

**Sildenafil (Revatio®)
w leczeniu dzieci i młodzieży
z tętnicznym nadciśnieniem płucnym**

Analiza kliniczna



Warszawa
marzec 2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel.: +48 22 335 61 00
fax: +48 22 335 61 11

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie: [REDACTED] Syldenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza kliniczna. Warszawa, marzec 2014.

- w grupie chorych przyjmujących średnią dawkę sildenafilu wykazano istotny statystycznie wzrost skorygowanego względem placebo szczytowego pochłaniania tlenu (PV_{O_2}) od wartości wyjściowej do końca leczenia (o $11,3\% \pm 4,8$ [95% CI: 1,7; 20,9], $p < 0,05$); dla pozostałych dawek wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej;
- średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) uległo istotnej statystycznie redukcji w grupie sildenafilu w wysokiej dawce ($-7,3$ mmHg $\pm 2,6$ [95% CI: -12,4; -2,1], $p=0,006$); w pozostałych grupach wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej;
- średni współczynnik naczyniowego oporu płucnego (mPVRI) uległ istotnej statystycznie redukcji w grupie sildenafilu w średniej, wysokiej oraz połączonej dawce (stosunek sildenafilu do placebo odpowiednio: 0,819 [95% CI: 0,684; 0,981], $p=0,031$; 0,727 [95% CI: 0,612; 0,863], $p < 0,001$ oraz 0,836 [95% CI: 0,720; 0,971], $p=0,019$);
- we wszystkich trzech grupach stosujących sildenafil odnotowano poprawę w zakresie wskaźnika sercowego (CI) w porównaniu z placebo, jednak tylko dla dawki średniej wynik osiągnął poziom istotności statystycznej (stosunek sildenafilu do placebo: 1,148 [95% CI: 1,026; 1,286], $p=0,017$);
- średnie ciśnienie w prawym przedsionku (mRAP) oraz czas trwania ćwiczeń nie uległy istotnym statystycznie zmianom;
- u uczestników badania stosujących wysoką dawkę sildenafilu wykazano znaczącą poprawę w zakresie klasy czynnościowej w porównaniu z placebo (OR=4,5 [95% CI: 1,6; 13,1]).

2. STARTS-2 (długoterminowe, randomizowane przedłużenie badania STARTS-1; ≥ 3 lata obserwacji):

- wskaźnik przeżycia po 3 latach obserwacji w populacji ogólnej wyniósł 92%, 92% i 88% w grupie przyjmującej odpowiednio niską, średnią i wysoką dawkę sildenafilu;
- częstość zgonów w grupie pacjentów przyjmujących sildenafil w wysokich dawkach była istotnie statystycznie większa w porównaniu do grup leczonych syldenafilem w małych dawkach (HR=2,99 [95% CI: 1,08; 8,28], $p < 0,05$ i 3,50 [95% CI: 1,29; 9,51], $p < 0,05$ od rozpoczęcia odpowiednio badania STARTS-1 i terapii syldenafilem).

3. Humpl 2005 (niekontrolowane badanie pilotażowe, 12 miesięcy obserwacji):

- wynik testu 6-minutowego marszu (6MWT) istotnie statystycznie wzrósł z 278 m przed rozpoczęciem leczenia do 443 m po 6 miesiącach ($p=0,02$) oraz 432 m po 12 miesiącach ($p=0,005$) stosowania sildenafilu;
- średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) uległo istotnej statystycznie redukcji z 60 do 50 mmHg ($p=0,014$), w tym skurczowe mPAP - z 86 do 70 mmHg ($p=0,014$) i rozkurczowe mPAP - z 46 do 30 mmHg ($p=0,022$), natomiast średnie mPVRI - z 15 do 12 $U \times m^2$ ($p=0,024$);
- zmiany pozostałych parametrów hemodynamicznych nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Bozentan

1. FUTURE-1 (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, N=36, 12 tygodni leczenia + 4 tygodnie obserwacji):

- obserwowano obniżenie klasy czynnościowej wg WHO z klasy II do I u 2/23 chorych oraz z klasy III do II u 3/12 chorych; u 1/23 pacjenta obserwowano pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO z II do III;
- rodzice określili stan dziecka jako lepszy lub znacznie lepszy u 18 (53%) dzieci zgodnie z kwestionariuszem *Global Clinical Impression* (GCI) oraz gorszy lub znacznie gorszy u 1 (3%) dziecka w porównaniu do wartości wyjściowej, natomiast brak zmian obserwowano u 15/34 (44%) dzieci;
- lekarze ocenili stan 6 dzieci jako lepszy lub znacznie lepszy oraz 2 dzieci – jako gorszy lub znacznie gorszy w porównaniu do wartości wyjściowej zgodnie z kwestionariuszem GCI;
- nie wykazano zmian w wynikach kwestionariusza SF-10 *Physical Summary and Psychological Summary* pomiędzy wartościami wyjściowymi a wynikami uzyskanymi po 12 tygodniach leczenia.

2. FUTURE-2 (faza przedłużonej obserwacji badania FUTURE-1, mediana obserwacji: 25 miesięcy):

- przeżycie po 12 i 24 miesiącach obserwacji oszacowano na 91%;
- wykazano, że po 2 i 4 latach u odpowiednio 78,9% [95% CI: 60,7; 89,3] i 73,6% [95% CI: 53,1; 86,2] pacjentów nie wystąpiło pogorszenie PAH, definiowane jako zgon, transplantacja lub hospitalizacja z powodu pogorszenia PAH.

3. BREATHE-3 (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej; N=19; 12 tygodni obserwacji):

- wykazano istotną statystycznie redukcję mPAP o 8 mmHg (z 60 do 52 mmHg, $p < 0,05$), mPVRI – o 300 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ (z 1209 do 910 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$, $p < 0,05$), mSVRI – o 426 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ (z 1674 do 1248 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$, $p < 0,05$) od wartości wyjściowych do końca leczenia;
- średnie zwiększenie wskaźnika sercowego w stosunku do wartości początkowych nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej i wynosiło 0,5 l/min/m² (z 4,0 do 4,5 l/min/m², $p \geq 0,05$);
- klasa czynnościowa wg WHO uległa poprawie z II do I u 2/15 pacjentów oraz z III do II u 3/4 pacjentów lub pozostała bez zmian (II u 12/15 pacjentów lub III u 1/4 pacjentów), w badaniu raportowano tylko 1 przypadek pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO z II do III;
- nie obserwowano istotnych statystycznie zmian w odniesieniu do wydolności wysiłkowej mierzonej u pacjentów w wieku ≥ 8 lat ($n=12$) za pomocą PVo₂ (średnia zmiana równa 53 ml/min) oraz 6MWT (492 m na początku i końcu badania).

4. Pozostałe dowody naukowe - u większości chorych raportowano:

- redukcję klasy czynnościowej wg WHO;
- poprawę wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą 6MWT;
- znaczne obniżenie mPAP i mPVRI;
- poprawę ogólnego stanu chorego.

BEZPIECZEŃSTWO:

Sildenafil

1. STARTS-1 (badanie RCT, N=234, 16 tygodni obserwacji, stosowanie sildenafilu w dawce małej (N=42): 10 mg/3xd (>20 kg), średniej (N=55): 10 mg/3xd [8-20 kg], 20 mg/3xd [>20-45 kg], 40 mg/3xd [>45 kg], dużej (N=77): 20 mg/3xd [8-20 kg], 40 mg/3xd [>20-45 kg], 80 mg/3xd [>45 kg]) lub placebo (N=60):

- nie raportowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu;
- raportowano 2 zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- łącznie raportowano 11 ciężkich ZN, z czego jedynie 2 były związane z leczeniem za pomocą sildenafilu w grupie wysokiej dawki (stridor oraz arytmia komorowa);
- najczęściej występowały ból głowy, gorączka, infekcje górnych dróg oddechowych, wymioty i biegunka;
- większość raportowanych zdarzeń niepożądanych występowało w łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

2. STARTS-2 (długoterminowe, randomizowane przedłużenie badania STARTS-1; ≥ 3 lata obserwacji):

- ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 40% pacjentów (n=94), najczęściej infekcje (n=47, w tym zapalenie płuc (n=15) i URTI (n=7)), zaburzenia oddechowe (n=29, w tym pogorszenie PH (n=10) i pogorszenie PAH (n=7)), zaburzenia sercowe (n=26, w tym niewydolność serca (n=11)).
- 8 ciężkich zdarzeń niepożądanych uznano za związane z przyjmowanym leczeniem (po 1 zdarzeniu: niska dawka - zapalenie jelit i spadek masy ciała; średnia dawka - zapalenie żołądka i jelit, drgawki; wysoka dawka - nadwrażliwość i stridor, hipoksja, arytmia komorowa, krwawienie z nosa).

3. Humpl 2005 (niekontrolowane badanie pilotażowe, 12 miesięcy obserwacji):

- u 2 pacjentów wystąpiła duża utrata krwi podczas pierwszej miesiączki (zastosowano terapię progesteronami), a u kolejnych 2 pacjentów - krwawienia z nosa (ustąpiły samoistnie);
- nie raportowano zgonów oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

Bozentan

1. FUTURE-1 (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, N=36, 12 tygodni leczenia + 4 tygodnie obserwacji):

- nie raportowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia;
- u 4 pacjentów (11,1%) wystąpiło łącznie 8 ciężkich zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji;
- co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 22 pacjentów (61%), z czego najczęstsze były: ból brzucha (n=4, 11,1%), wymioty (n=3, 8,3%), ból w nadbrzuszu, agresja, astenia, zapalenie oskrzeli, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, zaczerwienienie, bóle głowy, uczucie zatkanego nosa, ból kończyn, nadciśnienie płucne, zapalenie migdałków, zakażenia wirusowe (każde zdarzenie: n=2, 5,6%);

- najczęściej jako grupa występowały infekcje (n=9) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n=12).

2. FUTURE-2 (faza przedłużonej obserwacji badania FUTURE-1, mediana obserwacji: 25 miesięcy):

- ≥ TEAEs raportowano u 32 (88,9%) pacjentów;
- ≥ TEAEs związane z leczeniem bozentanem raportowano u 15 (41,7%) pacjentów;
- 9 TEAEs prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia raportowano u 6 (16,7%) pacjentów (z powodu pogorszenia PAH u 5 pacjentów i autoimmunologicznego zapalenia wątroby u 1 pacjenta);
- 51 ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano u 18 (50%) pacjentów;
- raportowano 6 zgonów niezwiązanych z przyjmowanym leczeniem;
- wzrost poziomu aminotransferaz ponad 3-krotność górnej granicy normy raportowano u 1 pacjenta.

3. BREATHE-3 (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej; N=19; 12 tygodni obserwacji):

- najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaczerwienienie (4/19, 21%), obrzęk (3/19, 16%) i ból głowy (3/19, 16%);
- ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 2 pacjentów: zawroty głowy, nadciśnienie, tachykardia i drżenie (n=1) oraz wzrost poziomu ALAT (n=1);
- wzrost poziomu AspAT i ALAT obserwowano łącznie u 3/19 (16%) pacjentów, w tym u 1 pacjenta raportowano przerwanie leczenia bozentanem z powodu wzrostu ALAT;
- nie raportowano zgonów związanych z przyjmowanym leczeniem oraz innych nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych.

4. Pozostałe dowody naukowe:

- najczęściej raportowano wzrost poziomu enzymów wątrobowych, obrzęk oraz hipotensję systemową.

Wnioski

Na podstawie 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (sildenafil), 3 opracowań wtórnych oraz dodatkowych doniesień naukowych z niższego poziomu wiarygodności przeprowadzono jakościowe porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sildenafilu i bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

U większości badanych chorych sildenafil charakteryzował się wysoką skutecznością w zakresie obniżania klasy czynnościowej wg WHO oraz poprawy wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą współczynnika pochłaniania tlenu i testu 6-minutowego marszu. Zmiana parametrów hemodynamicznych była zależna od dawki sildenafilu – największe efekty otrzymano w przypadku średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, średniego współczynnika naczyniowego oporu płucnego oraz wskaźnika sercowego podczas stosowania średniej i wysokiej dawki, natomiast dawki niskie nie powodowały istotnych zmian. Komunikat *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) o zwiększonej śmiertelności podczas leczenia za pomocą sildenafilu w wysokich dawkach

nie znajduje zastosowania w przypadku stosowania leku w dawkach zgodnych z ChPL i zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.

Podczas terapii bozentanem u większości chorych obserwowano obniżenie klasy czynnościowej wg WHO oraz poprawę wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą testu 6-minutowego marszu. Pomimo braku zmian w wynikach kwestionariusza SF-10 pomiędzy wartościami wyjściowymi a wynikami uzyskanymi po 12 tygodniach leczenia, wyniki kwestionariusza *Global Clinical Impression* ocenionego przez opiekuna i lekarza dziecka wskazują na poprawę stanu chorego po zastosowaniu bozentanu. Największe zmiany parametrów hemodynamicznych raportowano w przypadku średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz średniego współczynnika naczyniowego oporu płucnego.

Oba preparaty charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa. W grupach przyjmujących sildenafil najczęściej raportowano ból głowy, infekcje oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jednak były to zazwyczaj zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i nie powodowały przerwania leczenia. W przypadku bozentanu, oprócz infekcji i zaburzeń żołądkowo-jelitowych, często obserwowano hipotensję systemową oraz obrzęk, jak również wzrost poziomu enzymów wątrobowych. Raportowane w badaniach zgony i przyczyny przerwania leczenia najczęściej nie były związane z przyjmowanym lekiem.

Ze względu na ograniczenia dowodów naukowych, w tym brak wysokiej jakości badania z grupą kontrolną dla bozentanu, nie jest możliwe wiarygodne odniesienie się i porównanie z sildenafiliem. Stąd, na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. W oparciu o miejsce leku w wytycznych sildenafil może być uznany za porównywalną opcję terapeutyczną w stosunku do bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania. Należy podkreślić, że w kontekście dowodów naukowych, wiarygodne (tj. w oparciu o badania randomizowane) odniesienie się do skuteczności eksperymentalnej jest możliwe wyłącznie dla sildenafilu.

Słowa kluczowe

syildenafil, bozentan, dzieci, tętnicze nadciśnienie płucne, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	11
Spis treści	12
Skróty i akronimy	15
1 Cel analizy efektywności klinicznej	18
2 Analiza problemu decyzyjnego	19
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy	19
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO	19
2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	20
2.4 Opis interwencji i technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania	22
3 Metody	24
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	24
3.1.1 Kryteria włączenia	24
3.1.2 Kryteria wykluczenia	25
3.2 Źródła danych	25
3.3 Strategia wyszukiwania badań	26
3.4 Selekcja informacji	30
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych	30
3.6 Strategia ekstrakcji danych	31
3.7 Analiza statystyczna	31
4 Wyniki przeglądu systematycznego	33
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	33
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	34
4.2.1 Metodyka badań	37
4.2.2 Ocena jakości badań	39
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	40
4.2.4 Charakterystyka populacji	41
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	45
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań	46

5	Analiza kliniczna – ocena skuteczności	47
5.1	STARTS-1	48
5.2	STARTS-2	52
6	Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa	54
6.1	STARTS-1	57
6.2	STARTS-2	63
7	Dodatkowe dowody naukowe	64
7.1	Sildenafil.....	64
7.1.1	Humpl 2005.....	64
7.2	Bozentan.....	65
7.2.1	FUTURE-1 i FUTURE-2.....	65
7.2.2	BREATHE-3	69
7.2.3	Brun 2007	70
7.2.4	Hislop 2011	70
7.2.5	Ivy 2010/Rosenzweig 2005.....	72
7.2.6	Beghetti 2008	74
7.2.7	Van Loon 2007	75
7.2.8	Maiya 2006	76
7.2.9	Dyer 2006.....	77
7.3	Sildenafil/bozentan.....	77
7.3.1	Haworth 2009	77
8	Ograniczenia	78
9	Dyskusja	79
10	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	84
11	Wnioski	89
12	Aneks	91
12.1	Arkusz oceny badania wg Jadad.....	91
12.2	Spis badań włączonych do przeglądu	92
12.3	Spis badań wykluczonych z przeglądu	94
12.4	Krytyczna ocena badań.....	97
12.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ3	99

Spis tabel.....	101
Spis rysunków.....	103
Piśmiennictwo	104

Skróty i akronimy

6MWT	test sześciominutowego marszu (ang. <i>6 minute walk test</i>)
95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
ADR	niepożądane działanie leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AlAT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APAH	tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu wybranych chorób (ang. <i>associated pulmonary arterial hypertension</i>)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BOS	bozentan
CD	wszystkie dawki łącznie (ang. <i>combined dose</i>)
CHD	wrodzona wada serca (ang. <i>congenital heart disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	wskaźnik sercowy (ang. <i>cardiac index</i>)
CPET	sercowo-płucny (spiroergometryczny) test wysiłkowy (ang. <i>cardiopulmonary exercise test</i>)
CTD	choroby tkanki łącznej (ang. <i>connective tissue disease</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GCI	<i>Global Clinical Impression</i>
HD	wysoka dawka (ang. <i>high dose</i>)
HPAH	dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>heritable pulmonary arterial hypertension</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IPAH	idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>idiopathic pulmonary arterial hypertension</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
i.v.	dożylny/dożylnie
LD	niska dawka (ang. <i>low dose</i>)

MD	średnia dawka (ang. <i>medium dose</i>)
mPAP	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>mean pulmonary artery pressure</i>)
mPCWP	średnie ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (ang. <i>mean pulmonary capillary wedge pressure</i>)
mPVRI	średni współczynnik oporu naczyń płucnych (ang. <i>mean pulmonary vascular resistance index</i>)
mRAP	średnie ciśnienie w prawym przedsionku (ang. <i>mean right atrial pressure</i>)
mSAP	średnie systemowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>mean systemic arterial pressure</i>)
mSVRI	średni współczynnik układowego oporu naczyniowego (ang. <i>mean systemic vascular resistance index</i>)
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniono dany punkt końcowy
N _i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję (sildenafil)
N _k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator (bozentan)
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH _x	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>); w indeksie dolnym podano czas obserwacji w ocenianym badaniu
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>New York Heart Association</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PLA	placebo
PVo ₂	szczytowe pochłanianie tlenu (ang. <i>peak oxygen consumption</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RR	ryzyko bezwzględne (ang. <i>relative difference</i>)
s.c.	podskórny/podskórnice

SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SIL	syildenafil
TEAEs	zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO-FC	klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia (<i>World Health Organization, WHO</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sildenafilu (Revatio®, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z bozentanem (Tracleer®, Actelion).

Wybór komparatora podyktowany był światowymi i polskimi wytycznymi klinicznymi, rekomendacjami refundacyjnymi, obecną praktyką kliniczną oraz aktualnym statusem finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży w Polsce. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie.¹

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{2,3} Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego*.¹

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sildenafilu wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Populacja oraz interwencja określone w PICO odpowiadają populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym i odpowiadają zakresowi wskazanemu w charakterystyce wnioskowanej technologii.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dzieci i młodzież w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż) z tętniczym nadciśnieniem płucnym
Interwencja (I)	sildenafil (Revatio®, Pfizer)
Komparator (C)	bozentan (Tracleer®, Actelion)
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawa wydolności wysiłkowej • zmiana klasy czynnościowej wg WHO • zmiana parametrów hemodynamicznych • przeżycie/zgony • pogorszenie przebiegu choroby • jakość życia <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie • ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu • inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*).

