnej wodzie do iniekcji w stężeniu 50 mg/ml. Infuzja placebo w postaci soli fizjologicznej, natomiast placebo podawane doustnie stanowiła laktaza, tabletki identyczne jak tabletki zawierająca hydrokortyzon..	<u>Okres obserwacji/leczenia:</u> 10 tygodni (2 razy 4 tygodnie, rozdzielone dwutygodniowym okresem oczyszczenia).	Po randomizacji, żaden z badanych pacjentów nie wypadł z badania.	- poziom glikokortykosteroidów, - psychiczny stres życia codziennego, - nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą formularza SF-36, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznana autoimmunologiczna niewydolność nadnerczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wiek <18 lat, - dwustronna adrenalectomia, - wtórna niewydolność kory nadnerczy, - niedoczynność przysadki, - cukrzyca typu 1, - choroba trzewna, - ciąża, - zaburzenia cyklu snu oraz czuwania, - leczenie ciężkich zaburzeń psychiatrycznych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Oknes i wsp. 2014 [9]–[10]	<p>Wieloośrodkowe badanie z randomizacją, grupy naprzemienne (ang. <i>crossover assignment</i>), brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>).</p> <p><u>Czas badania:</u> Brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> Haukeland University Hospital. Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena w skali Jadad:</u> 2/5.</p> <p><u>Ocena w skali Grade:</u> średnia.</p>	<p>Chorzy z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy.</p> <p>Populacja N=37.</p> <p>Projekt badania zakładał co najmniej 1 miesięczny okres eliminacji leku (ang. <i>washout period</i>) po wizycie kontrolnej na początku badania (0 tydzień). Po okresie eliminacji leku uczestnicy zostali poddani randomizacji do dwóch grup: grupa I stosująca hydrokortyzon podawany doustnie oraz grupa II stosująca hydrokortyzon we wlewie przez okres 12 tygodni. Po tym okresie ponownie uczestnicy przechodzili okres eliminacji leku trwający co najmniej 2 miesiące, po którym ocena parametrów została dokonana po kolejnych 12 tygodniach leczenia po zmianie grup (grupa I stosowała hydrokortyzon we wlewie, natomiast grupa II stosująca hydrokortyzon podawany doustnie). Hydrokortyzon we wlewie podawany był przy zastosowaniu pompy insulinowej, przy zastosowaniu dawkowania: 10,5 mg/m²/dzień (o godzinie 8:00, 14:00 dawka 0,5 mg/ m²/dzień; między godzinami 14:00 a 20:00 dawka 0,2 mg/ m²/dzień; między godzinami 20:00 a 2:00 dawka 0,05 mg/ m²/dzień; między godzinami 2:00 a 8:00 dawka 1,0 mg/ m²/dzień), z kolei hydrokortyzon w postaci tabletek podawano do ustnie trzy razy na dzień w dawce 5 mg.</p>	<p><u>Okres obserwacji/leczenia:</u> 3 miesiące (2 razy 12 tygodni, rozdzielone ośmiotygodniowym okresem oczyszczania).</p>	<p>Spośród 37 pacjentów, 5 uczestników zrezygnowało z badania: jedna kobieta zaszła w ciążę, jeden pacjent odmówił przestrzegania przepisanej dawki oraz trzech wycofało zgodę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - poziom ACTH w osoczu mierzony rano, - jakość życia, - jakość snu, - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18–70 lat, - pacjenci z autoimmunologiczną pierwotną niewydolnością kory nadnerczy, - pisemna zgoda pacjenta, - pacjenci ze współistniejącymi chorobami musieli być w okresie stabilnego leczenia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - cukrzyca, - choroba nowotworowa lub choroby układu krążenia, - ciąża, - farmakologiczna terapia glikokortykosteroidami lub lekami zakłócającymi metabolizm kortyzolu (np. leki przeciwpadaczkowe, ryfampicyna).

^podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.

Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 19. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
Badanie kohortowe				
Mach i wsp. 2004 [11]	Badanie prospektywne kohortowe. Podtyp badania: IIIA Ośrodki: - Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjenci z wtórną i pierwotną niewydolnością kory nadnerczy (stężenie kortyzolu w surowicy <50 nmol/l). <u>Schemat podania:</u> Hydrokortyzon podawany doustnie w dawce 10 mg między 8:00 a 9:00 codziennie. Hydrokortyzon podawany doustnie w dawce 7,5–12,5 mg raz dziennie, o 8:30 (godzinę przed śniadaniem). <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych	- profil farmakokinetyczny, - ekspozycja na hydrokortyzon osób zdrowych, - ustalenie optymalnego schematu leczenia hydrokortyzonem, - dostosowanie dawki hydrokortyzonu poprzez ustalenie stężenia kortyzolu w surowicy
[12]	Badanie prospektywne kohortowe. Podtyp badania: IIIA Ośrodki: - Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjenci z pierwotnym lub centralnym hypoadrenalizmem. <u>Schemat podania:</u> Hydrokortyzon w dawce 37,5 mg/dzień: Schemat A: 25 mg o godzinie 7:00, 12,5 mg o godzinie 15:00 Schemat B: 25 mg o godzinie 7:00, 6,25 mg o godzinie 12:00, 6,25 mg o godzinie 17:00 Schemat C: 12,5 mg o godzinie 7:00, 12:00 i 17:00 Schemat D: 12,5 mg o godzinie 7:00, 6,25 mg o godzinie 12:00, 6,25 mg o godzinie 17:00. <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych	- profil farmakokinetyczny.
Badanie prospektywne				
Ekman i wsp. 2014 [13]–[14]	Badanie obserwacyjne. Podtyp badania: IVC Ośrodki: - Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy. <u>Schemat dawkowania:</u> Brak danych. Należy zaznaczyć, że badanie zakończyło się w marcu 2014 roku, w związku z czym brak danych jest uzasadniony.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych	- częstość występowania chorób współistniejących, kryzysu nadnerczy i ciężkich działań niepożądanych, - czas trwania ciężkiego działania niepożądanego i konieczność zmiany dawki związanej z występowaniem poważnych działań niepożądanych.
Alonso i wsp. 2014 [15]	Badanie obserwacyjne. Podtyp badania: IVC Ośrodki: - Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjenci z chorobą Addisona. <u>Schemat dawkowania:</u> Hydrokortyzon podawany doustnie 2 razy dziennie: rano 20 mg i wieczorem 10 mg. Hydrokortyzon podawany doustnie 3 razy dziennie: rano 10 mg, po południu 5 mg oraz wieczorem 5 mg. <u>Terapie dodatkowe:</u> Fluorohydrokortyzon w dawce 0,1 mg/ dzień.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych	- ocena objawów klinicznych, - jakość życia, - poziom ACTH.
Simon i wsp. 2010 [16]	Badanie obserwacyjne. Podtyp badania: IVC Ośrodki: - Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjenci z chorobą Addisona, pierwotną niewydolnością kory nadnerczy, po dwustronnej adrenalektomii, adrenoleukodystrofią oraz wrodzonym przerostem nadnerczy. <u>Schemat dawkowania:</u> Hydrokortyzon podawany w dawce 20–50 mg/dzień (0,26–0,943 mg/kg masy ciała). Hydrokortyzon podawany w dawce 15–30 mg/dzień (0,174–0,588 mg/kg). <u>Terapie dodatkowe:</u>	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych	- profil farmakokinetyczny, - poziom kortyzolu w surowicy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
		Fludrokortyzon podawany w dawce 50 µg/dzień (jeden pacjent 100 µg/dzień). Lewotyroksyna sodu.		
Badanie przekrojowe				
Bleicken i wsp. 2010 [17]	Badanie obserwacyjne. Podtyp badania: IVC Ośrodki: - Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjenci z wtórną i pierwotną niewydolnością kory nadnerczy. <u>Schemat dawkowania:</u> Hydrokortyzon podawany dwa lub trzy razy dziennie w dawkach: 10-15 mg/dzień, 15-20 mg/dzień, 20-25 mg/dzień, 25-30 mg/dzień, >30 mg/dzień. <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych	- jakość życia.
Badanie retrospektywne				
Howlett i wsp. 1997 [18]	Badanie retrospektywne. Podtyp badania: IIID Ośrodki: - Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjenci przyjmujący hydrokortyzon. <u>Schemat leczenia:</u> Hydrokortyzon podawany 3 razy dziennie w dawkach: 10 mg/5 mg/5 mg lub 10 mg/ 10 mg/ 5 mg. Hydrokortyzon podawany 2 razy dziennie w dawkach: 10 mg/-/5 mg lub 20 mg/-/ 10 mg. <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak.	<u>Okres leczenia:</u> 174 dni.	- poziom kortyzolu w surowicy, - jakość życia.
Opis przypadku				
Sugiyama i wsp. 1996 [19]	Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Ośrodki: - Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	40 letni pacjent z chorobą Addisona <u>Schemat podania:</u> Hydrokortyzon w dawce 20 mg przyjmowany raz dziennie (rano). Następnie zwiększenie dawki do 30 mg/dzień (20 mg o 8:00 oraz 10 mg o 21:00) <u>Terapie dodatkowe:</u> Deksametazon podawany 4 razy dziennie w dawce 2-8 mg. Octan fludrokortyzonu w dawce 0,05 mg oraz surowica podawane raz dziennie (wieczorem).	<u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy.	- poziom ACTH.
Zhou i wsp. 2009 [20]	Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Ośrodki: - Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	33 letni pacjent z chorobą Addisona <u>Schemat podania:</u> Hydrokortyzon w dawce 20 mg przyjmowany raz dziennie (rano). Po tygodniu zwiększenie dawki do 30 mg/dzień. <u>Terapie dodatkowe:</u> Brak.	<u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy.	- poziom ACTH.