2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w każdym wieku, zarówno u dzieci i młodzieży, jak i w dorosłej fazie życia. Zapadalność i chorobowość na PAH u dzieci i młodzieży nie są dokładnie znane, jednak dostępne rejestry pozwalają na oszacowanie przybliżonych wartości.^{4,5,6}

W oparciu o dane rejestru holenderskiego roczna zapadalność na nadciśnienie płucne, idiopatyczne PAH oraz PAH w przebiegu wrodzonych wad serca wynosi odpowiednio 63,7, 0,7 oraz 2,2 przypadków na 1 mln dzieci, natomiast częstość występowania PAH w przebiegu wrodzonych wad serca - 15,6/mln dzieci.⁷ Podobnie, zapadalność na idiopatyczne PAH oraz chorobowość wg krajowych rejestrów Wielkiej Brytanii jest równa odpowiednio 0,48 i 2,1 przypadków na milion dzieci rocznie.⁸ Z kolei w oparciu o dane francuskiego rejestru, częstość występowania przewlekłego nadciśnienia płucnego szacuje się na 3,7/mln dzieci.⁹

Zgodnie z danymi aktualnymi na dzień 01.11.2013 r. liczba dzieci z PAH w Polsce wynosi 113 pacjentów (w tym 48 z zespołem Downa). Chorobowość i zapadalność na PAH w populacji dzieci w Polsce oszacowano na odpowiednio 13,8-15,8/mln i 3,3/mln/rok, podczas gdy rejestry europejskie wskazują na odpowiednio 3,7-5/mln i 1-2,2/mln/rok.¹⁰

Zgodnie z rejestrem szwajcarskim, średni wiek w momencie rozpoznania PAH u dzieci wynosi 3 lata.¹¹ Niektóre raporty wskazują, że podobnie jak u dorosłych, PAH występuje częściej u dziewczynek niż chłopców (1,8:1,0).¹²

Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących epidemiologii PAH u dzieci i młodzieży, informacje przedstawione poniżej dotyczą populacji ogólnej lub populacji dorosłych.

Według danych historycznych IPAH występowało z częstością 1-2/mln/rok, z czego ok. 10% stanowiły postaci rodzinne. Nowsze dane epidemiologiczne z Francji pokazują, że PAH i idiopatyczne PAH występują u odpowiednio 15/mln i 5,9/mln dorosłych mieszkańców, a zapadalność wynosi 2,4/mln/rok.^{4,13} Na wyniki francuskiego badania epidemiologicznego w swoich opiniach i rekomendacjach powołuje się również AOTM.^{14,15,16}

Niedawno uzyskane dane pochodzące ze Szkocji i innych krajów potwierdziły, że chorobowość PAH mieści się w zakresie 15–50 przypadków na milion osób w populacji mieszkańców Europy. W rejestrze francuskim u 39,2% chorych rozpoznano idiopatyczne PAH i 3,9% - PAH w wywiadzie rodzinnym. W podgrupie APAH 15,3% osób miało choroby tkanki łącznej (głównie sklerodermię), 11,3% – wady wrodzone serca, 10,4% – nadciśnienie płucne, 95% – PAH związany z przyjmowaniem leków anorektycznych i 6,2% – zakażenie HIV.^{4,13}

Inne dane wskazują, że zapadalność na PAH oraz chorobowość na Zachodzie wynosi odpowiednio 1,5-5/mln/rok i 15-26/mln. Wskaźnik występowania PAH u kobiet wynosi

1,7-1,9, natomiast mężczyzn – 1,0, z dominacją kobiet młodych, u których czas od wystąpienia objawów do rozpoznania wynosi 3 lata.^{13,17}

Zgodnie z danymi aktualnymi na dzień 01.11.2013 r. liczba dorosłych pacjentów w Polsce z PAH wyniosła 571, nowych pacjentów – 111, zgonów ogółem – 49, chorobowość oszacowano na 15,0/mln, zapadalność – 2,8/mln/rok, natomiast śmiertelność – 8,5%/rok.¹⁰ Dla porównania, wg stanu na 01.11.2012 r., liczba dorosłych pacjentów w Polsce z PAH wyniosła 486, nowych pacjentów – 97, zgonów ogółem – 40, zapadalność oszacowano na 2,5/mln/rok, chorobowość – 12,7/mln, natomiast śmiertelność – niecałe 9%/rok. Co więcej, w styczniu 2008 r. w Polsce odnotowano 191 dorosłych pacjentów z PAH (chorobowość: 5,2/mln), a w czerwcu 2010 r. – 300 dorosłych pacjentów z PAH (chorobowość 7,9/mln).¹⁸

PAH ze względu na rzadkie występowanie zostało uznane przez Komisję Europejską oraz odpowiednie instytucje w USA, Australii i Japonii za chorobę ultraradką.^{15,16} Podobnie w Polsce, na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do grona chorób ultraradkich (częstość występowania ≤ 1 przypadek na 50 000 osób).¹⁶

Zgodnie z danymi AOTM z 2008 r. roczna zapadalność na PAH wynosiła 2-4/mln/rok, w tym w Polsce na idiopatyczne PAH zapadało rocznie ok. 60 osób. Odnosząc dane uzyskane we Francji do populacji polskiej, chorobowość w odniesieniu do PAH oszacowano na 600 przypadków w skali kraju. Pod opieką sześciu specjalistycznych ośrodków w Polsce pozostawało wówczas 308 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.¹⁴

PAH jest rozpoznawane u pacjentów w wieku ok. 37 lat, choć może wystąpić w każdej fazie życia (dane z rejestrów USA wskazują na najczęstsze zachorowania pomiędzy 40-50 rokiem życia), przy czym największa częstość zachorowań wśród kobiet przypada na trzecią dekadę życia, zaś u mężczyzn – na czwartą. Kobiety chorują ok. 1,7 razy częściej niż mężczyźni. Rozpoznanie najczęściej następuje w momencie, gdy pacjenci znajdują się w III lub IV klasie czynnościowej wg WHO.^{14,19} Z kolei pierwotne nadciśnienie płucne najczęściej występuje po czwartej dekadzie życia i dwukrotnie częściej dotyczy kobiet, zwłaszcza rasy czarnej.²⁰

Na podstawie danych Polskiego Stowarzyszenia Osób z Nadciśnieniem Płucnym i Ich Przyjaciół idiopatyczne PAH występuje u 1-2 osób na milion w populacji ogólnej na rok. W Polsce zapada na tę chorobę około 38-70 osób rocznie. Biorąc pod uwagę pozostałe choroby i sytuacje prowadzące do rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego zapadalność ogółem na tę chorobę wynosi około 4-5 przypadków na milion osób w populacji ogólnej na rok (140-175 zachorowań na rok). Średnia wieku pacjentów z samoistnym PAH nie przekracza 35 lat. Kobiety chorują dwa razy częściej niż mężczyźni.²¹

NP występuje często w twardzinie układowej (największe ryzyko rozwoju NP spośród układowych chorób tkanki łącznej), zwłaszcza w postaci ograniczonej (zespół CREST) –

u 10-35% chorych. Stosunkowo często nadciśnienie płucne pojawia się również w toczniu rumieniowatym układowym (ok. 7%), reumatoidalnym zapaleniu stawów i mieszanej chorobie tkanki łącznej. Częstość rozwoju zespołu Eisenmengera u osób z wrodzonymi wadami serca zależy od lokalizacji i nasilenia przecieku. Wśród „prostych” wad serca do nieodwracalnego NP najczęściej prowadzą: ubytek w przegrodzie międzykomorowej, ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej i drożny przewód tętniczy. Z powodu NP umiera ok. 40% chorych z wrodzonymi wadami serca. NP w przebiegu uszkodzenia wątroby i nadciśnienia wrotnego występuje u 2% chorych z marskością wątroby i u 4% kierowanych do przeszczepienia wątroby. Zakażenie HIV jest powikłane rozwojem NP w 0,5% przypadków. Leki zmniejszające łąknienie (fenfluramina i deksfenfluramina – wycofane z rynku) działające na wychwyt zwrotny serotoniny wywoływały nadciśnienie płucne u 0,006-0,01% osób już po 3 tygodniach ich przyjmowania. Uwzględniając wszystkie podtypy PAH, rocznie w Polsce można oczekiwać ok. 200 nowych zachorowań (5-6/młn osób w populacji ogólnej). U ok. 25% chorych z łagodną i umiarkowaną hipoksemią w ciągu 6 lat rozwija się nadciśnienie płucne, zwykle o łagodnym przebiegu, natomiast u ok. 4% chorych po epizodzie ostrej zatorowości płucnej rozwija się zakrzepowo-zatorowe NP.²²

Należy spodziewać się wzrostu wskaźników zapadalności na PAH i chorobowości w Polsce w związku z rozwojem metod diagnostycznych i większej dostępności nowoczesnych leków przedłużających życie chorych.²²

Szczegółowy opis problemu decyzyjnego wraz ze wskaźnikami epidemiologicznymi dotyczącymi tętniczego nadciśnienia płucnego znajduje się w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹

2.4 Opis interwencji i technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

Sildenafil aktualnie refundowany jest w ramach części A („Leczenie TNP u dorosłych”) programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” w I rzucie (w monoterapii) oraz II rzucie (w skojarzeniu z iloprostem).²³

Sildenafil nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych u dzieci i młodzieży od 1. roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym.²³

Dzieci i młodzież w wieku 2-18 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym w Polsce mogą stosować bozentan jako jedyną opcję terapeutyczną finansowaną w ramach części B („Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja”) programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.²³

Poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji/wyłączenia dzieci do/z programu lekowego oraz określenie czasu leczenia dzieci bozentanem w programie.²³

1. Kryteria kwalifikacji dzieci do leczenia bozentanem w ramach programu lekowego:

- wiek:
 - od 2 do 18 roku życia;
 - kontynuacja ich leczenia po 18 roku życia;
- idiopatyczne i rodzinne tętnicze nadciśnienie płucne;
- tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej;
- tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu wrodzonych wad serca;
- zespół Eisenmengera;
- III klasa czynnościowa według WHO;
- zastosowanie skutecznej metody antykoncepcji u miesiączkujących dziewcząt.

2. Określenie czasu leczenia dzieci bozentanem w programie:

- Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.

3. Kryteria wyłączenia dzieci z programu leczenia bozentanem:

- nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia;
- wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego;
- brak współpracy ze strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli leczenia;
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby;
- aktywność AspAT lub AlAT > 3 razy wartość górnej granicy normy (GGN) przed rozpoczęciem leczenia lub aktywność AspAT lub AlAT > 8 razy GGN w trakcie leczenia;
- jednoczesne stosowanie leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, glibenklamidu, rifampicyny;
- ciąża;
- miesiączkujące dziewczęta niestosujące skutecznych metod antykoncepcji.

Szczegółowy opis analizowanej technologii wraz z opisem technologii opcjonalnej znajduje się w *Analizie problemu decyzyjnego.1*

3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych i wtórnych, w których porównywano sildenafil z bozentanem w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie sildenafilu oraz bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Populacja (P): zgodna z zarejestrowanym wskazaniem - dzieci i młodzież w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym.²⁴

Interwencja (I): sildenafil w postaci doustnej (tabletki, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) niezależnie od dawki.*

Komparatory (C): bozentan niezależnie od dawki.*

Punkty końcowe (O): zgodnie z tab. 1 w rozdz. 2.2.

Rodzaj badań (S):

- I etap: badania RCT, badania nierandomizowane z grupą kontrolną;
- II etap: badania niezależnie od rodzaju, w tym opisy przypadków, w których analizowane substancje czynne stosowano u co najmniej 10 chorych;
- opracowania wtórne: do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo sildenafilu w porównaniu do bozentanu, przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań.

Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Włączano badania wyłącznie w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

* Ze względu na charakter schorzenia, konieczność indywidualnego doboru dawki w zależności od masy ciała oraz ograniczoną liczbę doniesień naukowych (choroba sieroca, populacja dziecięca) włączano badania, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sildenafilu i bozentanu niezależnie od dawki, co pokrywa szeroki zakres dawkowania, w tym schematy dawkowania zgodne z ChPL i zapisami programu lekowego.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania przeprowadzone w populacji chorych poniżej 1 r.ż. lub powyżej 18 r.ż. (w przypadku mieszanej populacji chorych uwzględniono średnią wieku w badaniu);
- badania przeprowadzone w populacji chorych, w której rasa biała stanowiła mniejszość;
- sildenafil podawany dożylnie;
- czas obserwacji < 12 tygodni;
- mniej niż 10 osób w grupie przyjmującej badany lek;
- subpopulacje chorych niezgodne z populacją docelową, w tym pacjenci bezpośrednio po operacji serca lub przeszczepie płuc/serca;
- badania kliniczne, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pojedynczych dawek leków i/lub terapii skojarzonych;
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- opisy pojedynczych przypadków oraz opinie ekspertów;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych[†];
- przedstawienie danych zagregowanych dla leków z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 lub blokerów receptora endotelinowego (dla opracowań wtórnych).

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka i daty publikacji. Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 03 stycznia 2014 r.,
- EMBASE (EMBASE.com; Elsevier) z datą odcięcia 03 stycznia 2014 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 03 stycznia 2014 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 03 stycznia 2014 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

[†] oprócz abstraktów konferencyjnych zawierających uzupełniające informacje do badań opublikowanych w postaci pełnych tekstów.

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych.

Konsultowano się z Wnioskodawcą w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 03 stycznia 2014 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 2-5, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com; Elsevier), *The Cochrane Library* oraz *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Wstępny przegląd wykazał brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących sildenafil i bozentan w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym. W związku z tym, w wyszukiwaniu zastosowano strategię pozwalającą na niezależne wyszukiwanie badań dla sildenafilu i bozentanu w analizowanej populacji chorych.

Zaprojektowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, nie ograniczając się do komparatora ani poszukiwanych punktów końcowych. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju, języka czy daty publikacji. Wykorzystano zmodyfikowany filtr *Cochrane Childhood Cancer Group* nakierowany na wyszukiwanie badań przeprowadzonych w populacji dziecięcej.²⁵

Wyszukiwanie w bazach *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeprowadzono bez specyficznych filtrów.

Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sildenafilu i bozentanu u dzieci z nadciśnieniem płucnym w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 03.01.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1‡	infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school [tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*	3 653 967
#2	hypertension, pulmonary[MH]	24 502
#3	pulmonary hypertension[TW]	33 261
#4	hyperten*[TW] OR hiperten*[TW]	377 981
#5	pulmona*[TW]	521 822
#6	#4 AND #5	42 921
#7	#2 OR #3 OR #6	43 234
#8	<u>#1 AND #7</u>	12 497
#9	sildenafil [Supplementary Concept]	4 026
#10	sildenafil [TW]	5 421
#11	Revatio [TW] OR Viagra[TW]	986
#12	homosildenafil [TW] OR hydroxyhomosildenafil [TW] OR acetildenafil [TW]	21
#13	NCX-911[TW] OR UK 92480-10[TW] OR UK-92,480-10[TW]	7
#14	<u>#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</u>	5 554
#15	bosentan [Supplementary Concept]	1345
#16	bosentan [TW]	1 980
#17	Tracleer [TW] OR Usenta[TW]	34
#18	Ro-47-0203 [TW] OR Ro 47-0203 [TW]	49
#19	<u>#15 OR #16 OR #17 OR #18</u>	1 988
#20	#14 OR #19	7 247
#21	#8 AND #20	465
#22	animals[MH]	16 850 387
#23	humans[MH]	13 004 035
#24	#22 NOT #23	3 846 352
#25	<u>#21 NOT #24</u>	447

‡ filtr nakierowany na wyszukiwanie publikacji dotyczących populacji dziecięcej – zmodyfikowany filtr *Cochrane Childhood Cancer Group*: Leclercq E, Leeftang MM, van Dalen EC, Kremer LC. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3):629-634.

Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sildenafilu i bozentanu u dzieci z nadciśnieniem płucnym w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 03.01.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1‡	infan* OR newborn* OR perinat* OR neonat* OR baby/exp OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors/exp OR minors OR minors* OR boy/exp OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child/exp OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild/exp OR schoolchild OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR 'under age' OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school:ab,ti OR school*:ab,ti OR prematur* OR preterm*	4 497 332
#2	'pulmonary hypertension'/exp OR 'pulmonary hypertension'	60 372
#3	hyperten* OR hiperten*	675 171
#4	pulmona*	589 522
#5	#3 AND #4	77 773
#6	#2 OR #5	77 773
#7	<u>#1 AND #6</u>	24 909
#8	'sildenafil'/exp OR sildenafil	14 978
#9	Revatio OR Viagra	4 070
#10	homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR acetildenafil	44
#11	'ncx 911' OR 'uk 92480 10' OR 'uk 92,480 10'	4
#12	<u>#8 OR #9 OR #10 OR #11</u>	15 055
#13	'bosentan'/exp OR bosentan	5 738
#14	Tracleer OR Usenta	511
#15	'Ro-47-0203' OR 'Ro 47-0203'	156
#16	<u>#13 OR #14 OR #15</u>	5 741
#17	#12 OR #16	18 606
#18	#7 AND #17	1 848
#19	'animal'/exp	18 602 027
#20	'human'/exp	14 359 789
#21	#19 NOT #20	4 242 238
#22	#18 NOT #21	1 798
#23	<u>#22 AND [embase]/lim</u>	1 750

‡ filtr nakierowany na wyszukiwanie publikacji dotyczących populacji dziecięcej – zmodyfikowany filtr *Cochrane Childhood Cancer Group*: Leclercq E, Leeflang MM, van Dalen EC, Kremer LC. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. *J Pediatr.* 2013 Mar;162(3):629-634, dostosowany do systemu bazy EMBASE [tiab] =:ab,ti; school child*[tiab] = school[tiab]; under*age*= under age; pediatrics[mh] = pediatrics; new-born* = newborn*

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sildenafilu i bozentanu u dzieci z nadciśnieniem płucnym w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 03.01.2014 r. (Issue 1 of 12, January 2014).

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	532
#2	pulmonary hypertension (Word variations have been searched)	2 233
#3	hiperten* OR Hyperten* (Word variations have been searched)	32 782
#4	pulmona* (Word variations have been searched)	25 086
#5	#3 AND #4	2 303
#6	<u>#1 OR #2 OR #5</u>	2 309
#7	sildenafil (Word variations have been searched)	799
#8	Revatio OR Viagra(Word variations have been searched)	149
#9	homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR acetildenafil (Word variations have been searched)	1
#10	'ncx 911' OR 'uk 92480 10' OR 'uk 92,480 10'	0
#11	<u>#7 OR #8 OR #9 OR #10</u>	815
#12	bosentan (Word variations have been searched)	178
#13	Tracleer OR Usenta (Word variations have been searched)	5
#14	'Ro-47-0203' OR 'Ro 47-0203'	3
#15	<u>#12 OR #13 OR #14</u>	179
#16	<u>#11 OR #15</u>	959
#17	<u>#6 and #16</u>	248
	#17 in Cochrane Reviews	19
	#17 in Other Reviews	8
	#17 in Technology Assessments	9
	#17 in Economic Evaluations	2
	#7 in Methods Studies	0
	#17 in Cochrane Groups	0
	#17 in Trials	210

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania syldenafile i bozentanu u dzieci z nadciśnieniem płucnym w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) do dnia 03.01.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(sildenafil) OR (Revatio) OR (Viagra)	57
#2	(bosentan) OR (Tracleer) OR (Usenta)	17
#3	#1 OR #2	64

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████ ██████████ zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO (patrz rozdz. 2.2) z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 3.1). Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy ██████████ ██████████

Metodykę zakwalifikowanych do części głównej opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad – tabela 9, opis skali – aneks 12.1.²⁶

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,

- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do analizy głównej niniejszego przeglądu systematycznego przedstawia tabela 9 w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 12.4 przedstawiono krytyczną ocenę badań włączonych do części głównej niniejszego przeglądu systematycznego.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania [REDACTED] a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanej,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Dostępne dane kliniczne nie pozwoliły na przeprowadzenie ilościowego porównania bezpośredniego lub pośredniego pomiędzy sildenafiliem a bozentanem w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. W przypadku zmiennych ciągłych przedstawiono zmianę parametru od wartości wyjściowej do końca leczenia z podaniem błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) lub odchylenia standardowego (ang. *standard deviation*, SD), natomiast zmienne dychotomiczne przedstawiono jako częstość występowania danego punktu końcowego.