Tabela 20. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4].

Cecha		Populacja ogólna ITT
Wiek – średnia (SD) [lata]		47,3 (13,7)
Płeć – n (%)	Męska	37 (58,7%)
	Damska	26 (41,3%)
Waga – średnia (SD) [kg]		79,6 (14,3)
BMI – średnia (SD) [kg/m ²]		26,2 (4,0)
Ciśnienie skurczowe krwi – średnia (SD) [mm Hg]		123,6 (19,7)
Ciśnienie rozkurczowe krwi – średnia (SD) [mm Hg]		75,8 (11,5)
Tętno – średnia (SD) [uderzenia/minutę]		65,5 (10,4)
EKG w normie – n (%)		56 (88,9%)
Nadciśnienie tętnicze – n (%)		11 (17,5%)
Palenie papierosów – n (%)		11 (17,5%)
Dawka zastępcza – n (%)	20 mg	8 (12,7%)
	25 mg	6 (9,5%)
	30 mg	37 (58,7%)
	40 mg	12 (19,0%)
Schemat leczenia stosowany przed badaniem	Schemat – dwa razy na dzień	33 (55,0%)

Tabela 30. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją Ekman i wsp. 2012 [5].

Cecha		Populacja ogólna	
Wiek – średnia [lata]		44,6	
Płeć – n (%)	Męska	9 (60,0%)	
	Damska	6 (40,0%)	
		Dwie dawki	Cztery dawki
Waga – średnia (SD) [kg]		74,1 (14,2)	74,9 (14,2)
BMI – średnia (SD) [kg/m ²]		24,2(3,2)	24,0 (3,4)
Ciśnienie skurczowe krwi w pozycji leżącej – średnia (SD) [mm Hg]		125 (16)	124 (12)
Ciśnienie rozkurczowe w pozycji leżącej krwi – średnia (SD) [mm Hg]		77 (9)	79 (5)
Tętno w pozycji leżącej – średnia (SD) [uderzenia/minutę]		62 (12)	60 (7)
EKG w normie – n (%)		-	-
Nadciśnienie tętnicze – n (%)		-	-
Palenie papierosów – n (%)		-	-
Schemat leczenia stosowany przed badaniem	Hydrokortyzon 30 mg/dzień	7 (46,7%)	

Tabela 31. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją Benson i wsp. 2012 [6].

Cecha		Populacja ogólna (wtórna niewydolność kory nadnerczy)	Grupa kontrolna	Grupa zdrowych ochotników
Wiek – średnia (SD) [lata]		52 (10,3)	51 (15,6)	53 (14,0)
Płeć – n (%)	Męska	8 (44,4%)	12 (60,0%)	12 (57,1%)
	Damska	10 (55,6)	8 (40,0%)	9 (42,9%)
Waga – średnia (SD) [kg]		-	-	-
BMI – średnia (SD) [kg/m ²]		27,0 (7,4)	30,6 (5,5)	26,0 (3,2)
Ciśnienie skurczowe krwi – średnia (SD) [mm Hg]		-	-	-
Ciśnienie rozkurczowe krwi – średnia (SD) [mm Hg]		-	-	-
Tętno – średnia (SD) [uderzenia/minutę]		-	-	-
EKG w normie – n (%)		-	-	-
Nadciśnienie tętnicze – n (%)		-	-	-
Palenie papierosów – n (%)		-	-	-

Tabela 32. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją Riedel i wsp. 1993 [7].

Cecha		Populacja ogólna
Wiek – średnia [lata]		44,8
Płeć – n (%)	Męska	6 (42,9%)
	Damska	8 (57,1%)
Waga – średnia (SD) [kg]		-
BMI – średnia (SD) [kg/m ²]		-
Ciśnienie skurczowe krwi – średnia (SD) [mm Hg]		-
Ciśnienie rozkurczowe krwi – średnia (SD) [mm Hg]		-
Tętno – średnia (SD) [uderzenia/minutę]		-
EKG w normie – n (%)		-

Cecha		Populacja ogólna
Nadciśnienie tętnicze – n (%)		-
Palenie papierosów – n (%)		-
Dawka zastępcza – n (%)	30 mg	bd
	37,5 mg	bd

Tabela 33. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją Gagliardi i wsp. 2014 [8].