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu STARTS-1 (% zmiana szczytowego pochłaniania tlenu, PV_{O_2}) przedstawiono oszacowania na podstawie analizy kowariancji ANCOVA skorygowane względem zmiennych towarzyszących: wartości wyjściowej, etiologii i masy ciała.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa sildenafilu względem placebo w badaniu STARTS-1, jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*), hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*), ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w

postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*).

Metaanalizy wygenerowano w programie RevMan wersja 5.1.4. Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Do dnia 03 stycznia 2014 r. zidentyfikowano 3 opracowania wtórne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sildenafilu i bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Celem opracowania Ricachinevsky 2006 był przegląd metod diagnostycznych i terapeutycznych z uwzględnieniem danych farmakologicznych w populacji pediatrycznej z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Badania kliniczne (kontrolowane i niekontrolowane), przeglądy systematyczne i dyrektywy opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat wyszukiwano w bazach MEDLINE/PubMed, LILACS oraz *Cochrane Collaboration*.

W przeglądzie systematycznym Carter 2010 oceniono właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne oraz skuteczność i bezpieczeństwo bozentanu u dzieci z PAH. W tym celu przeszukano bazy Medline, Embase i AdisBase oraz dodatkowo poszukiwano referencji odnalezionych doniesień.

Celem przeglądu Oldfield 2006 była ocena właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych oraz skuteczności i bezpieczeństwa bozentanu w leczeniu PAH oraz twardziny układowej u dorosłych i dzieci. Przeszukano bazy danych Medline, Embase, AdisBase z datą odcięcia 18 maja 2006 (wprowadzono ograniczenie do badań opublikowanych po 1980 roku). Dodatkowo, poszukiwano referencji odnalezionych doniesień. W opracowaniu przedstawiono strategię wyszukiwania oraz kryteria selekcji badań.

Badania uwzględnione w opracowaniach Ricachinevsky 2006, Carter 2010 i Oldfield 2006 i jednocześnie spełniające kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego są przedmiotem analizy - wyniki tych badań przedstawiono poniżej w rozdz. 7.

Tab. 6. Badania uwzględnione w opracowaniach wtórnych i jednocześnie spełniające kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego.

Ricachinevsky 2006	Carter 2010	Oldfield 2006
-	FUTURE-1	-
-	FUTURE-2	-
BREATHE-3	BREATHE-3	BREATHE-3
-	van Loon 2007	-

Ricachinevsky 2006	Carter 2010	Oldfield 2006
Rosenzweig 2005	Rosenzweig 2005	Rosenzweig 2005
-	Maiya 2006	Maiya 2006
-	Beghetti 2008	-

Dane dla sildenafilu przedstawiono wyłącznie w opracowaniu Ricachinevsky 2006, jednakże wszystkie włączone do analizy badania z udziałem dzieci i młodzieży były niskiej jakości i nie spełniały kryteriów kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego, w związku z czym wnioskowanie jest ograniczone.

We wszystkich trzech opracowaniach wtórnych bozentan przedstawiono jako skuteczną i dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Badania zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie zweryfikowane pod kątem eliminacji powtórzeń w programie EndNote X4. Następnie oceniano zgodność tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 03 stycznia 2014 r. zidentyfikowano 34 prace dotyczące badań pierwotnych i 22 opracowania wtórne, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

Ostatecznie do części głównej przeglądu systematycznego zakwalifikowano 1 randomizowane kontrolowane badanie kliniczne dla sildenafilu (STARTS-1; 2 publikacje).

Brak możliwości przeprowadzenia ilościowego porównania pomiędzy sildenafilem i bozentanem w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym w oparciu o kontrolowane badania kliniczne zidentyfikowane w I etapie wyszukiwania spowodowało włączenie do niniejszego przeglądu systematycznego również dowodów z niższego poziomu wiarygodności (II etap wyszukiwania) - w ramach dodatkowych dowodów naukowych analizowano 11 badań (13 publikacji).

W celu uzupełnienia wyników badań włączonych do przeglądu, a zwłaszcza wyników faz przedłużonych obserwacji (odpowiednio STARTS-2 i FUTURE-2), włączono również 4 abstrakty konferencyjne.

W badaniach włączonych do analizy oceniono sildenafil w postaci tabletek. Wyniki pilotażowego, otwartego, randomizowanego badania klinicznego typu *cross-over* z udziałem 42 zdrowych dorosłych ochotników, którzy otrzymali 2 ml nowej doustnej postaci sildenafilu, tj. proszku do sporządzania zawiesiny doustnej 10 mg/ml, 1 tabletkę 20 mg oraz 2 tabletki 10 mg doustnie w pojedynczej dawce 20 mg wskazują, że 2 ml zawiesiny doustnej 10 mg/ml stanowi bioekwiwalent dla tabletki 20 mg lub 2 tabletek

10 mg.^{27,28} W związku z tym można przyjąć, że wyniki przedstawione poniżej odnoszą się do wszystkich trzech prezentacji doustnych sildenafilu.

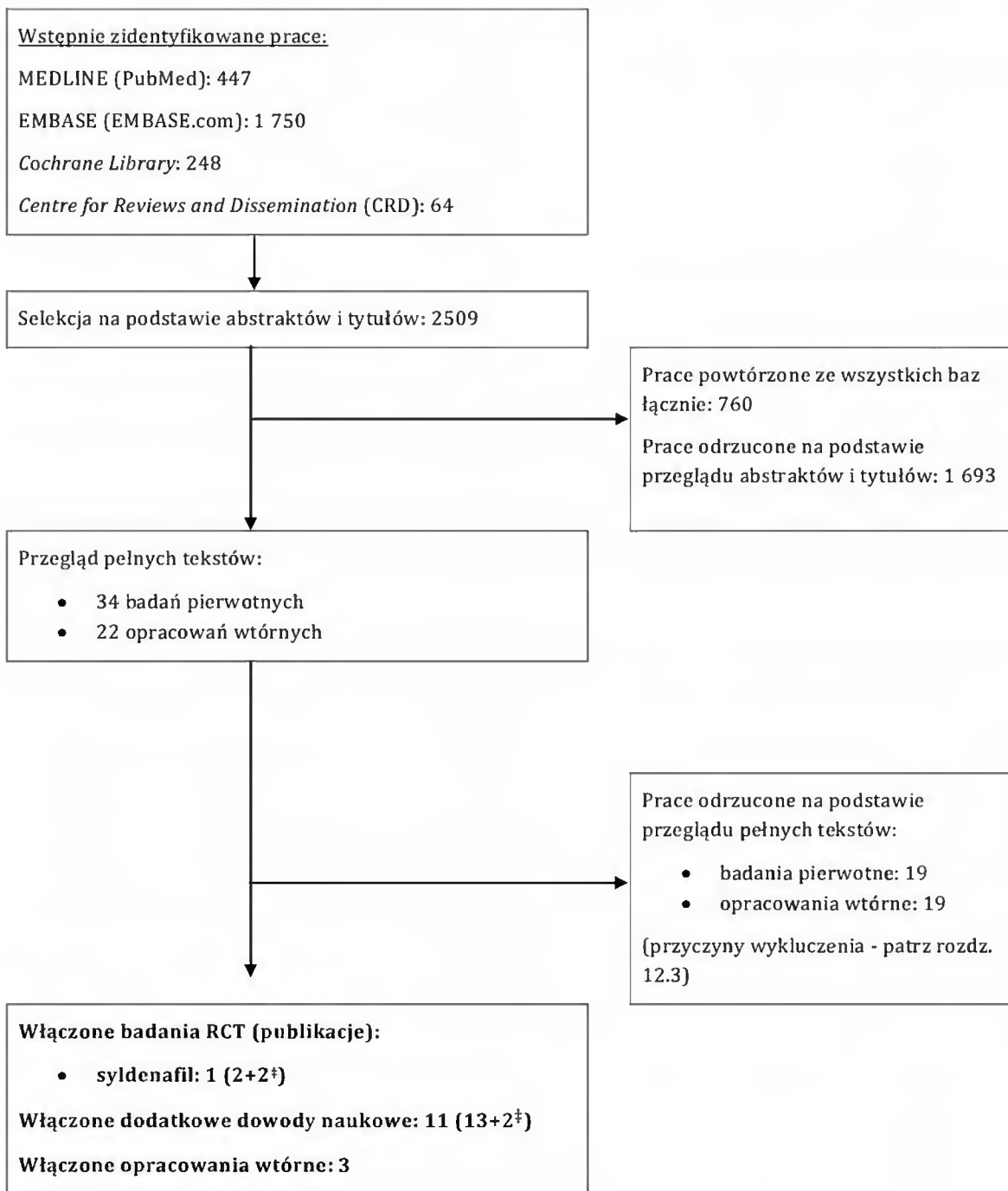
Diagram wg QUOROM²⁹/PRISMA³⁰, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących sildenafilu i bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym, przedstawiono na poniższym rysunku.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę badań włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 12.2.

Listę badań wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 12.3.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sildenafilu i bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym (diagram QUOROM²⁹/PRISMA³⁰).



[‡] uzupełniająco włączono 2 abstrakty konferencyjne.

4.2.1 Metodyka badań

W tabelach poniżej przedstawiono metodykę jedyne **randomizowanego**, kontrolowanego badania klinicznego fazy III, przeprowadzonego **metodą podwójnie ślepej próby**, włączonego do części głównej niniejszego przeglądu systematycznego, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania różnych dawek sildenafilu z placebo u dzieci w wieku 1-17 lat z IPAH/HPAH lub APAH. Badanie było międzynarodowe o charakterze wielośrodkowym.

W badaniu STARTS-1 uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja mITT, ang. *modified intention-to-treat*). Dodatkowo, pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono w populacji *per protocol* (zgodnie z protokołem).

W dostępnych raportach z badania STARTS-1 nie przedstawiono formalnej hipotezy klinicznej - domyślnie założono, że jest to badanie *superiority*, ponieważ grupę kontrolną stanowiło placebo.

Skuteczność i bezpieczeństwo sildenafilu oceniono w populacji 174 chorych. Dawkowanie sildenafilu było zależne od masy ciała pacjenta – patrz tabela poniżej.

Czas leczenia i obserwacji wynosił 16 tygodni. Po zakończeniu badania chorzy mogli przejść do długoterminowego, randomizowanego przedłużenia badania STARTS-1 (STARTS-2, patrz rozdz. 5.2 i 6.2).

Pacjentów otrzymujących sildenafil 3 razy dziennie przydzielono do trzech grup terapeutycznych otrzymujących lek w dawce niskiej, średniej i wysokiej (Tab. 7). Z uwagi na rzadki charakter choroby, ograniczoną liczbę doniesień naukowych oraz komunikaty dotyczące bezpieczeństwa, analizowano wszystkie, również niezgodne z ChPL, dawki sildenafilu. Ponadto, podmiot odpowiedzialny nie dysponuje innymi, poza opublikowanymi danymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa dawki zgodnej z ChPL sildenafilu, co również przemawia za koniecznością uwzględnienia pełnych wyników opublikowanego badania STARTS-1.

Charakterystykę badania włączonego do części głównej opracowania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora oraz rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w podrozdziale 4.2.4.

Tab. 7. Metodyka badania pierwotnego włączonego do części głównej przeglądu (STARTS-1), cz. 1.

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencje (N), dawka dobową
STARTS-1	międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, równoległe badanie kliniczne fazy III z randomizacją	16 krajów (32 ośrodki) w Północnej, Środkowej i Południowej Ameryce, Azji i Europie	235*	16 tygodni	dzieci w wieku 1-17 lat z IPAH/HPAH lub APAH	każda dawka SIL 3xd (masa ciała)**: <ul style="list-style-type: none"> • SIL-LD: 10 mg (> 20 kg), N=42 • SIL-MD: 10 mg (8-20 kg), 20 mg (>20-45 kg), 40 mg (>45 kg), N=55 • SIL-HD: 20 mg (8-20 kg), 40 mg (>20-45 kg), 80 mg (>45 kg), N=77 • PLA, N=60

APAH - tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu wybranych chorób (ang. *associated pulmonary arterial hypertension*); HD – wysoka dawka (ang. *high dose*); HPAH - dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *heritable pulmonary arterial hypertension*); IPAH - idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *idiopathic pulmonary arterial hypertension*); LD – niska dawka (ang. *low dose*); MD – średnia dawka (ang. *medium dose*); PLA – placebo; SIL – sildenafil.

* 1 chory z grupy SIL-MD wycofany z badania przed alokacją pacjentów z powodu nieprzestrzegania protokołu;

** dawka niska, średnia, wysoka w celu otrzymania docelowego maksymalnego stężenia sildenafilu w stanie stacjonarnym równego odpowiednio 47, 140, 373 ng/ml.

Tab. 8. Metodyka badania pierwotnego włączonego do części głównej przeglądu (STARTS-1), cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
STARTS-1	tak	opisane	Pfizer Inc.	mITT*	H: <i>superiority</i> (SIL vs PLA)**	tak

ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*); mITT – zmodyfikowana populacja ITT (*modified intention-to-treat*); PLA – placebo; SIL – sildenafil.

* uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku z wyjątkiem pierwszorzędnego punktu końcowego (% zmiana PVo₂), gdzie dodatkowym kryterium była zdolność do wiarygodnego wykonania spiroergometrycznego testu wysiłkowego (CPET); pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono również w populacji *per protocol* (zgodnie z protokołem).

** przyjęto domyślnie, ponieważ grupę kontrolną stanowiło placebo.

4.2.2 Ocena jakości badań

Jakość badania pierwotnego zakwalifikowanego do części głównej przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.²⁶ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

STARTS-1 charakteryzowało się bardzo wysoką jakością – badanie otrzymało maksymalną liczbę punktów (5 pkt). W dostępnych publikacjach dostępne były opisy dotyczące zastosowanych metod randomizacji, jak również zaślepienia badania i utraty pacjentów z badania. Zastosowane metody randomizacji i zaślepienia oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za prawidłowe i wystarczające.

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 9. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do części głównej przeglądu (STARTS-1) wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
STARTS-1	2*	2	1	5	IIA

* kod generowany komputerowo, centralny blokowy (wielkość bloku: 4) sposób randomizacji z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego, stratyfikacja ze względu na masę ciała i zdolność do wykonania sercowo-płucnego testu wysiłkowego (CPET).

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Do badania STARTS-1 włączano dzieci i młodzież w wieku 1-17 lat z IPAH/HPAH lub PAH w przebiegu chorób tkanki łącznej lub wrodzonych wad serca bez względu na klasę czynnościową wg WHO.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu pierwotnym włączonym do części głównej przeglądu.

Tab. 10. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia chorych z badania pierwotnego włączonego do części głównej przeglądu (STARTS-1).

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
STARTS-1	<ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku 1-17 lat o masie ciała ≥ 8 kg z IPAH, HPAH lub PAH w przebiegu chorób tkanki łącznej lub wrodzonych wad serca (skorygowane lub częściowo skorygowane przecieki z saturacją tlenu w spoczynku $\geq 88\%$, D-transpozycja wielkich naczyń skorygowana w ciągu ≤ 30 dni życia lub wrodzone wady skorygowane chirurgicznie w ciągu ≥ 6 miesięcy) dzieci z nieskorygowanym przeciekiem tylko w przypadku, gdy schorzenie uznano za nieoperacyjne z powodu obturacyjnej choroby płuc PAH definiowane jako mPAP ≥ 25 mmHg w spoczynku, mPCWP ≤ 15 mmHg, mPVRI ≥ 3 U x m², potwierdzone przed rozpoczęciem podawania leku za pomocą cewnikowania prawego serca 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie azotanów, inhibitorów cytochromu P450 3A4, analogów prostacykliny, antagonistów receptorów endoteliny, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 i L-argininy

HPAH – dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *heritable pulmonary arterial hypertension*); IPAH – idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *idiopathic pulmonary arterial hypertension*); mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. *mean pulmonary artery pressure*); mPCWP – średnie ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (ang. *mean pulmonary capillary wedge pressure*); mPVRI – średni współczynnik oporu naczyń płucnych; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *pulmonary arterial hypertension*).

4.2.4 Charakterystyka populacji

W badaniu STARTS-1 większość populacji stanowiły dziewczęta w wieku 1-17 lat z APAH klasy II wg WHO. W badaniu dominowała rasa biała oraz dozwolone było stosowanie leczenia dodatkowego: blokerów kanału wapniowego, diuretyków i antykoagulantów.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych (w tym parametrów hemodynamicznych) przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 11. Charakterystyka populacji chorych w badaniu pierwotnym włączonym do części głównej przeglądu (STARTS-1), cz. 1.

Badanie, grupa	N	Dziewczęta, n (%)	Wiek, lata, mediana [zakres]	Wiek 1-4 lat, n (%)	Wiek 5-12 lat, n (%)	Wiek 13-17 lat, n (%)	BMI, kg/m ² , średnia (SD)	Rasa biała, n (%)
STARTS-1								
SIL-LD	42	25 (60)	bd	0 (0)	25 (60)	17 (40)	18 (5)	19 (45)
SIL-MD	55	31 (56)	bd	9 (16)	28 (51)	18 (33)	18 (4)	26 (47)
SIL-HD	77	51 (66)	bd	19 (25)	36 (47)	22 (29)	16 (3)	28 (36)
SIL-CD	174	107 (62)	bd	28 (16)	89 (51)	57 (33)	17 (4)	73 (42)
PLA	60	38 (63)	bd	7 (12)	37 (62)	16 (27)	17 (4)	24 (40)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); CD – wszystkie dawki łącznie (ang. *combined dose*); HD – wysoka dawka (ang. *high dose*); LD – niska dawka (ang. *low dose*); MD – średnia dawka (ang. *medium dose*); PLA – placebo; SIL – sildenafil.

Tab. 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniu pierwotnym włączonym do części głównej przeglądu (STARTS-1), cz. 2.

Badanie, grupa	N	Etiologia, n (%)		Klasa czynnościowa wg WHO, n (%)					Leczenie towarzyszące, n (%)		
		HPAH/HFAH	APAH	I	II	III	IV	brak danych	blokery kanału wapniowego	diuretyki	antykoagulanty
STARTS-1											
SIL-LD	42	12 (29)	30 (71)	9 (21)	23 (55)	9 (21)	0 (0)	1 (2)	5 (12)	10 (24)	5 (12)
SIL-MD	55	19 (35)	36 (65)	20 (36)	25 (45)	8 (15)	1 (2)	1 (2)	11 (20)	15 (27)	9 (16)
SIL-HD	77	26 (34)	51 (66)	21 (27)	43 (56)	12 (16)	0 (0)	1 (1)	11 (14)	20 (26)	3 (4)
SIL-CD	174	57 (33)	117 (67)	50 (29)	91 (52)	29 (17)	1 (1)	3 (2)	27 (16)	45 (26)	17 (10)
PLA	60	21 (35)	39 (65)	25 (42)	29 (48)	6 (10)	0 (0)	0 (0)	12 (20)	9 (15)	10 (17)

APAH - tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu innych chorób; BOS - bozentan; CD - wszystkie dawki łącznie (ang. *combined dose*); HD - wysoka dawka (ang. *high dose*); HPAH - dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne; IPAH - idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; LD - niska dawka (ang. *low dose*); MD - średnia dawka (ang. *medium dose*); PLA - placebo; SIL - sildenafil; WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*).

Tab. 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniu pierwotnym włączonym do części głównej przeglądu (STARTS-1), cz. 3.

Badanie, grupa	PVo ₂ , ml/kg/min, średnia (SD)/N	mPAP, mmHg, średnia (SD)/N	CI, l/min/m ² , średnia (SD)/N	mPVRI, U x m ² , średnia (SD)/N	mPCWP, mmHg, średnia (SD)/N	mRAP, mmHg, średnia (SD)/N
STARTS-1						
SIL-LD	18 (4)/28	66 (23)/42	3,1 (1,1)/41	22 (13)/40	9 (3)/41	8 (4)/42
SIL-MD	18 (5)/28	62 (18)/55	3,3 (1,5)/52	19 (14)/52	9 (3)/55	8 (5)/55
SIL-HD	17 (4)/29	62 (24)/75	3,4 (1,6)/74	20 (16)/73	10 (4)/75	9 (5)/75
SIL-CD	18 (4)/85	63 (22)/172	3,3 (1,5)/167	20 (15)/165	10 (4)/171	8 (5)/172
PLA	20 (4)/30	59 (22)/59	3,9 (2,1)/59	15 (10)/57	10 (3)/59	8 (5)/59

CI – wskaźnik sercowy (ang. *cardiac index*); CD – wszystkie dawki łącznie (ang. *combined dose*); HD – wysoka dawka (ang. *high dose*); LD – niska dawka (ang. *low dose*); MD – średnia dawka (ang. *medium dose*); mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. *mean pulmonary artery pressure*); mPCWP – średnie ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (ang. *mean pulmonary capillary wedge pressure*); mRAP – średnie ciśnienie w prawym przedsionku (ang. *mean right atrial pressure*); PLA – placebo; PVo₂ – szczytowe pochłanianie tlenu; mPVRI – średni współczynnik oporu naczyń płucnych (ang. *pulmonary vascular resistance index*); SIL – sildenafil.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu pierwotnym włączonym do części głównej przeglądu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu STARTS-1 była procentowa zmiana szczytowego pochłaniania tlenu (PVo₂) pomiędzy wartością wyjściową a końcem badania za pomocą testu CPET. Łącznie 106 spośród 234 (45%) uczestników badania kwalifikowało się do przeprowadzenia testu CPET. Grupa ta obejmowała dzieci w wieku ≥ 7 lat, które pod względem rozwojowym były w stanie wykonać ten test. Dzieci w wieku < 7 lat (wszystkie dawki sildenafilu, N=47; placebo=16) kwalifikowały się wyłącznie do oceny drugorzędowych punktów końcowych.

Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych w badaniu pierwotnym włączonym do części głównej przeglądu (STARTS-1).

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
STARTS-1	<ul style="list-style-type: none"> % zmiana PVo₂ od wartości wyjściowej do końca leczenia (16 tyg.)* 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana WHO-FC, mPAP, mPVRI, CI, mRAP, czasu trwania ćwiczeń od wartości wyjściowych do końca leczenia (16 tyg.) wyniki kwestionariusza <i>Child Health Questionnaire-Parent Form 28</i>, ogólny stan chorego oceniany przez pacjenta/rodzica i lekarza zdarzenia niepożądane

CI – wskaźnik sercowy (ang. *cardiac index*); mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. *mean pulmonary artery pressure*); mPVRI – średni współczynnik oporu naczyń płucnych (ang. *pulmonary vascular resistance index*); mRAP – średnie ciśnienie w prawym przedsionku (ang. *mean right atrial pressure*); PVo₂ – szczytowe pochłanianie tlenu (ang. *peak oxygen consumption*); WHO-FC - klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO*).

* pierwszorzędowy punkt końcowy (% zmiana PVo₂) oceniono wyłącznie u chorych zdolnych do wykonania testu CPET, tj. 24, 26, 27 oraz 29 pacjentów w grupie przyjmującej odpowiednio małą, średnią, wysoką dawkę sildenafilu oraz placebo.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

W badaniu STARTS-1 odsetek chorych, którzy ukończyli badanie wynosił 95-98% w zależności od grupy.

Przyczyny wykluczenia chorych z badań włączonych do analizy zestawiono w poniższej tabeli. Były to pojedyncze przypadki nieprzestrzegania protokołu, utraty z obserwacji, wycofania zgody, zdarzeń niepożądanych lub inne powody.

Niewielki odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania może być związany z krótkim czasem obserwacji wynoszącym 16 tygodni.

Analizę odsetka chorych, którzy przerwali badanie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 6.

Tab. 15. Chorzy, którzy nie ukończyli badania pierwotnego włączonego do części głównej przeglądu (STARTS-1).

Grupa	N	Nieprzestrzeganie protokołu, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Inne powody, n (%)	Chorzy, którzy ukończyli badanie, n (%)
SIL-LD	42	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	40 (95)
SIL-MD	56	1 (2)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	55 (98)
SIL-HD	77	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	75 (97)
PLA	60	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	58 (97)

* przed alokacją.

5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

Ocenę skuteczności sildenafilu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym przedstawiono na podstawie 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego dla sildenafilu (STARTS-1). Dodatkowo, uwzględniono wyniki długoterminowego, randomizowanego przedłużenia badania STARTS-1 (STARTS-2, patrz rozdz. 5.2).

W badaniu pierwotnym włączonym do części głównej przeglądu (STARTS-1) oceniano następujące punkty końcowe:

- zmiana klasy czynnościowej wg WHO,
- poprawa wydolności wysiłkowej,
- zmiana parametrów hemodynamicznych,
- przeżycie/zgony,
- pogorszenie przebiegu choroby,
- jakość życia.

W badaniu STARTS-1 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła poprawa wydolności wysiłkowej mierzona za pomocą % zmiany średniej wartości szczytowego pochłaniania tlenu (PV_{O_2}) od wartości wyjściowej do końca leczenia.

W badaniu STARTS-1 uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja mITT, ang. *modified intention-to-treat*). Dodatkowo, pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono w populacji *per protocol* (zgodnie z protokołem).

Do analizy skuteczności sildenafilu włączono 234 chorych, z czego 42 chorych przyjmowało niskie dawki, 55 chorych – średnie dawki, 77 chorych – wysokie dawki leku oraz 60 chorych - placebo. Okres obserwacji wynosił 16 tygodni.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach poniżej. Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych.

5.1 STARTS-1

W grupie chorych przyjmujących średnią dawkę sildenafilu wykazano istotny statystycznie wzrost skorygowanego względem placebo szczytowego pochłaniania tlenu (PV_{O_2}) od wartości wyjściowej do końca leczenia (o $11,3\% \pm 4,8$ [95% CI: 1,7; 20,9], $p < 0,05$). W pozostałych grupach, pomimo wyraźnej poprawy, wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. U pacjentów z IPA/HPAH przyjmujących sildenafil wykazano większą skorygowaną względem placebo % zmianę wyjściowej wartości PV_{O_2} w porównaniu do pacjentów z APAH: $12,5\% \pm 7,7$ [95% CI: -3,1; 28,2] vs $4,7\% \pm 4,6$ [95% CI: -4,5; 14,0].

W przypadku średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) oraz średniego współczynnika naczyniowego oporu płucnego (mPVRI) odnotowano poprawę zależną od dawki. Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) uległo istotnej statystycznie redukcji w grupie sildenafilu w wysokiej dawce ($-7,3$ mmHg $\pm 2,6$ [95% CI: -12,4; -2,1], $p = 0,006$), natomiast współczynnik naczyniowego oporu płucnego (mPVRI) - w grupie sildenafilu w średniej, wysokiej oraz połączonej dawce (stosunek sildenafilu do placebo odpowiednio: 0,819 [95% CI: 0,684; 0,981], $p = 0,031$; 0,727 [95% CI: 0,612; 0,863], $p < 0,001$ oraz 0,836 [95% CI: 0,720; 0,971], $p = 0,019$). W grupie stosującej niską dawkę badanego produktu nie wykazano znaczącej różnicy w porównaniu z placebo w zakresie mPAP (różnica wynosząca 1,6 mmHg) oraz mPVRI (różnica rzędu 2%).

We wszystkich trzech grupach stosujących sildenafil odnotowano poprawę w zakresie wskaźnika sercowego (CI) w porównaniu z placebo, wynoszącą – odpowiednio – 10%, 4% i 15% dla grupy otrzymującej małą, średnią i dużą dawkę produktu, jednak tylko dla dawki średniej wynik osiągnął poziom istotności statystycznej (stosunek sildenafilu do placebo: 1,148 [95% CI: 1,026; 1,286], $p = 0,017$).

Średnie ciśnienie w prawym przedsionku (mRAP) oraz czas trwania ćwiczeń nie uległy istotnym statystycznie zmianom.

Tab. 16. Skorygowane względem placebo zmiany wyjściowych wartości parametrów hemodynamicznych po 16 tygodniach przyjmowania sildenafilu.

Punkt końcowy	SIL-LD	SIL-MD	SIL-HD	SIL-CD
PVo ₂ , ml/kg/min, % zmiana średnia (SE) [95% CI]* p*	n=24 3,8 (5,0) [-6,1; 13;7] ≥0,05	n=26 11,3 (4,8) [1,7; 20,9] <0,05	n=27 8,0 (4,9) [-1,6; 17,6] ≥0,05	n=77 7,7 (4,0) [-0,2; 15,6] 0,056
mPAP, mmHg średnia (SE) [95% CI] p	n=39 1,6 (3,1) [-4,5; 7,6] 0,610	n=55 -3,5 (2,7) [-8,9; 1,9] 0,199	n=71 -7,3 (2,6) [-12,4; -2,1] 0,006	n=165 -3,1 (2,2) [-7,5; 1,3] 0,172
mPVRI współczynnik** [95% CI] p	n=37 0,982 [0,802; 1,203] 0,859	n=51 0,819 [0,684; 0,981] 0,031	n=68 0,727 [0,612; 0,863] <0,001	n=156 0,836 [0,720; 0,971] 0,019
CI współczynnik** [95% CI] p	n=37 1,100 [0,963; 1,258] 0,161	n=51 1,043 [0,925; 1,176] 0,486	n=69 1,148 [1,026; 1,286] 0,017	n=157 1,096 [0,994; 1,210] 0,066
mRAP, mmHg średnia (SE) [95% CI] p	n=39 -0,2 (0,9) [-1,9; 1,6] 0,849	n=55 -0,2 (0,8) [-1,7; 1,4] 0,811	n=71 -1,1 (0,8) [-2,6; 0,3] 0,128	n=165 -0,5 (0,6) [-1,8; 0,8] 0,440
czas trwania ćwiczeń, % zmiana średnia (SE) [95% CI] p	n=24 10,3 (7,8) [-5,2; 25,9] 0,190	n=26 11,4 (7,7) [-3,8; 26,6] 0,139	n=27 6,0 (7,6) [-9,2; 21,1] 0,436	n=77 9,2 (6,2) [-3,1; 21,5] 0,139

CD – wszystkie dawki łącznie (ang. *combined dose*); CI – wskaźnik sercowy (ang. *cardiac index*); HD – wysoka dawka (ang. *high dose*); LD – niska dawka (ang. *low dose*); MD – średnia dawka (ang. *medium dose*); p – poziom istotności statystycznej; mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; mPVRI – średni współczynnik oporu naczyń płucnych; mRAP – średnie ciśnienie w prawym przedsionku; SE – błąd standardowy; SIL – sildenafil; PVo₂ – szczytowe pochłanianie tlenu.

* oszacowania na podstawie modelu ANCOVA skorygowane względem zmiennych towarzyszących: wartości wyjściowej, etiologii i masy ciała;

** stosunek sildenafilu do placebo.

Jedynie u uczestników badania stosujących wysoką dawkę sildenafilu wykazano znaczącą poprawę w zakresie klasy czynnościowej wg WHO w porównaniu z placebo. Iloraz szans dla grup leczonych sildenafilem w małej, średniej i dużej dawce, w porównaniu z placebo, wynosił odpowiednio OR=0,6 [95% CI: 0,2; 2,0], OR=2,3 [95% CI: 0,8; 6,7] oraz OR=4,5 [95% CI: 1,6; 13,1]. Poprawę WHO-FC o co najmniej 1 klasę raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie sildenafilu w wysokiej dawce w porównaniu do placebo (RR=3,31 [95% CI: 1,18; 9,33], p=0,02, RD=0,15 [95% CI: 0,04; 0,27], p=0,007, NNT_{16 tyg.}=7 [95% CI: 4; 24]).

Nie obserwowano wyraźnych różnic pomiędzy wynikami kwestionariusza *Child Health Questionnaire-Parent Form 28* u chorych przyjmujących sildenafil i placebo.

Istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów/rodziców raportowało umiarkowaną lub znaczną poprawę ogólnego stanu klinicznego w grupie chorych przyjmujących sildenafil w wysokiej dawce w porównaniu do placebo (RR=2,10 [95% CI: 1,22; 3,60], p=0,007, RD=0,24 [0,09; 0,39], p=0,002, NNT_{16 tyg.}=5 [95% CI: 3; 12]). W przypadku oceny lekarzy, istotną statystycznie poprawę raportowano we wszystkich 3 grupach leczonych za pomocą sildenafilu w porównaniu do placebo (SIL-LD vs PLA: RR=2,62 [95% CI: 1,05; 6,53], p=0,04, RD=0,16 [95% CI: 0,01; 0,32], p=0,04, NNT_{16 tyg.}=7 [95% CI: 4; 114]; SIL-MD vs PLA: RR=2,73 [95% CI: 1,14; 6,53], p=0,02, RD=0,17 [95% CI: 0,03; 0,31], p=0,02, NNT_{16 tyg.}=6 [95% CI: 4; 31]; SIL-HD vs PLA: RR=2,86 [95% CI: 1,24; 6,60], p=0,01, RD=0,19 [95% CI: 0,06; 0,31], p=0,004, NNT_{16 tyg.}=6 [95% CI: 4; 17]).

Jedynie u 1 pacjenta w grupie SIL-MD i 2 pacjentów w grupie SIL-HD obserwowano pogorszenie stanu klinicznego.

Około połowa pacjentów w każdej grupie nie stosowała żadnej konwencjonalnej terapii w momencie rozpoczęcia badania. Zaledwie kilku pacjentów w każdej grupie wymagało dodatkowej terapii ($\leq 6,5\%$) lub przerwania dodatkowej konwencjonalnej terapii ($\leq 9,1\%$).

Tab. 17. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO oraz poprawa ogólnego stanu klinicznego chorych w badaniu STARTS-1.

Punkt końcowy	SIL-LD, N=42	SIL-MD, N=55	SIL-HD, N=77	PLA, N=60
poprawa WHO-FC				
OR [95% CI]; p	0,6 [0,2; 2,0]; ns	2,3 [0,8; 6,7]; ns	4,5 [1,6; 13,1]; <0,05	na
poprawa WHO-FC ≥ 1 , n (%)	6 (14,3)	10 (18,2)	17 (22,1)	4 (6,7)
RR [95% CI]; p	2,14 [0,64; 7,13]; ns	2,73 [0,91; 8,20]; ns	3,31 [1,18; 9,33]; 0,02	na
RD [95% CI]; p	0,08 [-0,05; 0,20]; ns	0,12 [-0,00; 0,24]; ns	0,15 [0,04; 0,27]; 0,007	na
NNT [95% CI]	na	na	7 [4; 24]	na
poprawa stanu chorego - ocena pacjenta/rodzica, n (%)				
RR [95% CI]; p	1,65 [0,88; 3,09]; ns	1,59 [0,87; 2,91]; ns	2,10 [1,22; 3,60]; 0,007	na
RD [95% CI]; p	0,14 [-0,04; 0,32]; ns	0,13 [-0,03; 0,29]; ns	0,24 [0,09; 0,39]; 0,002	na
NNT [95% CI]	na	na	5 [3; 12]	na
poprawa stanu chorego - ocena lekarza, n (%)				
RR [95% CI]; p	2,62 [1,05; 6,53]; 0,04	2,73 [1,14; 6,53]; 0,02	2,86 [1,24; 6,60]; 0,01	na
RD [95% CI]; p	0,16 [0,01; 0,32]; 0,04	0,17 [0,03; 0,31]; 0,02	0,19 [0,06; 0,31]; 0,004	na
NNT [95% CI]	7 [4; 114]	6 [4; 31]	6 [4; 17]	na

WHO-FC – klasa czynnościowa wg WHO.

5.2 STARTS-2

Pacjenci uczestniczący w badaniu STARTS-1 kwalifikowali się do udziału w długoterminowym, randomizowanym przedłużeniu badania ze wstępną fazą prowadzoną metodą ślepej próby, po której następował okres podawania sildenafilu w warunkach otwartej próby w grupach stosujących małą, średnią i dużą dawkę sildenafilu (takie same definicje jak w badaniu STARTS-1). Pacjenci z grupy placebo zostali randomizowani do 1 z 3 grup sildenafilu.

Wskaźnik przeżycia po 3 latach, u pacjentów z masą ciała > 20 kg w badaniu wyjściowym oszacowano metodą Kaplana-Meiera na poziomie – odpowiednio – 92%, 90% i 84% w przypadku pacjentów w grupach stosujących małą, średnią i dużą dawkę badanego produktu. U pacjentów z masą ciała ≤ 20 kg w badaniu wyjściowym wskaźnik przeżycia wynosił odpowiednio 93% i 94% w przypadku pacjentów w grupach stosujących średnią i dużą dawkę badanego produktu.

Tab. 18. Wskaźniki przeżycia dzieci z PAH leczonych sildenafilem w badaniu STARTS-2.

Punkt końcowy	SIL-LD	SIL-MD	SIL-HD
Przeżycie u pacjentów o masie ciała > 20 kg od rozpoczęcia badania STARTS-1			
1-roczone	100%	100%	100%
2-letnie	95%	95%	92%
3-letnie	92%	90%	84%
Przeżycie u pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg od rozpoczęcia badania STARTS-1			
1-roczone	-	100%	97%
2-letnie	-	93%	94%
3-letnie	-	93%	94%
Przeżycie u pacjentów w populacji ogólnej od rozpoczęcia badania STARTS-1			
3-letnie	92%	91%	88%
Przeżycie od rozpoczęcia terapii sildenafilem			
populacja ogólna	94%	93%	89%
> 20 kg	94%	93%	84%
≤ 20 kg	-	94%	95%

Na podstawie danych odciętych po ≥ 3 latach od rozpoczęcia badania odnotowano 35 przypadków zgonu w trakcie leczenia lub w okresie obserwacji mającej na celu ocenę czasu przeżycia. Częstość występowania zgonów w grupach stosujących dużą, średnią i małą dawkę badanego produktu wynosiła odpowiednio: 20% (20 na 100 pacjentów), 14% (10 na 74 pacjentów) oraz 9% (5 na 55 pacjentów), z czego większość zgonów (74%) wystąpiła u chorych z IPAH/HPAH. Zgony najrzadziej występowały w grupach PAH ze skorygowaną wadą serca.

Tab. 19. Częstość zgonów u dzieci z PAH leczonych sildenafilem w badaniu STARTS-2.