Cecha		Populacja ogólna
Wiek – średnia (SD) [lata]		49,6 (12,1)
Płeć – n (%)	Męska	2 (20,0%)
	Damska	8 (80,0%)
Waga – średnia (SD) [kg]		-
BMI – średnia (SD) [kg/m ²]		28,1 (4,4)
Ciśnienie skurczowe krwi – średnia (SD) [mm Hg]		-
Ciśnienie rozkurczowe krwi – średnia (SD) [mm Hg]		-
Tętno – średnia (SD) [uderzenia/minutę]		-
EKG w normie – n (%)		-
Nadciśnienie tętnicze – n (%)		-
Palenie papierosów – n (%)		-

Tabela 21. Charakterystyka populacji włączonej badań niższej wiarygodności [11].

Cecha	N=10 (grupa badana 1)	N=10 (grupa badana 2)	N=7 (grupa kontrolna)
Wiek [lata]	32–72	46–68	44–68
Płeć męska – %	50%	60%	42,9%
Waga [kg]	57,6–99,8	56,6–112,4	61–87
BMI [kg/m ²]	21,7–35,8	24,4–35,5	23,2–28,7

Tabela 22. Charakterystyka populacji włączonej badań niższej wiarygodności [13]–[14].

Cecha		Populacja ogólna (N=801)
Wiek – średnia		52,2
Płeć męska – %		44%
Waga [kg]		-
BMI [kg/m ²]	Kobiety	27,7
	Mężczyźni	28,5

Tabela 23. Charakterystyka populacji włączonej badań niższej wiarygodności [15].

Cecha	Grupa badana N=12	Grupa kontrolna N=19
Wiek [lata]	24–75	25–57
Płeć męska – %	41,7%	21,1%
Waga [kg]	-	-
BMI [kg/m ²]	-	-

Tabela 24. Charakterystyka populacji włączonej badań niższej wiarygodności [16].

Cecha	N=50
Wiek – średnia	53
Płeć męska – %	42%
Waga - średnia [kg]	74
BMI [kg/m ²]	25

Tabela 25. Charakterystyka populacji włączonej badań niższej wiarygodności [17].

Cecha	10–15 mg N=35	15–20 mg N=110	20–25 mg N=113	25–30 mg N=53	>30mg N=23
Wiek – średnia (SD)	53 (14)	51 (15)	49 (14)	48 (15)	47 (14)
Płeć męska – %	-	-	-	-	-
Waga [kg]	-	-	-	-	-
BMI [kg/m ²] – średnia (SD)	25,8 (3,6)	26,9 (4,6)	24,6 (4,5)	23,3 (3,6)	24,9 (5,9)

Tabela 26. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [19].

Cecha	Pacjent
Wiek, lata	40
Płeć	Męska
Waga	-
Wzrost [cm]	-
Wskaźnik masy ciała (BMI) [kg/m ²]	-
Ciśnienie tętnicze krwi skurczowe/rozkurczowe [mm Hg]	-
Tętno	-
Stężenie glukozy na czczo [mg/dl]	-

Tabela 27. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [20].

Cecha	Pacjent
Wiek, lata	33
Płeć	Męska
Waga	48
Wzrost [cm]	165
Wskaźnik masy ciała (BMI) [kg/m ²]	-
Ciśnienie tętnicze krwi skurczowe/rozkurczowe [mm Hg]	110/80
Tętno	80
Stężenie glukozy na czczo [mg/dl]	-

Dodatkowo należy zaznaczyć, że nie było możliwości przedstawienia charakterystyki populacji badań: Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10], Barbetta i wsp. 2005 [12], Howlett 1997 [18].

14.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 4 badania nieopublikowane, dotyczące zastosowania hydrokortyzonu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Badania te, wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® stosowanego w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 28. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania hydrokortyzonu [21], [22], [23], [24].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[21]	Identyfikator badania: NCT01063569. Oficjalny tytuł badania: Glucocorticoid Treatment in Addison's Disease. Sponsor badania: Haukeland University Hospital.	Badanie interwencyjne, II i III fazy z randomizacją, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>), grupy naprzemiennie (ang. <i>crossover assignment</i>). Badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil	Badanie zakończone.	Chorzy z chorobą Addisona (18–70 lat, płeć niezależna).	33 osoby.	Grupa badana: hydrokortyzon doustnie 3 razy/dzień w dawce 5 mg. Dawka dostosowana do wagi chorego. Grupa kontrolna: hydrokortyzon w ciągłym wlewie podskórnym	Luty 2010/Grudzień 2012.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		bezpieczeństwa. Cel: leczenie.				poprzez pompę insulinową. Dawka obliczona w zależności od powierzchni ciała.	
[22]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01847690. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Effect of Cortisol on Physical Exertion in Patients With Primary Adrenal. <u>Sponsor badania:</u> Haukeland University Hospital.	Badanie interwencyjne, II fazy z randomizacją, podwójnie zamaskowane, grupy naprzemienne (ang. <i>crossover assignment</i>). Badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa. Cel: leczenie.	Badanie w trakcie.	Chorzy z chorobą Addisona (18–70 lat, kobiety).	20 osób	<u>Grupa badana:</u> hydrokortyzon doustnie w dawce 5 mg. <u>Grupa aktywnego komparatora:</u> hydrokortyzon w dawce 10 mg. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo.	Czerwiec 2013/Marzec 2014.
[23]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01960530. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Single Centre, Open Label, Partially Randomised, Single Dose, Crossover Study to Build a Model of Hydrocortisone Metabolism and Evaluate the Pharmacokinetics, Oral Bioavailability and Relationship to Metabolic Parameters of Hydrocortisone and Infacort® in Healthy Adult Male Volunteers. <u>Sponsor badania:</u> Diurnal Limited.	Badanie interwencyjne, I fazy z randomizacją, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>), grupy naprzemienne (ang. <i>crossover assignment</i>). Badanie oceniające profil farmakokinetyczny. Cel: brak danych.	Badanie zakończone.	Chorzy z niewydolnością kory nadnerczy (18–60 lat, płeć niezależna).	14 osób.	<u>Grupa badana:</u> deksametazon. <u>Grupa aktywnego komparatora:</u> Hydrokortyzon doustnie oraz hydrokortyzon w postaci wlewu.	Październik 2013/Listopad 2013.
[24]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00442390. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Effects of Cortisol on Carbohydrate, Lipid, and Protein Metabolism; Studies of Acute Cortisol Withdrawal in Adrenocortical Failure. <u>Sponsor badania:</u> University of Aarhus.	Badanie interwencyjne z randomizacją, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>), grupy naprzemienne (ang. <i>crossover assignment</i>). Badanie oceniające biorównoważność. Cel: leczenie.	Badanie zakończone.	Chorzy z chorobą Addisona (18–50 lat, kobiety).	10 osób.	Hydrokortyzon, leczenie substytucyjne w stosunku do rezygnacji z leczenia.	Styczeń 2002/Styczeń 2003.

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 9 badań o niższej wiarygodności:

- 2 badania kohortowe [11], [12],
- 3 badania prospektywne bez grupy kontrolnej [13]–[14], [15], [16],
- 1 badanie przekrojowe [17],
- 1 badanie retrospektywne [18],
- 2 opisy przypadku [19], [20],

dotyczące zastosowania hydrokortyzonu w analizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6.2 niniejszego opracowania.

Tabela 29. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności.

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Badania kohortowe	
Mah i wsp. 2004 [11]	<p>N=10, w tym 5 chorych z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy stosujących hydrokortyzon doustnie w dawce 10 mg/dzień. N=10, w tym 6 chorych z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy stosujących hydrokortyzon doustnie w dawce 20 mg/dzień.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Masa ciała była najważniejszym czynnikiem prognostycznym klirensu hydrokortyzonu. Zastosowanie stałej dawki hydrokortyzonu wynoszącej 10 mg wiązało się z nadmiernym stężeniem kortyzolu u 6,3% pacjentów, podczas gdy dawka dostosowana do wagi zmniejszyła maksymalne stężenie kortyzolu z 31 do 7% pacjentów, zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą (AUC) z 50 do 22% ($p < 0,005$), zmniejszenie nadmiernego stężenia kortyzonu $< 5\%$. Dodatkowo wykazano, że spożywanie posiłków przed zażyciem hydrokortyzonu wiąże się z jego opóźnionym wchłanianiem. Podsumowując, Autorzy badania zalecają stosowanie hydrokortyzonu w dawce dostosowanej do wagi ciała oraz zażywanie tabletek przed posiłek trzy razy dziennie oraz monitorowanie stężenia kortyzolu w surowicy za pomocą nomogramu.</p>
Barbetta Li wsp. 2005 [12] [abstract]	<p>N=34 (chorzy z pierwotnym i centralnym hypoadrenalizmem).</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W wyniku zastosowania octanu kortyzonu w dawce 37,5 mg dwa razy na dzień (schemat A: 25 mg o godzinie 7:00, 12,5 mg o godzinie 15:00) w porównaniu do podania trzy razy na dzień dwóch różnych schematów (schemat B: 25 mg o godzinie 7:00, 6,25 mg o godzinie 12: 00, 6,25 mg o godzinie 17:00; schemat C: 12,5 mg o godzinie 7:00, 12:00 i 17:00) poziom kortyzolu był istotnie statystycznie wyższy w wyniku zastosowania schematu A (odpowiednio – schemat A: 85 ± 16 nmol/L vs schemat B: 143 ± 31 nmol/L vs schemat C: 151 ± 34 nmol/L).</p> <p>Dodatkowo poranne stężenie kortyzolu w moczu (UFC) oraz średni poziom kortyzolu w ciągu dnia (AUC_{dzień}) był podobny między bandami schematami leczenia. Wyniki analizy wykazały, że zastosowanie octanu kortyzonu w dawce 25 mg trzy razy na dzień (schemat D: 12,5 mg, 6,25 mg oraz 6,25 mg odpowiednio podany o 7:00, 12:00 i 17:00 godzinie) poziom kortyzolu był wyższych w porównaniu do schematu A i B oraz zbliżony do poziomu w wyniku zastosowania schematu C. Nie stwierdzono różnic w stężeniu kortyzolu w moczu (UFC) oraz średnim poziomie kortyzolu w ciągu dnia (AUC_{dzień}) w wyniku zmniejszenia dawki octanu kortyzonu.</p> <p>Podsumowując, zastosowanie octanu kortyzonu trzy razy dziennie przyczynia się do osiągnięcia stężenia kortyzolu zbliżonego do fizjologicznego, osiągając lepsze wyniki w terapii zastępczej. Ponadto podawanie octanu kortyzonu w dawce 25 mg/dzień potwierdza, że terapia zastępcza jest bardziej skuteczna w wyniku zastosowania w niższej dawki, w szczególności u pacjentów z centralnym hypoadrenalizmem.</p>
Badania prospektywne bez grupy kontrolnej	
Ekman i wsp. 2014 [13]–[14]	<p>Brak wyników (badanie trwało w okresie od sierpnia 2012 roku do marca 2014 roku).</p>
Alonso i wsp. 2004 [15]	<p>N=12 (Chorzy z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy)</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W badaniu oceniano zastosowanie dwóch różnych schematów leczenia z zastosowaniem hydrokortyzonu (schemat I: 20 mg, 0 mg, 10 mg/dzień, schemat II: 10 mg, 5 mg, 5 mg/dzień). Wyniki zbierano dla okresu obserwacji wynoszącego 3 miesiące a następnie porównano je z grupą zdrowych ochotników.</p> <p>Przeprowadzona analiza nie wykazała różnic w specyficznych objawach niewydolności kory nadnerczy między porównywanymi grupami. Przeprowadzona analiza jakości życia wykazała mniejszą jakość życia w zakresie energii ocenianej przy zastosowaniu skali Nottingham Health Profile (NHP) w porównaniu do populacji zdrowych ochotników (odpowiednio porównanie schematu I z grupą zdrowych ochotników $p=0,03$; porównanie schematu II z grupą zdrowych ochotników $p=0,013$). Całkowity wynik w skali NHP był negatywny tylko w przypadku zastosowania schematu II (10 mg, 5 mg, 5 mg/dobę; $p=0,008$). Stężenia kortyzolu było wyższe od stężenia w grupie zdrowych ochotników o godzinie 9:00 i niższe o godzinie 17:00 (wyniki dla obu schematów leczenia). Pacjenci z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy charakteryzuje mniejsza jakość życia w zakresie energii mierzonej w skali NHP z porównaniem ze zdrowymi ochotnikami, niezależnie od zastosowanego schematu podani hydrokortyzonu, chociaż całkowity wynik dla HRQOL był gorszy tylko przy zastosowaniu schematu II (10 mg, 5 mg, 5 mg/dzień). Dodatkowo wykazano, że w wyniku zastosowania schematu II obserwowano stężenie kortyzolu zbliżone do fizjologicznego stężenia.</p>
Simon i wsp. 2010 [16]	<p>N=50 (N=20 – pierwotna niewydolność kory nadnerczy; N=30 – wtórna niewydolność kory nadnerczy).</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Wszyscy chorzy otrzymywali hydrokortyzon. Próbkę krwi doocznego profilu farmakokinetycznego pobierano o godzinie: 6:00, 8:00, 10:00, 12:00, 14:00, 16:00, 18:00, 20:00, 22:00 i 24:00. Następnie uzyskane wyniki porównano z fizjologicznymi wartościami utrzymującymi się w ciągu dnia o godzinach: 8:00, 16:00 i 24:00. Stężenie kortyzolu w osoczu w porównaniu z zakresem fizjologicznego wykazały, że 79%, 55% i 45% pacjentów była powyżej lub poniżej wartości pożądaných (mierzonych odpowiednio o godzinie: 8:00, 16:00 i 24:00). Stężenie kortyzolu wykazało szeroką zmienność. Parametry farmakokinetyczne (zmienność osobnicza) wyniosły: czas trwania absorpcji 0,54 godziny, objętość dystrybucji 38,7 l (39,7%), klirens 12,1 l/h (23,2%). Błąd resztkowy wyniósł 32,3%. Uzyskane wyniki posłużyły do symulacji 18 różnych schematów dawkowania hydrokortyzonu. Najkorzystniejszy profil farmakokinetyczny zbliżony do wartości fizjologicznych uzyskano w przypadku zastosowania hydrokortyzonu w schemacie: 10 mg o godzinie 7:30, 5 mg o godzinie 12:00 oraz 5 mg o godzinie 16:30. Jednakże, nawet przy zastosowaniu powyższego schematu dawkowania około 54%, 44% i 32% pacjentów pozostaje powyżej lub poniżej wartości pożądaných (mierzonych odpowiednio o godzinie: 8:00, 16:00 i 24:00).