Punkt końcowy	SIL-LD, n/N (%)	SIL-MD, n/N (%)	SIL-HD, n/N (%)	SIL-CD, n/N (%)
zgony łącznie	5/55 (9)	10/74 (14)	20/100 (20)	35/229* (15)
≥8-20 kg	na	1/20 (5)	4/44 (9)	5/64 (8)
>20-45 kg	3/40 (8)	6/40 (15)	14/41 (34)	23/121 (19)
> 45 kg	2/15 (13)	3/14 (21)	2/15 (13)	7/44 (16)
IPAH/HPAH	3/18 (17)	9/24 (38)	14/35 (40)	26/77 (34)
PAH-CHD	2/37 (5)	1/50 (2)	6/65 (9)	9/152 (6)
- skorygowana CHD	0/21 (0)	0/29 (0)	4/34 (12)	4/84 (5)
- nieskorygowana CHD	2/16 (13)	1/21 (5)	2/31 (6)	5/68 (7)

* 5 pacjentów w grupie placebo nie brało udziału w badaniu STARTS-1, stąd nigdy nie otrzymało sildenafilu.

Częstość zgonów w grupie pacjentów przyjmujących sildenafil w wysokich dawkach była istotnie statystycznie większa w porównaniu do grup leczonych sildenafilem w małych dawkach (HR=2,99 [95% CI: 1,08; 8,28], $p<0,05$ i 3,50 [95% CI: 1,29; 9,51], $p<0,05$ od rozpoczęcia odpowiednio badania STARTS-1 i terapii sildenafilem). Zwiększone ryzyko zgonu u chorych przyjmujących dawki wysokie sildenafilu obserwowano po > 2 latach leczenia.

Tab. 20. Przeżycie dzieci z PAH leczonych sildenafilem w badaniu STARTS-2.

Punkt końcowy	SIL-LD, HR [95% CI]	SIL-MD, HR [95% CI]	SIL-HD, HR [95% CI]
Od rozpoczęcia badania STARTS-1			
vs SIL-LD	na	1,68 [0,56; 5,05]	2,99 [1,08; 8,28]
vs SIL-MD	na	na	1,77 [0,78; 4,01]
Od rozpoczęcia terapii sildenafilem			
vs SIL-LD	na	1,85 [0,63; 5,44]	3,50 [1,29; 9,51]
vs SIL-MD	na	na	1,89 [0,88; 4,07]

6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa sildenafilu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym przedstawiono na podstawie 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego dla sildenafilu (STARTS-1). Dodatkowo, uwzględniono wyniki długoterminowego, randomizowanego przedłużenia badania STARTS-1 (STARTS-2, patrz rozdz. 6.2).

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹

30 sierpnia 2012 r. na stronie internetowej *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) opublikowano zalecenia, zgodnie z którymi sildenafil (Revatio®) nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym w oparciu o wyniki długoterminowego badania wskazujące na większe ryzyko zgonu u pacjentów przyjmujących wyższe dawki leku w porównaniu do pacjentów przyjmujących niższe dawki leku oraz brak poprawy wydolności wysiłkowej u chorych przyjmujących niższe dawki leku (patrz rozdz. 5.1 i 5.2). Sildenafil (Revatio®) nie został zarejestrowany przez FDA w leczeniu dzieci i młodzieży z PAH, a stosowanie pozarejestrowane (ang. *off-label*) nie jest rekomendowane.³¹ Część lekarzy błędnie zinterpretowało komunikat, jako przeciwwskazanie do stosowania sildenafilu u dzieci.

W najnowszym komunikacie z dnia 31 marca 2014 r. FDA zaznacza, że celem komunikatu z dnia 30 sierpnia 2012 r. było wyłącznie zwiększenie świadomości na temat wyników badania STARTS-2 o zwiększonej śmiertelności u chorych przyjmujących wysokie dawki sildenafilu w porównaniu do chorych leczonych niskimi dawkami leku. FDA wskazuje, że pomimo braku rejestracji sildenafilu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym, mogą zdarzyć się sytuacje, w których stosunek korzyści do ryzyka stosowania sildenafilu u dzieci będzie akceptowalny, zwłaszcza gdy stosowanie innych leków jest ograniczone, a podawanie sildenafilu będzie ściśle monitorowane. W każdym przypadku należy ocenić, czy potencjalne korzyści z podawania sildenafilu przeważają ryzyko stosowania leku.

Należy zauważyć, że w badaniu STARTS-2 w grupie o zwiększonym ryzyku zgonu chorzy stosowali dawki 2-4-krotnie większe niż zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), tj. 20 mg 3xd przy masie ciała ≤ 20 kg oraz 40-80 mg 3xd przy masie ciała >20 kg, podczas gdy w ChPL zalecane dawki wynoszą odpowiednio 10 mg/3xd i 20 mg/3xd.²⁴ W przypadku stosowania sildenafilu w dawkach zgodnych z ChPL, komunikat FDA o zwiększonej śmiertelności podczas leczenia za pomocą sildenafilu w wysokich dawkach nie znajduje zastosowania.

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania sildenafilu (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym wydanych przez *European Medicines Agency* (EMA).³² W związku ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności podczas stosowania większych niż zalecane dawek sildenafilu (Revatio®)

u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym, Charakterystyka Produktu Leczniczego została zaktualizowana o nowe ostrzeżenia dotyczące niestosowania w analizowanym wskazaniu większych dawek sildenafilu (Revatio®) niż dawki zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.²⁴

20 września 2011 r. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) opublikował list od Pfizer Polska Sp. z o.o. przedstawiający ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu Revatio® uwzględniające zwiększone ryzyko śmiertelności związane ze stosowaniem większych niż zalecane dawek produktu leczniczego Revatio® (cytrynian sildenafilu) u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Treść informacji zawartych w liście została uzgodniona z Europejską Agencją ds. Leków oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.³³ Treść listu zawierała informacje dotyczące badania klinicznego STARTS-1/STARTS-2, w którym stwierdzono zwiększone ryzyko śmiertelności w grupach otrzymujących większe dawki w porównaniu do grup badanych otrzymujących mniejsze dawki produktu leczniczego Revatio® w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży z dawkowaniem w zakresie 10-80 mg trzy razy na dobę (patrz rozdz. 5.1 i 5.2). Dawka zalecana w Charakterystyce Produktu Leczniczego u pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg wynosi 10 mg trzy razy na dobę, a dla pacjentów o masie ciała > 20 kg wynosi 20 mg trzy razy na dobę. Dlatego też w treści listu zalecono, aby nie stosować większych dawek produktu leczniczego Revatio® niż zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W przypadku pacjentów, którym przepisano dawki większe w stosunku do dawek zalecanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dawkę należy zmniejszyć do zalecanej w nieodległym terminie zgodnie z opinią na temat stanu pacjenta.³³

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania bozentanu (Tracleer®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym wydanych przez *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, *European Medicines Agency (EMA)* lub Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).^{32,34,35}

Dostęp do bozentanu (Tracleer®) w USA jest ograniczony z powodu wysokiego ryzyka hepatotoksyczności i teratogenności. Lek dostępny jest w ramach *Tracleer Access Program (T.A.P.)*, który jest elementem *Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)*.³⁶

W badaniu pierwotnym włączonym do części głównej przeglądu (STARTS-1) oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

W badaniu STARTS-1 uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja mITT, ang. *modified intention-to-treat*).

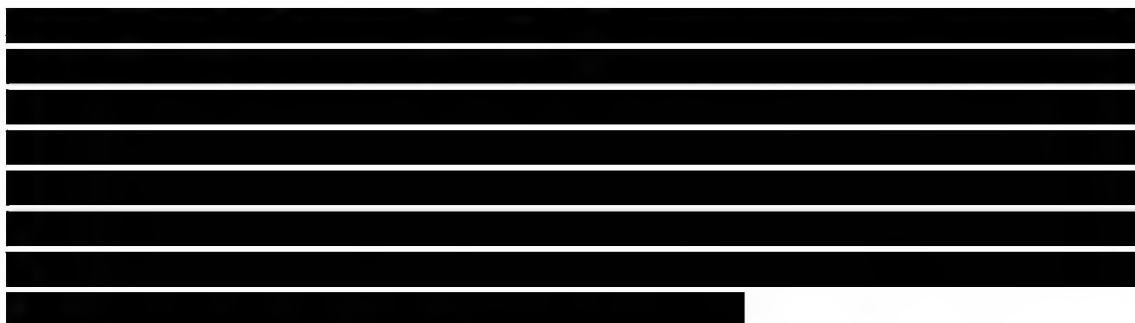
Do analizy bezpieczeństwa sildenafilu włączono 234 chorych, z czego 42 chorych przyjmowało niskie dawki, 55 chorych – średnie dawki, 77 chorych – wysokie dawki leku oraz 60 chorych - placebo. Okres obserwacji wynosił 16 tygodni.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa raportowane w badaniu włączonym do analizy. Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych.

6.1 STARTS-1

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego za pomocą sildenafilu u dzieci w wieku 1-17 lat w badaniu STARTS-1 było bezpieczne i dobrze tolerowane. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych występowało w łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Nie raportowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w czasie trwania badania. Ponadto, w grupie chorych przyjmujących sildenafil wystąpiły jedynie 2 zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia. Łącznie raportowano 11 ciężkich ZN, z czego jedynie 2 były związane z leczeniem za pomocą sildenafilu w grupie wysokiej dawki (stridor oraz arytmia komorowa).

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu STARTS-1 z częstością $\geq 3\%$. Najczęściej występowały ból głowy, gorączka, infekcje górnych dróg oddechowych, wymioty i biegunka.

The table content is completely redacted with black bars, obscuring the names of adverse events and their frequencies.

W ciągu 16 tygodni badania nie obserwowano wpływu sildenafilu na parametry laboratoryjne i życiowe, wzrost lub rozwój, wzrok oraz wyniki EKG.

Tab. 21. Ocena bezpieczeństwa stosowania sildenafilu u dzieci z PAH w badaniu STARTS-1 – zestawienie wyników, cz. 1.

Badanie	Randomizowani, N	Ciężkie ZN, n (%)	ZN pow. przerw. leczenia, n (%)	Ból głowy, n (%)	Zawroty głowy, n (%)	Gorączka, n (%)	URTI, n (%)	Zapalenie oskrzeli, n (%)	Zapalenie nosogardzieli, n (%)
SIL-LD	42	0 (0)	1 (2)	5 (12)	2 (5)	3 (7)	5 (12)	2 (5)	3 (7)
SIL-MD	55	0 (0)	0 (0)	6 (11)	2 (4)	8 (15)	9 (16)	5 (9)	3 (6)
SIL-HD	77	2 (3)*	1 (1)	12 (16)	2 (3)	9 (12)	7 (9)	3 (4)	2 (3)
SIL-CD	174	2 (3)*	1 (1)	23 (13)	6 (3)	20 (12)	21 (12)	10 (6)	8 (5)
PLA	60	0 (0)	0 (0)	8 (13)	2 (3)	1 (2)	4 (7)	1 (2)	4 (7)

URTI – infekcje górnych dróg oddechowych (ang. *upper respiratory tract infection*); ZN – zdarzenia niepożądane; * łącznie 11 ciężkich ZN, z czego 2 związane z leczeniem (stridor, arytmia komorowa).

Tab. 22. Ocena bezpieczeństwa stosowania sildenafilu u dzieci z PAH w badaniu STARTS-1 – zestawienie wyników, cz. 2.

Badanie	Randomizowani, N	Zapalenie gardła, n (%)	Kaszel, n (%)	Katar, n (%)	Wymioty, n (%)	Nudności, n (%)	Biegunka, n (%)	Ból górnej części brzucha, n (%)	Krwawienie z nosa, n (%)	Zwiększona częstota erekcji, n (%)
SIL-LD	42	3 (7)	2 (5)	0 (0)	3 (7)	0 (0)	2 (5)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
SIL-MD	55	3 (6)	4 (7)	4 (7)	5 (9)	4 (7)	3 (6)	3 (6)	2 (4)	3 (13)
SIL-HD	77	1 (1)	2 (3)	2 (3)	11 (14)	4 (5)	7 (9)	3 (4)	3 (4)	3 (12)
SIL-CD	174	7 (4)	8 (5)	6 (3)	19 (11)	8 (5)	12 (7)	6 (3)	6 (3)	6 (9)
PLA	60	0 (0)	3 (5)	0 (0)	4 (7)	0 (0)	5 (8)	1 (2)	2 (3)	0 (0)

Tab. 23. Ocena bezpieczeństwa. SIL-LD vs PLA w oparciu o wyniki badania STARTS-1.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN pow. przerw. leczenia	42/60	██████████	█	██████████	█	█
ból głowy	42/60	██████████	█	██████████	█	█
zawroty głowy	42/60	██████████	█	██████████	█	█
gorączka	42/60	██████████	█	██████████	█	█
URTI	42/60	██████████	█	██████████	█	█
zapalenie oskrzeli	42/60	██████████	█	██████████	█	█
zapalenie nosogardzieli	42/60	██████████	█	██████████	█	█
zapalenie gardła	42/60	██████████	█	██████████	█	█
kaszel	42/60	██████████	█	██████████	█	█
wymioty	42/60	██████████	█	██████████	█	█
biegunka	42/60	██████████	█	██████████	█	█
ból górnej części brzucha	42/60	██████████	█	██████████	█	█
krwawienie z nosa	42/60	██████████	█	██████████	█	█

Tab. 24. Ocena bezpieczeństwa. SIL-MD vs PLA w oparciu o wyniki badania STARTS-1.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ból głowy	55/60	██████████	█	██████████	█	█
zawroty głowy	55/60	██████████	█	██████████	█	█
gorączka	55/60	██████████	█	██████████	█	██████████
URTI	55/60	██████████	█	██████████	█	█
zapalenie oskrzeli	55/60	██████████	█	██████████	█	█
zapalenie nosogardzieli	55/60	██████████	█	██████████	█	█
zapalenie gardła	55/60	██████████	█	██████████	█	█
kaszel	55/60	██████████	█	██████████	█	█
katar	55/60	██████████	█	██████████	█	█
wymioty	55/60	██████████	█	██████████	█	█
nudności	55/60	██████████	█	██████████	█	█
biegunka	55/60	██████████	█	██████████	█	█
ból górnej części brzucha	55/60	██████████	█	██████████	█	█
krwawienie z nosa	55/60	██████████	█	██████████	█	█
zwiększona częstość erekcji	55/60	██████████	█	██████████	█	█

Tab. 25. Ocena bezpieczeństwa. SIL-HD vs PLA w oparciu o wyniki badania STARTS-1.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ciężkie ZN	77/60	██████████	█	██████████	█	█
ZN pow. przerw. leczenia	77/60	██████████	█	██████████	█	█
ból głowy	77/60	██████████	█	██████████	█	█
zawroty głowy	77/60	██████████	█	██████████	█	█
gorączka	77/60	██████████	█	██████████	█	██████████
URTI	77/60	██████████	█	██████████	█	█
zapalenie oskrzeli	77/60	██████████	█	██████████	█	█
zapalenie nosogardzieli	77/60	██████████	█	██████████	█	█
zapalenie gardła	77/60	██████████	█	██████████	█	█
kaszel	77/60	██████████	█	██████████	█	█
katar	77/60	██████████	█	██████████	█	█
wymioty	77/60	██████████	█	██████████	█	█
nudności	77/60	██████████	█	██████████	█	█
biegunka	77/60	██████████	█	██████████	█	█
ból górnej części brzucha	77/60	██████████	█	██████████	█	█
krwawienie z nosa	77/60	██████████	█	██████████	█	█
zwiększona częstość erekcji	77/60	██████████	█	██████████	█	█

Tab. 26. Ocena bezpieczeństwa. SIL-CD vs PLA w oparciu o wyniki badania STARTS-1.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ciężkie ZN	174/60	██████████	█	██████████	█	█
ZN pow. przerw. leczenia	174/60	██████████	█	██████████	█	█
ból głowy	174/60	██████████	█	██████████	█	█
zawroty głowy	174/60	██████████	█	██████████	█	█
gorączka	174/60	██████████	█	██████████	████	██████
URTI	174/60	██████████	█	██████████	█	█
zapalenie oskrzeli	174/60	██████████	█	██████████	█	█
zapalenie nosogardzieli	174/60	██████████	█	██████████	█	█
zapalenie gardła	174/60	██████████	█	██████████	████	██████
kaszel	174/60	██████████	█	██████████	█	█
katar	174/60	██████████	█	██████████	█	█
wymioty	174/60	██████████	█	██████████	█	█
nudności	174/60	██████████	█	██████████	████	██████
biegunka	174/60	██████████	█	██████████	█	█
ból górnej części brzucha	174/60	██████████	█	██████████	█	█
krwawienie z nosa	174/60	██████████	█	██████████	█	█
zwiększona częstość erekcji	174/60	██████████	█	██████████	█	█

6.2 STARTS-2

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 40% pacjentów (n=94), najczęściej infekcje (n=47, w tym zapalenie płuc [n=15] i URTI [n=7]), zaburzenia oddechowe (n=29, w tym pogorszenie PH [n=10] i pogorszenie PAH [n=7]), zaburzenia sercowe (n=26, w tym niewydolność serca [n=11]).

8 ciężkich zdarzeń niepożądanych uznano za związane z przyjmowanym leczeniem (po 1 zdarzeniu: niska dawka - zapalenie jelit i spadek masy ciała; średnia dawka - zapalenie żołądka i jelit, drgawki; wysoka dawka - nadwrażliwość i stridor, hipoksja, arytmia komorowa, krwawienie z nosa).

7 Dodatkowe dowody naukowe

Brak możliwości przeprowadzenia ilościowego porównania pomiędzy sildenafiliem i bozentanem w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym w oparciu o kontrolowane badania kliniczne zidentyfikowane w I etapie wyszukiwania spowodowało włączenie do niniejszego przeglądu systematycznego również dowodów z niższego poziomu wiarygodności (II etap wyszukiwania). Wyniki badań prospektywnych, obserwacji retrospektywnych oraz wyników analizy rejestrów chorych przedstawiono poniżej.

Dla bozentanu dostępnych jest więcej dowodów o niższej wiarygodności w porównaniu do sildenafilu (9 badań vs 1 badanie). Dodatkowo włączono retrospektywną analizę rejestru *UK Pulmonary Hypertension Service for Children*, w którym zawarto wyniki zarówno dla bozentanu, jak i sildenafilu.

7.1 Sildenafil

7.1.1 Humpl 2005

W otwartym, niekontrolowanym, 12-miesięcznym badaniu pilotażowym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sildenafilu podawanego doustnie w dawce 0,25-1 mg/kg 4xd u 14 dzieci z pierwotnym PAH (n=4) oraz wtórnym PAH (n=10) zdolnych to wykonania testu 6-minutowego marszu (6MWT) w wieku 9,8 lat (5,3-18 lat). Chłopcy stanowili 43% populacji (n=6).

Stosowanie sildenafilu spowodowało obniżenie klasy czynnościowej wg NYHA u większości chorych - w momencie rozpoznania u 4, 6 i 4 pacjentów stwierdzono odpowiednio II, III i IV klasę czynnościową wg NYHA, natomiast po zakończeniu badania u 9, 2 i 3 pacjentów raportowano odpowiednio I, II i III klasę czynnościową wg NYHA.

Wynik testu 6-minutowego marszu (6MWT) istotnie statystycznie wzrósł z 278 m przed rozpoczęciem leczenia do 443 m po 6 miesiącach (p=0,02) oraz 432 m po 12 miesiącach (p=0,005) stosowania sildenafilu. Wynik 432 m uzyskany po 12 miesiącach badania nie był istotnie statystycznie gorszy w porównaniu do wyniku otrzymanego po 6 miesiącach stosowania leku (p=0,9) - została osiągnięta faza *plateau*.

Tab. 27. Wyniki testu 6-minutowego marszu w grupie chorych przyjmujących sildenafil w badaniu Humpl 2005.

Punkt końcowy	0 mies.	1,5 mies.	3 mies.	6 mies.	12 mies.
6MWT, średnia (SD)	278 (114)	331 (112)	355 (91)	443 (107)	432 (156)

6MWT - testu 6-minutowego marszu (ang. *6-minute walk test*); SD – odchylenie standardowe.

Cewnikowanie serca, którego celem było zbadanie zmian parametrów hemodynamicznych w wyniku zastosowanego leczenia po średnio 10,8 miesiącach obserwacji, przeprowadzono u 9 pacjentów. Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) uległo istotnej statystycznie redukcji z 60 do 50 mmHg ($p=0,014$), w tym skurczowe mPAP - z 86 do 70 mmHg ($p=0,014$) i rozkurczowe mPAP - z 46 do 30 mmHg ($p=0,022$), natomiast średnie mPVRI - z 15 do 12 $U \times m^2$ ($p=0,024$). Zmiany pozostałych parametrów hemodynamicznych nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Sildenafil był dobrze tolerowany – żaden z pacjentów nie wycofał się z badania. U 2 pacjentów wystąpiła duża utrata krwi podczas pierwszej miesiączki (zastosowano terapię progesteronami), a u kolejnych 2 pacjentów - krwawienia z nosa (ustąpiły samoistnie). W czasie trwania badania nie raportowano zgonów, dopiero po ok. 20,2 mies. (12-30 mies.) odnotowano 5 zgonów u chorych, którzy wykazali poprawę wyniku 6MWT podczas badania.

W badaniu Humpl 2005 wykazano, że sildenafil podawany doustnie dzieciom z PAH poprawia wydolność wysiłkową oraz parametry hemodynamiczne przy korzystnym profilu bezpieczeństwa.

7.2 Bozentan

7.2.1 FUTURE-1 i FUTURE-2

FUTURE-1

FUTURE-1 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, **prospektywnym**, otwartym, niekontrolowanym badaniem klinicznym fazy III przeprowadzonym w 11 ośrodkach w 7 krajach, którego celem była ocena właściwości farmakokinetycznych, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bozentanu u 36 dzieci w wieku 2-11 lat z IPAH/HPAH. Czas leczenia wynosił 12 tyg., po czym nastąpiły 4 tyg. dodatkowej obserwacji po zakończeniu leczenia. Bozentan przyjmowano w zależności od masy ciała:

- dawka początkowa (pierwsze 4 tyg.): 2 mg/kg (<30 kg) lub 64 mg (>30 kg) 2xd;
- dawka podtrzymująca (kolejne 8 tyg.): 4 mg/kg (<30 kg) lub 120 mg (>30 kg).

Pacjenci leczeni bozentanem w dawce > 2 mg/kg 2xd przed rozpoczęciem badania mogli od razu przyjmować dawkę podtrzymującą (za zgodą lekarza prowadzącego).

Do kryteriów włączenia należały:

- chłopcy lub dziewczynki w wieku ≥ 2 lat i < 12 lat z IPAH lub HPAH klasy II lub III wg WHO, potwierdzonym za pomocą cewnikowania prawego serca, z ogólnoustrojowym nasyceniem krwi tętniczej tlenem w spoczynku > 88%
- stabilny stan kliniczny przy uwzględnieniu choroby i przyjmowanego leczenia
- dozwolone leczenie: epoprostenol i.v., iloprost inh./i.v., blokery kanału wapniowego, bozentan

Do kryteriów wykluczenia należały:

- masa ciała < 4 kg
- poziom aminotransferaz wątrobowych powyżej 3-krotności górnej granicy normy

Po 12 tygodniach leczenia bozentanem obserwowano obniżenie klasy czynnościowej wg WHO z klasy II do I u 2 chorych oraz z klasy III do II u 3 chorych. U 1 pacjenta obserwowano pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO z II do III.

Tab. 28. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO w badaniu FUTURE-1.

Stan wyjściowy	Stan po 12 tyg. leczenia bozentanem, n			
	I	II	III	IV
II, n=23	2	20	1	0
III, n=12	0	3	9	0

Po 12 tygodniach leczenia bozentanem u 18 (53%) dzieci rodzice określili stan dziecka jako lepszy lub znacznie lepszy zgodnie z kwestionariuszem *Global Clinical Impression* (GCI) oraz gorszy lub znacznie gorszy u 1 (3%) dziecka w porównaniu do wartości wyjściowej, natomiast brak zmian obserwowano u 15/34 (44%) dzieci. Stan 6 dzieci lekarze ocenili jako lepszy lub znacznie lepszy oraz 2 dzieci – jako gorszy lub znacznie gorszy w porównaniu do wartości wyjściowej zgodnie z kwestionariuszem GCI.

Tab. 29. Zmiana wyników kwestionariusza *Global Clinical Impression* w badaniu FUTURE-1.

Stan wyjściowy	Stan po 12 tyg. leczenia bozentanem, n	
	lepszy lub znacznie lepszy	gorszy lub znacznie gorszy
ocena rodziców		
niedobry lub zły, zły; n=17	9	-
dobry lub bardzo dobry; n=17	9	1
ocena lekarza		
niedobry lub zły, zły; n=11	6	-
dobry lub bardzo dobry; n=24	-	2

Nie wykazano zmian w wynikach kwestionariusza SF-10 *Physical Summary and Psychological Summary* pomiędzy wartościami wyjściowymi a wynikami uzyskanymi po 12 tygodniach leczenia.

Większą poprawę obserwowano u chorych nieleczonych uprzednio bozentanem w porównaniu do chorych leczonych uprzednio tym lekiem. Ponadto, objawy pogorszenia stanu chorego występowały głównie u chorych leczonych uprzednio bozentanem.

W badaniu wykazano korzystny stosunek korzyści i ryzyka stosowania bozentanu u dzieci w dawce 2 mg/kg 2xd. Lek był dobrze tolerowany.

U 2 pacjentów raportowano przedwczesne przerwanie badania: 1 z powodu złego smaku leku i 1 z powodu zgonu. U 4 pacjentów (11,1%) wystąpiło łącznie 8 ciężkich zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji. Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 22 pacjentów (61%), z czego najczęstsze były: ból brzucha (n=4, 11,1%), wymioty (n=3, 8,3%), ból w nadbrzuszu, agresja, astenia, zapalenie oskrzeli, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, zaczerwienienie, bóle głowy, uczucie zatkanego nosa, ból kończyn, nadciśnienie płucne, zapalenie migdałków, zakażenia wirusowe (każde ZN: n=2, 5,6%). Najczęściej jako grupa występowały infekcje (n=9) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n=12). Wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego ukończyli leczenie bozentanem, a występujące zdarzenia niepożądane nie prowadziły do przerwania leczenia. Nie raportowano nieprawidłowości w poziomie enzymów wątrobowych, anemii lub innych istotnych klinicznie nieprawidłowości. Nie obserwowano zmian parametrów życiowych, masy ciała, wyników EKG w czasie trwania badania.

Tab. 30. Ocena bezpieczeństwa stosowania bozentanu u dzieci z PAH w badaniu FUTURE-1.

Punkt końcowy	Częstość występowania, n/N (%)
≥ 1 ZN	22/36 (61,1)
ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	4/36 (11,1)
przedwczesne przerwanie leczenia	2/36 (5,6)
infekcje	9/36 (25,0)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12/36 (33,3)
ból brzucha	4/36 (11,1)
wymioty	3/36 (8,3)
ból w nadbrzuszu, agresja, osłabienie, zapalenie oskrzeli, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, zaczerwienienie, bóle głowy, uczucie zatkanego nosa, ból kończyn, nadciśnienie płucne, zapalenie migdałków, zakażenia wirusowe	2/36 (5,6)

FUTURE-2

Pacjenci, którzy ukończyli badanie FUTURE-1 mogli przejść do fazy przedłużonej obserwacji (FUTURE-2), gdzie mediana czasu leczenia za pomocą bozentanu wyniosła 25 miesięcy (2-33 mies.). Ostatecznie w badaniu wzięło udział 33 pacjentów (2 pacjentów nie ukończyło badania FUTURE-1 z powodu zgonu i złego smaku leku, 1 pacjent nie wziął udziału z powodu pogorszenia PAH). 17 pacjentów przerwało badanie z powodów administracyjnych, wycofania zgody, zgonu, progresji choroby, zdarzeń niepożądanych, transplantacji płuc, niepowodzenia leczenia. Badanie ukończyło 16 pacjentów.

Przeżycie po 12 i 24 miesiącach obserwacji oszacowano na 91%. Wykazano, że po 2 i 4 latach u odpowiednio 78,9% [95% CI: 60,7; 89,3] i 73,6% [95% CI: 53,1; 86,2] pacjentów

nie wystąpiło pogorszenie PAH, definiowane jako zgon, transplantacja lub hospitalizacja z powodu pogorszenia PAH.

W czasie trwania badania wystąpiło:

- \geq TEAEs u 32 (88,9%) pacjentów;
- \geq TEAEs związane z leczeniem bozentanem u 15 (41,7%) pacjentów;
- 9 TEAEs prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia u 6 (16,7%) pacjentów (z powodu pogorszenia PAH u 5 pacjentów i autoimmunologicznego zapalenia wątroby u 1 pacjenta);
- 51 ciężkich zdarzeń niepożądanych u 18 (50%) pacjentów;
- 6 zgonów niezwiązanych z przyjmowanym leczeniem.

Ponadto, u 1 pacjenta raportowano wzrost poziomu aminotransferaz ponad 3-krotność górnej granicy normy.

Tab. 31. Ocena bezpieczeństwa stosowania bozentanu u dzieci z PAH w badaniu FUTURE-2.

TEAEs	Pacjenci łącznie, N=36, n (%)	Pacjenci leczeni uprzednio bozentanem, N=15, n (%)	Pacjenci nieleczeni uprzednio bozentanem, N=21, n (%)
\geq TEAEs	32 (88,9)	13 (86,7)	19 (90,5)
ciężkie ZN	18 (50)	9 (60)	9 (42,9)
ból brzucha	7 (19,4)	2 (13,3)	5 (23,8)
zapalenie nosogardzieli	7 (19,4)	3 (20,0)	4 (19,0)
nasilenie PAH	6 (16,7)	4 (26,7)	2 (9,5)
nasilenie PH	6 (16,7)	1 (6,7)	5 (23,8)
zapalenie oskrzeli	5 (13,9)	2 (13,3)	3 (14,3)
URTI	5 (13,9)	1 (6,7)	4 (19,0)
ból w klatce piersiowej	4 (11,1)	1 (6,7)	3 (14,3)
zmęczenie	4 (11,1)	1 (6,7)	3 (14,3)
zaczerwienienie	4 (11,1)	1 (6,7)	3 (14,3)
ból głowy	4 (11,1)	1 (6,7)	3 (14,3)
zapalenie płuc	4 (11,1)	2 (13,3)	2 (9,5)
omdlenia	4 (11,1)	2 (20,0)	1 (4,8)
wymioty	4 (11,1)	-	4 (19,0)

Bozentan był generalnie dobrze tolerowany. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była zgodna ze znanym dotychczas profilem bezpieczeństwa leku, nie wykryto nowych nieraportowanych dotychczas zdarzeń niepożądanych. Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, omdlenia uznano za prawdopodobnie związane z chorobą podstawową a nie przyjmowanym leczeniem.

7.2.2 BREATHE-3

BREATHE-3 było **prospektywnym**, otwartym, niekontrolowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym w 2 ośrodkach w USA, oceniającym, właściwości farmakokinetyczne, skuteczność i bezpieczeństwo bozentanu w postaci tabletek powlekanych u 19 dzieci z PAH: 10 pacjentów z IPAH oraz 9 pacjentów z PAH w przebiegu wrodzonych wad serca. Bozentan podawano zgodnie z trzema grupami wagowymi przez 12 tygodni: 31,25 mg 2xd (10-20 kg), 62,5 mg 2xd (>20-40 kg), 125 mg 2xd (>40 kg). 10 (53%) pacjentów w każdej grupie było uprzednio leczonych epoprostenolem podawanym dożylnie, jego dawka pozostawała na stałym poziomie w czasie trwania badania. Przedział wieku wynosił od 3 do 15 lat. Na początku badania pacjenci znajdowali się w klasie II (N=15 pacjentów, 79%) lub klasie III (n=4 pacjentów, 21%) czynnościowej wg WHO.

U 17 pacjentów dokonano pomiarów hemodynamicznych – w większości zmiany były istotne statystycznie. Zmniejszenie mPAP wynosiło 8 mmHg (z 60 do 52 mmHg, $p<0,05$), mPVRI - 300 dyn·s·m²/cm⁵ (z 1209 do 910 dyn·s·m²/cm⁵, $p<0,05$), mSVRI - 426 dyn·s·m²/cm⁵ (z 1674 do 1248 dyn·s·m²/cm⁵, $p<0,05$). Średnie zwiększenie wskaźnika sercowego w stosunku do wartości początkowych nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej i wynosiło 0,5 l/min/m² (z 4,0 do 4,5 l/min/m², $p\geq 0,05$). Poprawa parametrów hemodynamicznych w stosunku do wartości początkowych była podobna w przypadku zarówno jednoczesnego podawania, jak i niepodawania epoprostenolu.

Po 12 tygodniach leczenia bozentanem klasa czynnościowa wg WHO uległa poprawie z II do I u 2/15 pacjentów oraz z III do II u 3/4 pacjentów lub pozostała bez zmian (II u 12/15 pacjentów lub III u 1/4 pacjentów). W badaniu raportowano tylko 1 przypadek pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO z II do III.

Nie obserwowano istotnych statystycznie zmian w odniesieniu do wydolności wysiłkowej mierzonej u pacjentów w wieku ≥ 8 lat (n=12) za pomocą PVo₂ (średnia zmiana równa 53 ml/min) oraz 6MWT (492 m na początku i końcu badania).

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaczerwienienie (4/19, 21%), obrzęk (3/19, 16%) i ból głowy (3/19, 16%). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 2 pacjentów: zawroty głowy, nadciśnienie, tachykardia i drżenie (n=1) oraz wzrost poziomu AlAT (n=1). Wzrost poziomu AspAT i AlAT obserwowano łącznie u 3/19 (16%) pacjentów, w tym u 1 pacjenta raportowano przedwczesne przerwanie leczenia bozentanem z powodu wzrostu AlAT. Ponadto, w 12 tygodniu badania u 4. pacjenta stwierdzono wzrost AlAT powyżej 3-krotności górnej granicy normy, które ustąpiło po zaprzestaniu terapii bozentanem. Nie raportowano zgonów związanych z przyjmowanym leczeniem oraz innych nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych.

7.2.3 Brun 2007

W 1-ośrodkowym, **prospektywnym**, otwartym, niekontrolowanym badaniu Brun 2007 oceniono wpływ bozentanu na nasilenie objawów nadciśnienia płucnego u 14 dzieci w wieku 10 lat (3-18 lat) z zespołem Eisenmengera. 57% populacji stanowiły dziewczęta. U 11 pacjentów stwierdzono II klasę czynnościową wg WHO, u 3 pacjentów – III klasę wg WHO. Bozentan podawano w dawce 1 mg/kg 2xd przez pierwsze 4 tyg., następnie 2 mg/kg 2xd. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.

Nasilenie objawów nadciśnienia płucnego u dzieci mierzono za pomocą kwestionariusza składającego się z 5 zagadnień. Każde zagadnienie można było ocenić na 1-4 punkty (1 - ciężka niepełnosprawność, 4 - normalna wydolność wysiłkowa). Maksymalna liczba punktów wynosiła 20. Po 12 miesiącach stosowania bozentanu średni wynik kwestionariusza mierzącego nasilenie objawów nadciśnienia płucnego istotnie statystycznie wzrósł o 2,7 punktów (SD=3,3; p=0,009), w tym u 8 pacjentów obserwowano poprawę, 5 - brak zmian, 1 - pogorszenie stanu klinicznego. Wyniki w przypadku chodzenia po płaskich powierzchniach oraz zmęczenia uległy istotnie statystycznej poprawie, ponadto obserwowano trend w kierunku lepszej wydolności podczas chodzenia po schodach. U 1 pacjenta stwierdzono zmianę WHO-FC z III na II.

Tab. 32. Objawy nadciśnienia płucnego po 12 miesiącach leczenia bozentanem w badaniu Brun 2007.

Punkt końcowy	Wartość wyjściowa, pkt	Wartość końcowa, pkt	p
uczęszczanie do szkoły	2,8 (0,9)	3,2 (1,0)	0,165
chodzenie po płaskich powierzchniach	2,9 (0,8)	3,2 (0,5)	0,014
bieganie	2,0 (0,9)	2,4 (1,4)	0,315
chodzenie po schodach	2,6 (0,8)	3,1 (0,7)	0,082
zmęczenie	2,5 (1,0)	3,4 (0,9)	<0,001
łącznie	12,8 (3,8)	15,5 (4,1)	0,009

7.2.4 Hislop 2011

Retrospektywne badanie obserwacyjne Hislop 2011 obejmowało 101 dzieci z IPAH (n=42) lub APAH w przebiegu wrodzonych wad serca (n=59) w średnim wieku 9,7±5,5 lat, którzy stosowali bozentan w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przez ≥ 6 miesięcy w *UK Pulmonary Hypertension Service for Children* w okresie luty 2002-maj 2008. Mediana okresu leczenia wynosiła 31,5 miesiąca (6-73 miesięcy).

Po 6 miesiącach leczenia bozentanem zaobserwowano istotną statystycznie poprawę średniej klasy czynnościowej wg WHO (poprawa utrzymywała się przez okres do 3 lat u 48 pacjentów) oraz wyniku testu 6MWT (poprawa utrzymywała się przez okres 1, 2 i 3 lat, u odpowiednio 51, 48 i 39 pacjentów), jednak nie wykazano znacznego obniżenia

parametrów hemodynamicznych mPAP i mPVRI. Nie obserwowano istotnej poprawy w rozwoju dzieci pod względem zwiększenia masy ciała lub wzrostu.

Tab. 33. Skuteczność stosowania bozentanu u dzieci z PAH w badaniu Hislop 2011.

Punkt końcowy	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	p	Czas, mies., średnia [zakres]
WHO-FC	2,8	2,4 ±0,8	<0,001	6
6MWT, m, N=51	258 (40,9%*)	312 (49,3%*)	<0,01	6
mPAP, mmHg, średnia ± SD, N=19	48,8±16,6	48,3±16,2	ns	17 [8-33]
mPVRI, U x m ² , średnia ± SD, N=19	16,5±2,6	14,1±2,0	ns	17 [8-33]

6MWT - test sześciominutowego marszu (ang. *6 minute walk test*); mPAP - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. *mean pulmonary artery pressure*); mPVRI - średni współczynnik oporu naczyń płucnych (ang. *mean pulmonary vascular resistance index*); WHO-FC - klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO*).

* wartości przewidywanej.

1-, 2-, 3- i 5-letnie przeżycie w ogólnej populacji wyniosło odpowiednio 95%, 89%, 83% i 60%, w tym u pacjentów z IPAH – 95%, 95%, 95% i 55%, skorygowaną wadą serca – 97%, 86%, 78% i 58%, zespołem Eisenmengera – 92%, 84%, 74% i 74%, natomiast przeżycie wolne od przeszczepu wyniosło odpowiednio 94%, 83%, 75% i 56%. W czasie trwania badania 8 dzieci w grupie IPAH i 13 dzieci w grupie APAH zmarło.

W badaniu nie raportowano ciężkich działań niepożądanych. Nieprawidłowości w próbach wątrobowych wykazano u 3 dzieci, z czego u 1 pacjenta wymagana była redukcja dawki bozentanu, u 1 pacjenta – wstrzymanie leczenia na 1 miesiąc, u 1 pacjenta – zmiana terapii na sildenafil.