</p> <p>Podsumowując, Autorzy badania wskazują, że większość pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy jest nieskutecznie leczona hydrokortyzonem względem ich stężeń kortyzolu w osoczu. Wydaje się, jednak że stosowanie standardowych schematów leczenia z zastosowaniem hydrokortyzonu skutkuje uzyskaniem wysokiego odsetka chorych ze stężeniami</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	kortyzolu w obrębie fizjologicznych stężeń docelowych.
	Badania przekrojowe
Bleicken B i wsp. 2010 [17]	<p>N=334 – hydrokortyzon w dawce 15–20 mg N=35; hydrokortyzon w dawce 15–20 mg N=110; hydrokortyzon w dawce 20–25 mg N=113; hydrokortyzon w dawce 25–30 mg N=53; hydrokortyzon w dawce >30 mg N=23 (194 chorych na pierwotną niewydolność kory nadnerczy oraz 140 chorych na wtórną niewydolność kory nadnerczy).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Jakość życia mierzona przy zastosowaniu kwestionariusza SF-36:</p> <p>Chorzy z zastosowaniem wyższej dawki (>30 mg/dzień) wykazali istotną statystycznie poprawę w dwóch domenach jakości życia tj.: ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego oraz ogólne poczucie zdrowia. Wykazano istotną statystycznie negatywną korelację między całą badaną kohortą a domeną: ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego ($r=-0,142$; $p<0,01$). Analiza w podgrupach wykazała, że chorzy na pierwotną niewydolność kory nadnerczy charakteryzuje zbliżony trend do całej kohorty w zakresie oceny jakości życia. Z kolei w przypadku suppopulacji pacjentów z wtórną niewydolnością kory nadnerczy obserwowano istotne statystycznie pogorszenie w zakresie domen: ogólne poczucie zdrowia oraz vitalność.</p> <p>Jakość życia w skali Giessen Complaint List (GCB-24):</p> <p>Analiza wykazała, że chorzy stosujący hydrokortyzon w dawce >30 mg/dzień charakteryzował istotnie statystycznie większy ogólny dyskomfort w porównaniu do chorych stosujących niższe dawki. W większości dyskomfort dotyczył symptomów związanych z sercem oraz objawów żołądkowych. Analiza podgrup wykazała istotną statystycznie dodatnią korelację między dawką hydrokortyzonu a odczuwanym dyskomfortem ($r=0,142$; $p<0,01$), objawy serca ($r=0,163$; $p<0,05$), zmęczenie ($r=0,142$; $p<0,01$). Analiza w podgrupach wykazała podobny trend w przypadkach chorych na pierwotną niewydolność kory nadnerczy z istotnym statystycznie większym odczuciem dolegliwości sercowych w grupie stosującej hydrokortyzon w dawce >30 mg/dzień.</p> <p>Podsumowując jakość życia u pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy (pierwotna, wtórna) jest mniejsza. Dodatkowo wykazano, że u chorych stosujących większe dawki hydrokortyzonu (>30 mg/dzień) obserwuje się gorszy stan zdrowia. Zastosowanie schematu opartego na podaniu hydrokortyzonu trzy razy na dzień nie jest skuteczniejsze od podania leku dwa razy na dzień.</p>
	Badanie retrospektywne
Howlett 1997 [18]	<p>N=210 (w tym 20% chorych z chorobą Addisona)</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W ramach badania ocenie (retrospektywnie) podano krzywe stężenia hydrokortyzonu. Pomiarów stężenia (24h stężenia wolnego kortyzolu w moczu) dokonano w dzień przed badaniem oraz w czasie normalnego funkcjonowania chorego w domu zaraz po przebudzeniu. W ciągu dnia stężenie kortyzolu mierzono o godzinie 9:00, 12:30 oraz o 17:30.</p> <p>Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że wśród chorych stosujących hydrokortyzon dwa razy dziennie osiągnięto optymalne stężenia w 15% przypadków w porównaniu do 60% w przypadku zastosowania schematu trzy razy na dobę ($p<0,001$), średnia wartość jakości wyników dla poszczególnych schematów leczenia wyniosła odpowiednio: 2,72 i 3,49 ($p<0,001$). Analiza poszczególnych schematów leczenia z wykazała, że zastosowanie schematu 10 mg o godzinie 9:00, 5 mg o godzinie 12:30 oraz 5 mg o godzinie 17:30 wiązało się z osiągnięciem u 66% przypadków optymalnego zastąpienia (suplementacja) oraz średniej wartości jakości wyników równej 3,62 ($n=53$) w porównaniu do 50% i średniej 3,32 dla schematu 10 mg + 10 mg + 5 mg ($n=28$) oraz 10% i średniej 2,48 dla schematu 20 mg + 0 + 10 mg ($n=29$).</p> <p>Podsumowując, dokonując oceny efektywności analizowanych schematów leczenia można stwierdzić, że optymalne wyniki uzyskuje się w przypadku zastosowania schematu trzy razy na dzień. Zastosowanie standardowego schematu dwa razy na dzień wiąże się ze stężeniem kortyzolu o godzinie 9:00 powyżej normy oraz z wieczornym obniżonym stężeniem poniżej 50 nmol/L. Odpowiednia dawka początkowa hydrokortyzonu powinna być stosowana w schemacie: 10 mg + 5 mg + 5 mg z indywidualnym dostosowaniem dawki w oparciu o krzywe stężeń.</p>
	Opis przypadku
Sugiyama i wsp. 1996 [19]	Pacjent stosował hydrokortyzon w dawce 30 mg. Analiza wykazała, że zastosowanie hydrokortyzonu w dawce 30 mg jest skuteczną metodą substytucji w chorobie Addisona.
Zhou i wsp. 2009 [20]	Wyniki analizy przypadku wykazały, że standardowa terapia zastępcza hydrokortyzonem może hamować wysokie stężenie ACTH rano, jednakże zastępując hydrokortyzon deksametazonem można osiągnąć dobre wyniki terapeutyczne.