7 pacjentów przerwało leczenie bozentanem z powodu wzrostu poziomu ALAT powyżej 3-krotność górnej granicy normy (n=1), łagodnej hipotensji systemowej (n=1), skutecznego odstawienia leku (n=1) oraz powtarzającej się odmowy przeprowadzenia testów wątrobowych (n=4).

Spośród 24 pacjentów z IPAH stosujących bozentan w monoterapii, 14 (58%) wymagało dodatkowej terapii z powodu pogorszenia objawów choroby: sildenafil (n=7), epoprostenol i.v. (n=6), sildenafil w skojarzeniu z epoprostenolem i.v. (n=1).

Spośród 43 pacjentów z APAH stosujących bozentan w monoterapii, 16 (37%) wymagało dodatkowej terapii z powodu pogorszenia objawów choroby: sildenafil (n=12), epoprostenol i.v. (n=2), sildenafil w skojarzeniu z epoprostenolem i.v. (n=2).

U pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie bozentanem w skojarzeniu z innymi lekami nie zmieniano schematu leczenia. U 7 dzieci z IPAH stosujących bozentan w skojarzeniu z innymi lekami po średnio 18,4 miesiącach leczenia przeprowadzono transplantację obu płuc lub przeszczep płuco-serce.

Podsumowując, w czasie trwania badania 7 pacjentów przerwało leczenie bozentanem, 30 wymagało dodatkowej terapii, 7 przeszło transplantację i 21 zmarło.

W badaniu Hislop 2011 wykazano, że schematy leczenia z udziałem bozentanu są bezpieczne i skuteczne w spowalnianiu progresji choroby u dzieci z PAH.

7.2.5 Ivy 2010/Rosenzweig 2005

Retrospektywne badanie obejmujące 86 dzieci (58% dziewczynek) z IPAH/HPAH lub APAH (CHD, CTD), którzy rozpoczęli leczenie za pomocą bozentanu w monoterapii (n=42) lub jako dodatek do podawanego epoprostenolu i.v./treprostinilu s.c. (n=44) między majem 2001 r. a kwietniem 2003 r. w 2 ośrodkach w USA opisano w 2 publikacjach. Autorzy publikacji Rosenzweig 2005 zbieranie danych zakończyli w sierpniu 2003, podczas gdy Ivy 2010 – w sierpniu 2006. W niniejszym rozdziale wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla grupy chorych leczonych za pomocą bozentanu w monoterapii. Średnia wieku dzieci leczonych bozentanem w monoterapii wynosiła 10 lat (9 miesięcy-18 lat), chłopcy stanowili 38% populacji. Mediana czasu leczenia wyniosła 14 miesięcy (2-28 miesięcy) w publikacji Rosenzweig 2005 i 24 miesiące (2-63 mies.) w publikacji Ivy 2010.

Po ok. 12 miesiącach obserwacji u ponad połowy pacjentów stwierdzono poprawę klasy czynnościowej wg WHO o ≥ 1 stopień – patrz tabela poniżej.

Tab. 34. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO o ≥ 1 stopień u dzieci z PAH po 12 miesiącach leczenia bozentanem w badaniu Rosenzweig 2005 (dane odczytane z wykresu).

Zmiana WHO-FC, n=38	Po ok. 12 mies. [3-25 mies.] obserwacji
poprawa	58%
bez zmian	5%
pogorszenie	37%

WHO-FC - klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO).

W badaniu obserwowano również poprawę parametrów hemodynamicznych mPAP i mPVRI po ≥ 8 tygodniach leczenia (mediana obserwacji: 9 mies. [3-28 mies.]) za pomocą bozentanu w monoterapii.

Tab. 35. Zmiana parametrów hemodynamicznych po ≥ 8 tygodniach leczenia za pomocą bozentanu w monoterapii.

Punkt końcowy, N=25	Zmiana, średnia (SE)	p
mPAP, mmHg	-9 (3)	<0,05
mPCWP, mmHg, N=23	0 (1)	ns
mRAP, mmHg	1 (1)	ns
CI, l/min/m ²	-0,1 (0,3)	ns
mPVRI, U x m ²	-5 (1)	<0,05
mSVRI, U x m ²	-3 (2)	ns
mPVRI/mSVRI, N=23	-0,2 (0,1)	<0,05
mSAP, mmHg	-5 (2)	ns

CI – wskaźnik sercowy (ang. *cardiac index*); mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. *mean pulmonary artery pressure*); mPCWP – średnie ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (ang. *mean pulmonary capillary wedge pressure*); mPVRI – średni współczynnik oporu naczyń płucnych (ang. *pulmonary vascular resistance index*); mRAP – średnie ciśnienie w prawym przedsionku (ang. *mean right atrial pressure*); mSAP – średnie systemowe ciśnienie tętnicze (ang. *mean systemic arterial pressure*); mSVRI – średni współczynnik układowego oporu naczyniowego (ang. *mean systemic vascular resistance index*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

Przeżycie pacjentów oraz kontynuację leczenia bozentanem przedstawiono w tabeli poniżej. Większość chorych kontynuowała leczenie za pomocą bozentanu. W czasie obejmującym okres analizy raportowano 2 zgony. 1- i 2-letnie przeżycie oszacowano na odpowiednio 98% i 94%.

Tab. 36. Przeżycie pacjentów oraz kontynuacja leczenia bozentanem w zależności od daty odcięcia.

Punkt końcowy	Przed sierpień 2002, N=33, n (%)	Sierpień 2003, N=42, n (%)	Sierpień 2006, N=41, n (%)
Kontynuacja leczenia bozentanem	25 (76)	29 (69)	11 (27)
Kontynuacja leczenia bozentanem w skojarzeniu z innymi lekami	4 (12)	6 (14)	bd
Przerwanie leczenia bozentanem	3 (9)	5 (12)	20 (49)
- wzrost poziomu enzymów wątrobowych	bd	2 (5)	2 (5)
- inne zdarzenia niepożądane	bd	2 (5)	3 (7)
- niepowodzenie leczenia	bd	1 (2)	7 (17)
- pogorszenie PAH	bd	-	5 (12)
- inne powody	bd	-	3 (7)
Zgony	1 (3)	2 (5)	5 (12)
Utrata z badania	-	-	5 (12)

W czasie trwania badania w populacji całkowitej raportowano głównie obrzęk obwodowy, hipotensję systemową oraz wzrost poziomu enzymów wątrobowych – patrz tabela poniżej.

Tab. 37. Bezpieczeństwo stosowania bozentanu u dzieci z PAH w badaniu Ivy 2010/Rosenzweig 2005.

Punkt końcowy	sierpień 2003, N=86, n (%)	sierpień 2006, N=86, n (%)
obrzęk obwodowy	7 (8)	8 (9)
hipotensja systemowa	3 (3)	4 (5)
wzrost enzymów wątrobowych (2-3-krotność GGN)	7 (8)	bd*
wzrost enzymów wątrobowych (3-5-krotność GGN)	1 (1)	3 (3)
wzrost enzymów wątrobowych (5-8-krotność GGN)	2 (2)	3 (3)

GGN – górna granica normy.

* u 1 pacjenta raportowano wzrost enzymów wątrobowych wynoszący 2-3-krotność górnej granicy normy prowadzący do przerwania leczenia.

Wyniki badania wskazują, że bozentan jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu dzieci z PAH.

7.2.6 Beghetti 2008

W badaniu Beghetti 2008 oceniono bezpieczeństwo stosowania bozentanu po wprowadzeniu do obrotu u 146 dzieci nieleczonych uprzednio bozentanem w wieku 2-11 lat pochodzących z 13 krajów europejskich w oparciu o dane zawarte w bazie Tracleer PMS. U niemal połowy pacjentów (45,2%) zdiagnozowano PAH w przebiegu wrodzonych wad serca, natomiast u 40,4% pacjentów - IPAH. U większości chorych stwierdzono II lub III klasę czynnościową wg NYHA. 30,8% pacjentów stosowało terapię skojarzoną z prostanoidami i/lub sildenafilem. Mediana czasu leczenia bozentanem wyniosła 29,1 tyg., w tym 76,7% pacjentów otrzymywało bozentan przez ≥ 12 tygodni, 57,5% pacjentów - przez ≥ 24 tyg, 25,3% pacjentów - przez ≥ 1 rok. W tabeli poniżej przedstawiono sygnały bezpieczeństwa raportowane u dzieci z PAH po wprowadzeniu bozentanu do obrotu.

Tab. 38. Potencjalne sygnały bezpieczeństwa u dzieci w wieku 2-11 lat w porównaniu do młodzieży i dorosłych w wieku ≥ 12 lat z PAH stosujących bozentan.

Punkt końcowy	2-11 lat, N=146	≥ 12 lat, N=4443
≥ 1 sygnał bezpieczeństwa*	30,8%	33,1%
zgony	7,5%	9,0%
potrzeba transplantacji/septostomii przedsionkowej	0,7%	1,0%
hospitalizacja	4,8%	4,0%
potrzeba prostacyklin podawanych dożylnie (lub ekwiwalentu)	1,4%	2,1%
nieprawidłowy poziom AspAT lub AlAT	2,7%	7,8%
inne nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	1,4%	2,5%
ADR niewymienione w ChPL	4,8%	1,2%
inne zdarzenia niepożądane	7,5%	6,0%
przerwanie leczenia	14,4%	28,1%

ADR – niepożądane działanie leku (ang. *adverse drug reaction*); AlAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa.

* u 1 pacjenta mógł wystąpić > 1 potencjalny sygnał bezpieczeństwa.

W badaniu nie wykryto żadnych niespodziewanych sygnałów bezpieczeństwa, w tym również dotyczących wątroby, związanych z przyjmowaniem bozentanu przez dzieci z PAH – lek był dobrze tolerowany. Profil bezpieczeństwa u dzieci był porównywalny z obserwowanym u dorosłych, ponadto charakteryzował się mniejszą częstością występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych. Co więcej, częstość przerwania leczenia była niższa w grupie dzieci w porównaniu do grupy młodzieży i dorosłych.

7.2.7 Van Loon 2007

Badanie przeprowadzono w kohorcie 20 dorosłych i 10 dzieci z PAH w przebiegu przecieku systemowo-płucnego leczonych za pomocą bozentanu w 2 duńskich ośrodkach. Wszystkie dzieci miały III lub IV klasę czynnościową wg WHO. Dawkowanie bozentanu u dzieci było zależne od masy ciała: 31,25 mg (10-20 kg), 62,5 mg (20-40 kg), 125 mg (>40 kg) dwa razy na dobę (przez pierwsze 4 tyg.: 1xd). Mediana czasu trwania leczenia bozentanem w grupie dzieci wyniosła 2,4 lat.

Po 4 miesiącach obserwacji wykazano znaczną poprawę stanu klinicznego i wydolności wysiłkowej mierzonych za pomocą WHO-FC i 6MWT u dzieci z PAH w przebiegu przecieku systemowo-płucnego leczonych za pomocą bozentanu, które utrzymywały do odpowiednio 1,5 roku i 1 roku. Długotrwała obserwacja (2,7 lat) wskazuje na postępujący spadek korzyści związanych ze stosowaniem bozentanu u dzieci. 1- i 2-letnie utrzymywanie się korzystnego efektu bozentanu obserwowano u 80% dzieci.

U 1 pacjenta po 1,3 lat leczenia wymagane było dodatkowe zastosowanie sildenafilu. W badaniu raportowano 3 zgony dzieci: po 2 tyg., 8,4 mies. oraz 3,1 lat (w tym u 1 pacjenta

po 9 miesiącach stosowania dodatkowo sildenafilu). Wszystkie dzieci tolerowały bozentan – nie raportowano przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Saturacja, tętno, ciśnienie krwi i poziom hematokrytu nie uległy zmianie w czasie trwania badania.

7.2.8 Maiya 2006

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Maiya 2006 dzieci z IPAH (n=20) w wieku 8,03 lat lub APAH (n=20) w wieku 8,3 lat leczono za pomocą bozentanu w *UK Service for Pulmonary Hypertension for Children*. Większość chorych (n=39) została zakwalifikowana do klasy III lub IV wg WHO, jedynie u 1 pacjenta z IPAH stwierdzono klasę II wg WHO. U 25 pacjentów bozentan zastosowano jako lek I rzutu, w pozostałych przypadkach stosowano leczenie towarzyszące, w tym u 9 pacjentów – epoprostenol dożylnie. Mediana czasu leczenia wynosiła 12,7 miesięcy.

W momencie rozpoczęcia terapii bozentanem 7 pacjentów z IPAH stosowało epoprostenol oraz 2 pacjentów - sildenafil. Dodanie bozentanu spowodowało poprawę stanu klinicznego u wszystkich chorych, a nawet przerwanie podawania epoprostenolu u 1 pacjenta. Spośród 11 pacjentów stosujących bozentan w monoterapii, 5 wymagało dodatkowego leczenia epoprostenolem (wszyscy w wieku ≤ 5 lat). U 8 pacjentów z IPAH zaobserwowano obniżenie klasy czynnościowej wg WHO o 1 stopień, u 1 chorego – zwiększenie, u 11 pacjentów WHO-FC pozostało bez zmian. Test 6MWT przeprowadzono u 10 starszych dzieci – nastąpiła poprawa o 68 m [95% CI: 25; 161], tj. o 57%, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Jedynie u 5/10 pacjentów poprawa wydolności fizycznej była istotna statystycznie (176,8 m). Nie obserwowano istotnego zwiększenia masy ciała po zastosowaniu terapii bozentanem. 1 Pacjent zmarł nagle po 3 miesiącach leczenia bozentanem w monoterapii.

W momencie rozpoczęcia terapii bozentanem 2 pacjentów z APAH stosowało epoprostenol oraz 4 pacjentów - sildenafil. Dodanie bozentanu spowodowało poprawę stanu klinicznego u wszystkich chorych, a nawet przerwanie podawania epoprostenolu u 1 pacjenta. Spośród 14 pacjentów stosujących bozentan w monoterapii, tylko 1 wymagał dodatkowego leczenia epoprostenolem (pacjent z HIV). U dzieci z APAH obserwowano istotną statystycznie poprawę WHO-FC (u 11 dzieci poprawa, pozostali bez zmian; $p=0,001$). Średnia poprawa wyniku 6MWT przeprowadzonego u 11 starszych dzieci wyniosła 128,2 m (20-300 m), tj. o 80% ($p=0,002$). Wzrost masy ciała nastąpił u wszystkich pacjentów z wyjątkiem 1 chorego o średnio 14,25%.

Lek był dobrze tolerowany przez wszystkich pacjentów, jedynie u 1 chorego zaobserwowano nieznaczny wzrost AspAT (poniżej 2-krotności górnej normy).

W badaniu wykazano, że stosowanie bozentanu u dzieci z IPAH przyczyniło się do stabilizacji ich stanu klinicznego, jednak 60% wymagało dodatkowej terapii w postaci epoprostenolu podawanego dożylnie. Z kolei u chorych z APAH bozentan spowodował znaczną poprawę stanu klinicznego.

7.2.9 Dyer 2006

Celem badania Dyer 2006 było wykazanie użyteczności wskaźnika pracy serca (ang. *myocardial performance index*, MPI) w ocenie odpowiedzi na leczenie u chorych z IPAH. W badaniu udział wzięło 12 dzieci z IPAH w wieku 9,6 lat w grupie interwencji oraz 12 dzieci zdrowych w grupie kontrolnej. Mediana okresu obserwacji wyniosła 9 miesięcy. Odpowiedź na leczenie bozentanem, definiowaną jako > 20% redukcja mPAP, raportowano u 4 pacjentów.

7.3 Syldenafil/bozentan

7.3.1 Haworth 2009

Po upływie pierwszych 5 lat istnienia rejestru *UK Pulmonary Hypertension Service for Children* (mediana obserwacji: 1,79 lat, zakres: 1 miesiąc - 5 lat) retrospektywnie analizowano dane 216 dzieci z IPAH (N=60) oraz APAH (n=156), spośród których 12 pacjentów z IPAH przyjmowało bozentan w dawce 32,5-125 mg 2xd w zależności od masy ciała, 7 pacjentów z IPAH przyjmowało sildenafil w dawce 0,5-1,5 mg/kg (zbyt mała grupa chorych poniżej 10 osób niespełniająca kryteriów włączenia do przeglądu), ponadto łącznie 111 pacjentów z APAH stosowało bozentan, sildenafil lub epoprostenol. Średnia wieku wszystkich dzieci z IPAH wyniosła 7,37 lat, natomiast APAH – 7,89 lat.

W oparciu o metodę Kaplana-Meiera średnie przeżycie dzieci z IPAH leczonych za pomocą bozentanu w monoterapii oszacowano na 3,9 lat (SE=0,67).

Średnie przeżycie dzieci z APAH stosujących sildenafil w monoterapii wyniosło 2,21 lat (SE=0,5), w grupie 10 pacjentów raportowano 2 zgony.

8 Ograniczenia

Niniejszą analizę przeprowadzono w oparciu o doniesienia z niskiego poziomu wiarygodności. W procesie wyszukiwania i selekcji badań zidentyfikowano jedynie 1 badanie RCT oceniające sildenafil w analizowanej populacji chorych spełniające kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego. Dla bozentanu dostępne były co najwyżej badania prospektywne bez grupy kontrolnej, obserwacje retrospektywne i wyniki analiz rejestrów chorych. Ponadto, w celu uzupełnienia wyników badań włączonych do przeglądu, a zwłaszcza wyników faz przedłużonych obserwacji (odpowiednio STARTS-2 i FUTURE-2), włączono 4 abstrakty konferencyjne.

Ze względu na brak możliwości ilościowego porównania sildenafilu i bozentanu w oparciu o badania włączone do przeglądu, przeprowadzono jakościowe porównanie pośrednie analizowanych opcji terapeutycznych.

Zidentyfikowano wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami pod względem charakterystyki populacji (wiek, postać PAH, klasa czynnościowa wg WHO, wyjściowe parametry hemodynamiczne), dawkowania leków, jednoczesnego stosowania innych leków, w tym prostanoidów podawanych dożylnie, czasu trwania leczenia/obserwacji czy ocenianych punktów końcowych. Ponadto, schematy dawkowania sildenafilu i bozentanu w większości badań, w tym również w badaniu RCT dla sildenafilu, są niezgodne z ChPL oraz zapisami programu lekowego.

Ograniczenie analizy stanowi duża dysproporcja liczby badań (pacjentów) z udziałem sildenafilu oraz bozentanu włączonych do przeglądu, a także mała liczebność grup w poszczególnych badaniach. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa sildenafilu włączono 205 chorych (3 badania), z czego 174 wzięło udział w randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym STARTS-1. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa bozentanu włączono ok. 500 chorych (10 badań).

W jedynym randomizowanym badaniu STARTS-1 uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja mITT, ang. *modified intention-to-treat*). Ponadto, w dostępnych publikacjach z badania STARTS-1 nie przedstawiono formalnej hipotezy klinicznej. Domyślnie przyjęto, że jest to badanie *superiority*, ponieważ grupę kontrolną stanowiło placebo.

Mając na uwadze zidentyfikowane ograniczenia i możliwość przeprowadzenia wyłącznie jakościowego przeglądu systematycznego, wnioski dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa sildenafilu i bozentanu w analizowanej populacji chorych są bardzo ograniczone.