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 opracowania (badań) wtórne dotyczące m.in. zastosowania hydrokortyzon w postaci tabletek w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Odnaleziono:

- 2 przeglądy systematyczne [30], [31],
- 1 raport HTA [32].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8.2 niniejszego opracowania.

Tabela 30. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne				
Quinkler i wsp. 2013 [30]	<p><u>Cel opracowania:</u> przedstawienie nowoczesnych metod leczenia chorych z niewydolnością kory nadnerczy.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> chorzy z niewydolnością kory nadnerczy.</p> <p><u>Interwencje:</u> glikokortykosteroidy (hydrokortyzon = kortyzol, prednizon), terapia mineralokortykoidowa, dehydroepiandrosteron,</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane od roku 2000.</p> <p><u>Badania włączone:</u> autorzy przeglądu nie podali włączonych badań do analizy, jednak w oparciu o bibliografię publikacji można wnioskować o badaniach prawdopodobnie włączonych do analizy. W przeszukanej przez Autorów niniejszej Analizy klinicznej bibliografii publikacji referencyjnej zidentyfikowano badania włączone do Analizy tj.: Johannsson i wsp. 2012.</p>	<p>Przeprowadzona analiza wykazała, że hydrokortyzon stanowi podstawową terapię (lek pierwszego wyboru) leczenia niewydolności kory nadnerczy. W przeglądzie zaznaczono, że standardowa dawka hydrokortyzon wynosi między 10 a 25 mg/dzień, przy czym w pierwotnej niewydolności kory nadnerczy stosuje się wyższe dawki w porównaniu do terapii wtórnej niewydolności. W przypadku części pacjentów wymagane jest zwiększenie dawki hydrokortyzon o 5–10 mg/dzień, przy czym niektórzy chorzy wymagają podania dawki 200 mg/dzień. Stałe podawanie nadmiernej ilości sterydów może skrócić życie pacjenta o kilka lat. Nieodpowiednia terapia zastępcza może powodować inne poważne choroby, takie jak zespół metaboliczny i osteoporozę.</p>	Brak informacji dotyczących włączonych badań do przeglądu.
Lennernäs i wsp. 2008 [31]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena profilu farmakokinetycznego hydrokortyzonu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy lub chorobą Addisona.</p> <p><u>Interwencje:</u> hydrokortyzon.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> brak danych.</p>	<p>Standardowa doustna terapia zastępcza hydrokortyzonem opiera się na dawce 20–30 mg/dzień, podzielona na dwie lub trzy dawki w ciągu dnia. Wyniki analizy profilu farmakokinetycznego wykazała, że optymalny poziom kortyzolu w osoczu jest obserwowany u 60% pacjentów stosujących dawkowanie opierające się na 3 dawkach w ciągu dnia (10 mg, 5 mg i 10 mg) w porównaniu do 15% chorych stosujących schemat dwa razy dziennie. Dodatkowo wykazano, że doustne stosowanie tabletek o natychmiastowym uwalnianiu 2 lub 3 razy na dzień powoduje znaczne wahania stężenia kortyzonu w osoczu w ciągu doby. Wykazano również, że wahania stężenia w osoczu mogą wpływać na samopoczucie i jakość życia pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy. Zastosowanie tabletek o opóźnionym uwalnianiu może zapewnić przewidywalny, skuteczny i bezpieczny profil stężeń w osoczu hydrokortyzonu (kortyzolu) w trakcie całego okresu np. nocy.</p>	Brak informacji dotyczących włączonych badań do przeglądu.
Raport HTA				
NSC 2010 [32]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa hydrokortyzonu w leczeniu niewydolności kory nadnerczy.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy.</p> <p><u>Interwencje:</u> hydrokortyzon.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badania włączone:</u> badanie z randomizacją, bez zamaskowania (tytuł badania: EudraCT: 2006-0007084-89, 104-07, NCT00915343; once-daily oral modified-release hydrocortisone vs three times-daily oral hydrocortisone; phase II/III).</p>	<p>Wyniki wykazały, że zastosowanie hydrokortyzonu raz dziennie charakteryzowało zwiększone uwalnianie kortyzolu w ciągu pierwszych 4 godzin po przyjęciu rano i zmniejszenie ekspozycji w późnych godzinach popołudniowych, w porównaniu z zastosowaniem hydrokortyzonu trzy razy na dobę. Obserwowano zmniejszenie masy ciała o 0,6 ± 1,6 kg w wyniku stosowania hydrokortyzonu raz dziennie w porównaniu ze wzrostem masy ciała o 0,14 ± 1,8 kg w wyniku terapii hydrokortyzonem trzy razy na dobę (p=0,02). Porównanie zastosowania hydrokortyzonu raz dziennie vs trzy razy na dobę wiązało się odpowiednio z: ze zmniejszeniem</p>	Brak informacji dotyczących włączonych badań do przeglądu.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			ciśnienia skurczowego $-5,5 \pm 11,3$ mm Hg ($p < 0,001$), zmniejszeniem ciśnienia rozkurczowego $-2,3 \pm 8,0$ mm Hg ($p = 0,03$), zmniejszeniem HbA1c $-0,1 \pm 0,4\%$ ($p < 0,001$), średnim zmniejszeniem stężenia cholesterolu HDL $-0,1 \pm 0,2$ mmol/L ($p < 0,01$), wzrostem stężenia triglicerydów o $0,2 \pm 0,6$ mmol/L ($p < 0,01$). Wyniki Autorów raportu HTA wykazały zmniejszenie zachorowalności, bądź wzrost jakości życia pacjentów i/lub opiekunów.	

14.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tabela 31. Ocena w skali *Jadad* dla badania z randomizacją Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4].

[ref]	Badanie Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako z randomizacją?	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Badanie przeprowadzono bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>).
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Wszyscy uczestnicy ukończyli badanie.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie podano metody i sposobu randomizacji uczestników.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		2	

Tabela 32. Ocena w skali *Jadad* dla badania z randomizacją Ekman i wsp. 2012 [5].

[ref]	Badanie Ekman i wsp. 2012 [5]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako z randomizacją?	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	1	-
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Brak, informacji, jednakże z opisu badania można wnioskować, że wszyscy uczestnicy ukończyli badanie.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie podano metody i sposobu randomizacji uczestników.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie podano sposobu zaślepienia.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3	

Tabela 33. Ocena w skali *Jadad* dla badania z randomizacją Benson i wsp. 2012 [6].

[ref]	Badanie Benson i wsp. 2012 [6]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako z randomizacją?	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	1	-
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	1	Zastosowano metodę losowego przydziału do schematów leczenia.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3	

Tabela 34. Ocena w skali *Jadad* dla badania z randomizacją Riedel i wsp. 1993 [7].

[ref]	Badanie Riedel i wsp. 1993 [7]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako z randomizacją?	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	1	-
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Brak, informacji, jednakże z opisu badania można wnioskować, że wszyscy uczestnicy ukończyli badanie.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3	

Tabela 35. Ocena w skali *Jadad* dla badania z randomizacją Gagliardi i wsp. 2014 [8].

[ref]	Badanie Gagliardi i wsp. 2014 [8]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako z randomizacją?	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	1	-
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Po randomizacji, żaden z badanych pacjentów nie wypadł z badania.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3	

Tabela 36. Ocena w skali Jadad dla badania z randomizacją Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10].

[ref]	Badanie Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako z randomizacją?	Tak	1	-
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	-
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Spośród 37 pacjentów, 5 uczestników zrezygnowało z badania: jedna kobieta zaszła w ciążę, jeden pacjent odmówił przestrzegania przepisanej dawki oraz trzech wycofało zgodę.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		2	

14.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS

Uwzględnione badania o niższej wiarygodności [13]–[14], [15], [16], [17], [18], [19], [20] nie zostały ocenione w skali NOS, ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej [13]–[14], [15], [16], badania przekrojowe [17], badania retrospektywne [18] lub opis przypadku [19], [20]. W przypadku tych badań nie stosuje się tej skali oceny wiarygodności. Ocenie w skali NOS podano jedynie 2 badania kohortowe [11], [12].

Tabela 37. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [11], [12].

Pytanie		Punkt		
		[11]	[12] [abstrakt]	
Wybór badania	Referencja	W pełni reprezentatywna dla reprezentatywnej dla przeciętnej populacji	*	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji		
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.		
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej	*	
	Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*	
		Wybrana z odmiennej populacji		
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej	*	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)		Brak danych
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	*	
Raportowanie przez samego chorego				

		Pytanie		Punkt	
		Referencja		[11]	[12] [abstrakt]
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak			Brak danych
		Nie	*		
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na_____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	Rodzaj schorzenia: pierwotna lub wtórna niewydolność kory nadnerczy	Rodzaj schorzenia: pierwotna lub centralna niewydolność kory nadnerczy	
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki			
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny			
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	*		
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego			
		Brak opisu		*	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	Brak danych	
		Nie			
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji			
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych					
Brak informacji		*	*		

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

14.10. OPIS SKALI/KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 38. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
Skala oceny jakości życia SF-36 (ang. Short Form 36 Health Survey Questionnaire)	<p>Kwestionariusz SF-36 służy do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem. Stosuje się go zwykle do porównywania różnych metod leczenia. Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 domen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - funkcjonowanie fizyczne, - ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, - dolegliwości bólowe, - ogólne poczucie zdrowia, - witalność, - funkcjonowanie społeczne, - ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, - poczucie zdrowia psychicznego. <p>Wskaźniki można sumować w dwie skale – fizyczną i psychiczną.</p> <p>Szczegółowy opis kwestionariusza znajduje się w referencji: [62].</p>

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
Kwestionariusz jakości snu Pittsburgh (ang. <i>Pittsburgh Sleep Quality Index; PSQI</i>)	<p>Kwestionariusz oceny własnej mierzący różne aspekty zaburzonego snu. W celu interpretacji kwestionariusza konieczne jest stosowanie złożonego schematu oceny. Kwestionariusz ocenia szereg paramentów świadczących o jakości snu takich jak: trudności z zasypianiem, trudności w utrzymaniu ciągłości snu, funkcjonowanie w ciągu dnia, zawiera również pytania o najczęstsze przyczyny prowadzące do zaburzeń snu, w tym pytania skierowane do osoby, śpiącej w jednym pomieszczeniu z osobą badaną. Kwestionariusz służy do oceny jakości snu składa się z 10 pytań oraz danych demograficznych [63].</p> <p>Szczegółowy opis kwestionariusza znajduje się w referencji: [64].</p>
Skali Senności Epworth (ang. <i>Epworth Sleepiness Scale; ESS</i>)	<p>Jest jedną z najczęściej stosowanych skal w medycynie snu. Jest ona rutynowo stosowana w badaniach przesiewowych oraz prowadzeniu leczenia u osób z nadmierną sennością. Jest to skala oceny własnej. Osoba badana jest proszona o ocenienie, w skali 0–3, prawdopodobieństwa zaśnięcia przez nią w ośmiu typowych sytuacjach z życia codziennego. Skala uwzględnia przy tym zarówno sytuacje bierne, promujące sen, jak np. Leżenie i odpoczywanie po południu, jeśli okoliczności na to pozwalają jak również sytuacje aktywne, nie sprzyjające zasypianiu, jak np. w czasie rozmowy, siedząc. Z tego powodu stosując skalę ESS można łatwo wstępnie różnicować pomiędzy prawidłową, a zwiększoną sennością. Liczba punktów poniżej 10 świadczy o braku nadmiernej senności, liczba punktów powyżej 14 świadczy o senności patologicznej, która powinna być oceniona przez lekarza [63].</p> <p>Szczegółowy opis kwestionariusza znajduje się w referencji: [65].</p>
Stanfordzka Skala Senności (ang. <i>Stanford Sleepiness Scale; SSS</i>)	<p>Oznacza subiektywnie odczuwane lub obiektywnie zmierzone trudności w utrzymywaniu stanu czuwania. Nadmierna senność objawia się zwiększoną tendencją do zasypiania w niepożądanych miejscach lub w niewłaściwym czasie [63].</p> <p>Szczegółowy opis kwestionariusza znajduje się w referencji: [66].</p>
Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale; VAS</i>) -	<p>Skala pozwalająca na ocenę bólu. Jest to graficzna skala, na której chory ocenia natężenie bólu w przedziale od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 ból najsilniejszy. Wyższy wynik oznacza silniejszy ból. Skala ta umożliwia precyzyjną ocenę stopnia nasilenia dolegliwości bólowych [67].</p>
Skala Oddziaływania Zmęczenia (ang. <i>Fatigue Impact Scale; FIS</i>)	<p>Kwestionariusz Skali Oddziaływania Zmęczenia ocenia 40 pozycji dotyczących wpływu zmęczenia na funkcjonowanie psychiczne, fizyczne i społeczne. Wynik końcowy stanowi sumę punktów poszczególnych pozycji skali. Jest to skala najczęściej stosowana w warunkach polskich, gdyż dokonano jej standaryzacji i adaptacji językowej [68].</p>
Kwestionariusz oceny profile zdrowia (ang. <i>Nottingham Health Profile; NHP</i>)	<p>Kwestionariusz podzielony jest na dwie części, z których pierwsza składa się z 38 pytań dotyczących głównych obszarów życia, takich jak: ból, energia, sen, reakcje emocjonalne, fizyczna ruchliwość, społeczna izolacja. Natomiast druga część składa się z 7 pytań dotyczących: prac domowych, zatrudnienia, życia społecznego i seksualnego, związków osobistych, sposobu spędzania świąt i wolnych dni oraz hobby i zainteresowań. Im wyższa punktacja, tym chory ma bardziej poważny problem zdrowotny, gdzie maksymalnie można otrzymać 100 punktów w obydwu częściach. Jednak skala ta, analizuje tylko złe funkcjonowanie chorego, nie uwzględniając jego dobrego samopoczucia [69].</p>
Kwestionariusz Ogólnej Oceny Zdrowia (ang. <i>General Health Questionnaire-28; GHQ-28</i>)	<p>Kwestionariusz ogólnej oceny zdrowia to metoda oceniająca prawdopodobieństwo wykazywania przez chorych zaburzeń psychicznych. Skala zawiera 28 itemów należących do czterech grup: objawy somatyczne, lęk i bezsenność, dysfunkcje społeczne oraz objawy depresyjne. Uważa się, że kwestionariusz ten może być używany zarówno do oceny stanu psychicznego, jak i do określenia wpływu choroby na życie chorego [70].</p>
Kwestionariusz oceniający nasilenie objawów chorobowych ang. <i>Gastrointestinal Symptom Rating Scale; GRS</i>)	<p>Kwestionariusz ocenia stopień ciężkości, częstości objawów w ciągu ostatniego tygodnia oraz ich wpływ na codzienne funkcjonowanie. Składa się z 15 pytań, odnoszących się do 5 ogólnych objawów, występujących w chorobach przewodu pokarmowego. Pytania punktowane są za pomocą 7-stopniowej skali Likerta, gdzie 1 oznacza brak kłopotliwych objawów, a 7 - obecność bardzo uciążliwych symptomów. Im większa liczba uzyskanej sumy punktów, tym znaczny stopień ciężkości objawów [71].</p>
Wskaźnik dobrego samopoczucia psychicznego (ang. <i>Psychological General Well-being Index; PGWB</i>; lub inaczej <i>Psychological General Well-Being Index; PGWB</i>)	<p>Kwestionariusz ocenia subiektywne ogólne i psychiczne dobre samopoczucie. Składa się z 22 pytań pogrupowanych w 6 kategoriach. Pytania są punktowane 6-stopniową skalą Likerta. Przedział punktów możliwych do uzyskania wynosi 22–132. Im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia. Zważywszy na pojęcie jakości życia stworzoną przez EMEA 2005 roku, kwestionariusz PGWB nie zawiera wszystkich domen, które uważane są za niezbędne do oceny jakości życia. Narzędzie to skupia się tylko na ogólnym samopoczuciu pacjenta oraz na psychicznych lub emocjonalnych aspektach [71].</p>
Krótki inwentarz objawów (ang. <i>Brief Symptom Inventory; BSI</i>)	<p>Krótki inwentarz objawów składa się z 53 punktów, gdzie pacjent sam dokonuje oceny. Wypełnienie kwestionariusza zajmuje około 10 minut. Kwestionariusz ocenia zaburzenia psychiczne w następujących dziewięciu domenach: somatyzacja, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, zdolność wchodzenia w relacje z innymi osobami (empatia), zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe uogólnione i fobiczne, odczuwanie wrogości, interpretacje urojeniowe i psychotyczność [72].</p>
Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z chorobą Addisona (ang. <i>Addison's Quality of Life Questionnaire; AddiQOL</i>)	<p>Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z chorobą Addisona. Kwestionariusz składa się z 29 pytań.</p> <p>Szczegółowy opis kwestionariusza znajduje się w referencji: [73].</p>
Kwestionariusz oceny jakości życia ADD (ang. <i>Addison-questionnaire</i>)	<p>Kwestionariusz oceny jakości życia chorych na chorobę Addisona. Jest to skala samooceny składająca się z 11 elementów. Łączna liczba punktów możliwa do uzyskania wynosi 44. Każdy element składa się z pytań dotyczących intensywności dolegliwości. Odpowiedź na każde z pytań</p>

Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
	możliwe od 0 – nie występuje; do 4 – ciężkie nasilenie dolegliwości. Niski wynik oznacza brak oznak dolegliwości i dobre samopoczucie [74].
Giessenowski Kwestionariusz Dolegliwości ang. <i>Giessen Complaint Questionnaire; GBB-24</i>	Kwestionariusz GBB-24 ocenia dolegliwości fizyczne wynikających z przyczyn psychosomatycznych. Kwestionariusz składa się z 6 pytań. Każde z nich odnosi się do 4 elementów (dolegliwości związane z sercem, żołądkiem, bólami kończyn oraz zmęczenia). Każdy z elementów podlega ocenie w zakresie od 0 do 4 punktów, gdzie 0 oznacza brak dolegliwości, a 4 silna dolegliwość. Maksymalna liczba punktów do uzyskania wynosi 96 [75].
Skala zmęczenia (ang. <i>Fatigue Scale; FS</i>)	W toku prac nad niniejszą analizą kliniczną nie udało się zidentyfikować i opisać analizowanej skali.
Kwestionariusz oceny jakości życia BBS (ang. <i>Basler Befindlichkeits-Skala</i>)	W toku prac nad niniejszą analizą kliniczną nie udało się zidentyfikować i opisać analizowanej skali.
Kwestionariusz oceny jakości życia BL (ang. <i>Beschwerde-Liste</i>).	W toku prac nad niniejszą analizą kliniczną nie udało się zidentyfikować i opisać analizowanej skali.

14.11. OCENA BADAŃ W SKALI GRADE

Tabela 39. Ocena jakości danych z badania z randomizacją Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4].

Badanie Johannsson i wsp. 2012 [1]–[4]	
Rodzaj badania: wielośrodkowe badanie z randomizacją, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>), grupy naprzemienne (ang. <i>crossover assignment</i>).	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania próby Komentarz: brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>).	

Tabela 40. Ocena jakości danych z badania z randomizacją Ekman i wsp. 2012 [5].

Badanie Ekman i wsp. 2012 [5]	
Rodzaj badania: z randomizacją, podwójnie zamaskowane, grupy naprzemienne (ang. <i>crossover assignment</i>).	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B*
Ograniczenia: brak informacji o liczbie ośrodków prowadzących badanie. Komentarz: brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>).	

*brak informacji w badaniu dotyczących liczby uczestniczących ośrodków w badaniu, Autorzy niniejszej analizy w oparciu o tekst publikacji referencyjnej wnioskuje, że badanie przeprowadzono w ramach jednego ośrodka.

Tabela 41. Ocena jakości danych z badania z randomizacją Benson i wsp. 2012 [6].

Badanie Benson i wsp. 2012 [6]	
Rodzaj badania: z randomizacją, podwójnie zamaskowane, grupy naprzemienne (ang. <i>crossover assignment</i>).	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B
Komentarz: brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>).	

Tabela 42. Ocena jakości danych z badania z randomizacją Riedel i wsp. 1993 [7].

Badanie Riedel i wsp. 1993 [7]	
Rodzaj badania: z randomizacją, podwójnie zamaskowane, grupy naprzemienne (ang. <i>crossover assignment</i>).	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B*
Komentarz: brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>).	

*brak informacji w badaniu dotyczących liczby uczestniczących ośrodków w badaniu, Autorzy niniejszej analizy w oparciu o tekst publikacji referencyjnej wnioskuje, że badanie przeprowadzono w ramach jednego ośrodka.

Tabela 43. Ocena jakości danych z badania z randomizacją Gagliardi i wsp. 2014 [8].

Badanie Gagliardi i wsp. 2014 [8]	
Rodzaj badania: z randomizacją, podwójnie zamaskowane, grupy naprzemienne (ang. <i>crossover assignment</i>).	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Komentarz: brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>).	

Tabela 44. Ocena jakości danych z badania z randomizacją Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10].

Badanie Oksnes i wsp. 2014 [9]–[10]	
Rodzaj badania: wielośrodkowe badanie z randomizacją, grupy naprzemienne (ang. <i>crossover assignment</i>).	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak informacji dotyczących zamaskowania próby.	
Komentarz: brak informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>).	

14.12. TABELE POMOCNICZE

Tabela 45. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 46. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako z randomizacją (zawiera słowa takie jak <i>randomly</i> , <i>random</i> , <i>randomisatation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 47. Opis skali GRADE.

Typ badania		Jakość dowodów naukowych		
Badanie z randomizacją lub quasi-randomizowane		wysoka		
Badania obserwacyjne		średnia		
Inne typy badań		niska		
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:		Zwiększ punktację w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędu reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

Tabela 48. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z wielośrodkowych badań z randomizacją lub metaanaliz
B	Dane z jednośrodkowych badań z randomizacją lub badań bez randomizacji
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

*na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 49. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie z randomizacją podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie z randomizacją pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (bez randomizacji).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

*na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

**Tabela 50. Formularz ekstrakcji danych z badań.
Badacz: P.M., A.M..**

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako z randomizacją?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepa próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.