9 Dyskusja

03 stycznia 2014 r. wykonano przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień, a także strony internetowej producenta leku (www.pfizer.com). Poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności, spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. W ramach przeglądu zidentyfikowano 1 opublikowane badanie RCT dla syldenafilem oraz 3 opracowania wtórne spełniające kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego, w związku z czym do analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa włączono również doniesienia z niższego poziomu wiarygodności. W celu uzupełnienia wyników badań, a zwłaszcza wyników faz przedłużonych (STARTS-2 i FUTURE-2) włączono również 4 abstrakty konferencyjne. Jakość badania RCT włączonego do części głównej przeglądu (STARTS-1) oceniano przy pomocy skali Jadad. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Brak możliwości przeprowadzenia ilościowego porównania pomiędzy syldenafilem i bozentanem w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym w oparciu o kontrolowane badania kliniczne zidentyfikowane w I etapie wyszukiwania spowodowało włączenie do niniejszego przeglądu systematycznego również dowodów z niższego poziomu wiarygodności (II etap wyszukiwania) i wykonanie jakościowego przeglądu analizowanych opcji terapeutycznych.

Do części głównej niniejszego przeglądu systematycznego włączono 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne fazy III przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania różnych dawek syldenafilem z placebo u dzieci w wieku 1-17 lat z IPA/HPAH lub APAH (STARTS-1).

Siła dowodów płynących z jedyne randomizowanego badania włączonego do niniejszej analizy jest wysoka (5 punktów wg skali Jadad) - badanie otrzymało maksymalną liczbę punktów. W dostępnych publikacjach dostępne były opisy dotyczące zastosowanych metod randomizacji, jak również zaślepienia badania i utraty pacjentów z badania. Zastosowane metody randomizacji i zaślepienia oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za prawidłowe i wystarczające.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa syldenafilem włączono 205 chorych (3 badania), z czego 174 wzięło udział w randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym STARTS-1. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa bozentanu włączono ok. 500 chorych (10 badań). Pomimo dużej dysproporcji w liczbie badań (pacjentów) z udziałem syldenafilem oraz bozentanu włączonych do przeglądu, różnice wyrównuje w pewnym stopniu ich jakość - dla syldenafilem dostępne jest wysokiej jakości badanie RCT, natomiast dla bozentanu zidentyfikowano wyłącznie badania z niższego poziomu wiarygodności, w tym w większości niekontrolowane.

Małą liczebność grup w poszczególnych badaniach można uzasadnić uwzględniając specyfikę schorzenia i częstość jego występowania. Mając na uwadze fakt, że tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą ultraradką, a badaną populację stanowią dzieci, można stwierdzić, że analizie poddano stosunkowo liczne populacje chorych.

W badaniu STARTS-1 wykazano skuteczność sildenafilu zależną od dawki w zakresie szczytowego pochłaniania tlenu, redukcji średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, średniego współczynnika naczyniowego oporu płucnego i wskaźnika sercowego oraz obniżenia klasy czynnościowej wg WHO, gdzie najlepsze wyniki uzyskano w grupie chorych przyjmujących dawkę średnią lub wysoką, podczas gdy dawki niskie nie powodowały istotnych zmian. Co więcej, u większości chorych w badaniu Humpl 2005 sildenafil charakteryzował się wysoką skutecznością w zakresie poprawy wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą testu 6-minutowego marszu, jak również obniżania klasy czynnościowej wg WHO. Skuteczność i bezpieczeństwo sildenafilu w obniżaniu nadciśnienia płucnego wykazano również u dzieci przyjmujących lek bezpośrednio po operacji lub przeszczepie serca.^{37,38,39,40,41}

W sierpniu 2011 roku na podstawie danych z trwającego badania STARTS-2 Pfizer zdecydował powiadomić odpowiednie władze w USA, Europie, Australii, Japonii i innych krajach gdzie było prowadzone badanie, że stosowanie wyższych dawek może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności i nakazał przeniesienie pacjentów w tym badaniu do grupy z normalnym dawkowaniem.

W październiku 2011 roku Pfizer wprowadził zmiany do Charakterystyki Produktu Leczniczego w Europie mówiące o tym, że przekraczanie dawek zalecanych w ChPL może wiązać się z ryzykiem wyższej śmiertelności pacjentów w populacji dziecięcej. Działania Pfizera było spowodowane faktem, że w USA w populacji dorosłych stosowanie Revatio w dawkach przekraczających wielokrotnie dawki z ChPL jest powszechnie akceptowaną praktyką. Wiązało się to z przeprowadzonymi badaniami na populacji dorosłych (SUPER-1⁴² i SUPER-2⁴³), które wykazały bezpieczeństwo stosowania u dorosłych dawek wielokrotnie przekraczających dawki zalecane. Jednocześnie w tych badaniach wykazano korzyści ze stosowania dużych dawek. Spowodowało to, że w USA Płatnik (firmy ubezpieczeniowe) powszechnie akceptował terapię wysokimi dawkami Revatio, jako farmakoekonomicznie uzasadnioną. W związku z tym faktem *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) zaczęło się obawiać przeniesienia takiej praktyki na populację dziecięcą.

W sierpniu 2012 roku FDA w odniesieniu do danych dotyczących pacjentów pediatrycznych w badaniu STARTS-2 wydało oświadczenie dotyczące stosowania Revatio w tej populacji. FDA poinformowało, że na podstawie danych z badania stosowanie wyższych dawek może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Oświadczenie to niektórzy pracownicy służby zdrowia w USA mogli interpretować jako przeciwwskazanie do stosowania Revatio u pacjentów pediatrycznych. Ponieważ

ostrzeżenie nie miało sugerować, że Revatio nie należy stosować u dzieci, FDA postanowiło wyjaśnić stanowisko.

31 marca 2014 FDA zamieściło nowe oświadczenie dotyczące stosowania Revatio w populacji dziecięcej. Stanowisko FDA cofnęło rekomendację nie stosować u dzieci, ale przeniósło ciężar odpowiedzialności na pracowników służby zdrowia i to oni podejmując decyzję muszą rozważyć, czy korzyści z leczenia lekiem przewyższają potencjalne ryzyko dla każdego pacjenta.

Podobnie Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) 20 września 2011 r. opublikował list od Pfizer Polska Sp. z o.o. przedstawiający ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu Revatio® uwzględniające zwiększone ryzyko śmiertelności związane ze stosowaniem większych niż zalecane dawek produktu leczniczego Revatio® (cytrynian sildenafilu) u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Treść informacji zawartych w liście została uzgodniona z Europejską Agencją ds. Leków oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

W związku ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności podczas stosowania większych niż zalecane dawek sildenafilu (Revatio®) u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym, Charakterystyka Produktu Leczniczego została zaktualizowana o nowe ostrzeżenia dotyczące niestosowania w analizowanym wskazaniu większych dawek sildenafilu (Revatio®) niż dawki zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. u pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg - 10 mg trzy razy na dobę, a dla pacjentów o masie ciała > 20 kg - 20 mg trzy razy na dobę. Podkreślono, że nie należy stosować większych dawek produktu leczniczego Revatio® niż zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Podsumowując, komunikat FDA o zwiększonej śmiertelności podczas leczenia za pomocą sildenafilu w wysokich dawkach nie znajduje zastosowania w przypadku stosowania leku w dawkach zgodnych z ChPL.

W celu oceny biorównoważności 2 ml nowej doustnej postaci sildenafilu, tj. proszku do sporządzania zawiesiny doustnej 10 mg/ml oraz 1 tabletki 20 mg lub 2 tabletek 10 mg przeprowadzono pilotażowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne typu *cross-over* z udziałem 42 zdrowych dorosłych ochotników, którzy otrzymali wszystkie 3 prezentacje leku doustnie w pojedynczej dawce 20 mg. W oparciu o statystyczną analizę wyników parametrów farmakokinetycznych (C_{max} , AUC_{last} oraz AUC_{inf}) uzyskanych z pobranych próbek krwi wykazano, że 2 ml zawiesiny doustnej 10 mg/ml, stanowi bioekwiwalent dla tabletki 20 mg lub 2 tabletek 10 mg. Ponadto, wszystkie prezentacje leku były dobrze tolerowane przez uczestników badania.^{27,28}

Podczas terapii bozentanem u większości chorych obserwowano obniżenie klasy czynnościowej wg WHO oraz poprawę wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą testu 6-minutowego marszu. Pomimo braku zmian w wynikach kwestionariusza SF-10 pomiędzy wartościami wyjściowymi a wynikami uzyskanymi po 12 tygodniach leczenia, wyniki kwestionariusza *Global Clinical Impression* ocenionego przez opiekuna i lekarza

dziecka wskazują na poprawę stanu chorego po zastosowaniu bozentanu. Największe zmiany parametrów hemodynamicznych raportowano w przypadku średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz średniego współczynnika naczyniowego oporu płucnego, które nie zależały od jednoczesnego podawania lub niepodawania epoprostenolu.

Najlepsze wyniki skuteczności bozentanu uzyskiwano po krótkim okresie obserwacji. Długotrwała obserwacja wskazywała na postępujący spadek korzyści związanych ze stosowaniem bozentanu u dzieci w badaniu van Loon 2007. Poparcie dla powyższego stwierdzenia stanowią wyniki badania FUTURE-1, gdzie większą poprawę obserwowano u chorych nieleczonych bozentanem przed rozpoczęciem badania w porównaniu do chorych leczonych uprzednio tym lekiem. Ponadto, objawy pogorszenia stanu chorego występowały głównie u chorych leczonych wcześniej bozentanem.

Oba preparaty charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa. W grupach przyjmujących sildenafil najczęściej raportowano ból głowy, infekcje oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jednak były to zazwyczaj zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i nie powodowały przerwania leczenia. W przypadku bozentanu, oprócz infekcji i zaburzeń żołądkowo-jelitowych, często obserwowano hipotensję systemową oraz obrzęk, jak również wzrost poziomu enzymów wątrobowych. Raportowane w badaniach zgony i przyczyny przerwania leczenia najczęściej nie były związane z przyjmowanym leczeniem.

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania bozentanu (Tracleer®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym wydanych przez *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, *European Medicines Agency (EMA)* lub Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Warto jednak zauważyć, że dostęp do bozentanu (Tracleer®) w USA jest ograniczony z powodu wysokiego ryzyka hepatotoksyczności i teratogenności. Lek dostępny jest w ramach *Tracleer Access Program (T.A.P.)*, który jest elementem *Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)*.

Sildenafil w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym rekomendowany jest przez *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* oraz *Haute Autorité de Santé (HAS)*. Z kolei w rekomendacjach refundacyjnych wydanych przez AOTM, HAS, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – rekomendacje pozytywne, SMC (rekomendacja pozytywna i negatywna) oraz AWMSG (rekomendacja negatywna) dotyczących bozentanu nie określono wieku pacjentów (negatywne rekomendacje SMC i AWMSG wynikały z braku złożenia przez podmiot odpowiedzialny dokumentów).

Ze względu na ograniczenia dowodów naukowych, w tym brak wysokiej jakości badania z grupą kontrolną dla bozentanu, nie jest możliwe wiarygodne odniesienie się i porównanie z sildenafiliem. Stąd, na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej

tolerowanej. W oparciu o miejsce leku w wytycznych klinicznych sildenafil może być uznany za porównywalną opcję terapeutyczną w stosunku do bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania. Należy podkreślić, że w kontekście dowodów naukowych, wiarygodne, tj. w oparciu o badania randomizowane, odniesienie się do skuteczności eksperymentalnej jest możliwe wyłącznie dla sildenafilu.

10 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Na podstawie 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego STARTS-1 (sildenafil) i długoterminowego, randomizowanego przedłużenia tego badania (STARTS-2), 3 opracowań wtórnych oraz dodatkowych doniesień naukowych z niższego poziomu wiarygodności (11 badań) przeprowadzono jakościowe porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sildenafilu i bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

SKUTECZNOŚĆ:

Sildenafil

1. STARTS-1 (badanie RCT, N=234, 16 tygodni obserwacji, stosowanie sildenafilu w dawce małej (SIL-LD, N=42): 10 mg/3xd (>20 kg), średniej (SIL-MD, N=55): 10 mg/3xd [8-20 kg], 20 mg/3xd [>20-45 kg], 40 mg/3xd [>45 kg], dużej (SIL-HD, N=77): 20 mg/3xd [8-20 kg], 40 mg/3xd [>20-45 kg], 80 mg/3xd [>45 kg]) lub placebo (N=60):

- w grupie chorych przyjmujących średnią dawkę sildenafilu wykazano istotny statystycznie wzrost skorygowanego względem placebo szczytowego pochłaniania tlenu (PVo₂) od wartości wyjściowej do końca leczenia (o 11,3% ± 4,8 [95% CI: 1,7; 20,9], p<0,05); dla pozostałych dawek wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej;
- średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) uległo istotnej statystycznie redukcji w grupie sildenafilu w wysokiej dawce (-7,3 mmHg ± 2,6 [95% CI: -12,4; -2,1], p=0,006); w pozostałych grupach wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej;
- średni współczynnik naczyniowego oporu płucnego (mPVRI) uległ istotnej statystycznie redukcji w grupie sildenafilu w średniej, wysokiej oraz połączonej dawce (stosunek sildenafilu do placebo odpowiednio: 0,819 [95% CI: 0,684; 0,981], p=0,031; 0,727 [95% CI: 0,612; 0,863], p<0,001 oraz 0,836 [95% CI: 0,720; 0,971], p=0,019);
- we wszystkich trzech grupach stosujących sildenafil odnotowano poprawę w zakresie wskaźnika sercowego (CI) w porównaniu z placebo, jednak tylko dla dawki średniej wynik osiągnął poziom istotności statystycznej (stosunek sildenafilu do placebo: 1,148 [95% CI: 1,026; 1,286], p=0,017);
- średnie ciśnienie w prawym przedsionku (mRAP) oraz czas trwania ćwiczeń nie uległy istotnym statystycznie zmianom;
- u uczestników badania stosujących wysoką dawkę sildenafilu wykazano znaczącą poprawę w zakresie klasy czynnościowej w porównaniu z placebo (OR=4,5 [95% CI: 1,6; 13,1]).

2. STARTS-2 (długoterminowe, randomizowane przedłużenie badania STARTS-1; ≥ 3 lata obserwacji):

- wskaźnik przeżycia po 3 latach obserwacji w populacji ogólnej wyniósł 92%, 92% i 88% w grupie przyjmującej odpowiednio niską, średnią i wysoką dawkę sildenafilu;
- częstość zgonów w grupie pacjentów przyjmujących sildenafil w wysokich dawkach była istotnie statystycznie większa w porównaniu do grup leczonych sildenafiliem w małych dawkach (HR=2,99 [95% CI: 1,08; 8,28], $p < 0,05$ i 3,50 [95% CI: 1,29; 9,51], $p < 0,05$ od rozpoczęcia odpowiednio badania STARTS-1 i terapii sildenafiliem).

3. Humpl 2005 (niekontrolowane badanie pilotażowe, 12 miesięcy obserwacji):

- wynik testu 6-minutowego marszu (6MWT) istotnie statystycznie wzrósł z 278 m przed rozpoczęciem leczenia do 443 m po 6 miesiącach ($p=0,02$) oraz 432 m po 12 miesiącach ($p=0,005$) stosowania sildenafilu;
- średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) uległo istotnej statystycznie redukcji z 60 do 50 mmHg ($p=0,014$), w tym skurczowe mPAP - z 86 do 70 mmHg ($p=0,014$) i rozkurczowe mPAP - z 46 do 30 mmHg ($p=0,022$), natomiast średnie mPVRI - z 15 do 12 $U \times m^2$ ($p=0,024$);
- zmiany pozostałych parametrów hemodynamicznych nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Bozentan

1. FUTURE-1 (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, N=36, 12 tygodni leczenia + 4 tygodnie obserwacji):

- obserwowano obniżenie klasy czynnościowej wg WHO z klasy II do I u 2/23 chorych oraz z klasy III do II u 3/12 chorych; u 1/23 pacjenta obserwowano pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO z II do III;
- rodzice określili stan dziecka jako lepszy lub znacznie lepszy u 18 (53%) dzieci zgodnie z kwestionariuszem *Global Clinical Impression* (GCI) oraz gorszy lub znacznie gorszy u 1 (3%) dziecka w porównaniu do wartości wyjściowej, natomiast brak zmian obserwowano u 15/34 (44%) dzieci;
- lekarze ocenili stan 6 dzieci jako lepszy lub znacznie lepszy oraz 2 dzieci - jako gorszy lub znacznie gorszy w porównaniu do wartości wyjściowej zgodnie z kwestionariuszem GCI;
- nie wykazano zmian w wynikach kwestionariusza SF-10 *Physical Summary and Psychological Summary* pomiędzy wartościami wyjściowymi a wynikami uzyskanymi po 12 tygodniach leczenia.

2. FUTURE-2 (faza przedłużonej obserwacji badania FUTURE-1, mediana obserwacji: 25 miesięcy):

- przeżycie po 12 i 24 miesiącach obserwacji oszacowano na 91%;
- wykazano, że po 2 i 4 latach u odpowiednio 78,9% [95% CI: 60,7; 89,3] i 73,6% [95% CI: 53,1; 86,2] pacjentów nie wystąpiło pogorszenie PAH, definiowane jako zgon, transplantacja lub hospitalizacja z powodu pogorszenia PAH.

3. BREATHE-3 (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej; N=19; 12 tygodni obserwacji):

- wykazano istotną statystycznie redukcję mPAP o 8 mmHg (z 60 do 52 mmHg, $p < 0,05$), mPVRI – o 300 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ (z 1209 do 910 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$, $p < 0,05$), mSVRI – o 426 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ (z 1674 do 1248 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$, $p < 0,05$) od wartości wyjściowych do końca leczenia;
- średnie zwiększenie wskaźnika sercowego w stosunku do wartości początkowych nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej i wynosiło 0,5 l/min/m² (z 4,0 do 4,5 l/min/m², $p \geq 0,05$);
- klasa czynnościowa wg WHO uległa poprawie z II do I u 2/15 pacjentów oraz z III do II u 3/4 pacjentów lub pozostała bez zmian (II u 12/15 pacjentów lub III u 1/4 pacjentów), w badaniu raportowano tylko 1 przypadek pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO z II do III;
- nie obserwowano istotnych statystycznie zmian w odniesieniu do wydolności wysiłkowej mierzonej u pacjentów w wieku ≥ 8 lat ($n=12$) za pomocą PVo₂ (średnia zmiana równa 53 ml/min) oraz 6MWT (492 m na początku i końcu badania).

4. Pozostałe dowody naukowe - u większości chorych raportowano:

- redukcję klasy czynnościowej wg WHO;
- poprawę wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą 6MWT;
- znaczne obniżenie mPAP i mPVRI;
- poprawę ogólnego stanu chorego.

BEZPIECZEŃSTWO:

Sildenafil

1. STARTS-1 (badanie RCT, N=234, 16 tygodni obserwacji, stosowanie sildenafilu w dawce małej (N=42): 10 mg/3xd (>20 kg), średniej (N=55): 10 mg/3xd [8-20 kg], 20 mg/3xd [>20 -45 kg], 40 mg/3xd [>45 kg], dużej (N=77): 20 mg/3xd [8-20 kg], 40 mg/3xd [>20 -45 kg], 80 mg/3xd [>45 kg]) lub placebo (N=60):

- nie raportowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu;
- raportowano 2 zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- łącznie raportowano 11 ciężkich ZN, z czego jedynie 2 były związane z leczeniem za pomocą sildenafilu w grupie wysokiej dawki (stridor oraz arytmia komorowa);

- najczęściej występowały ból głowy, gorączka, infekcje górnych dróg oddechowych, wymioty i biegunka;
- większość raportowanych zdarzeń niepożądanych występowało w łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

2. STARTS-2 (długoterminowe, randomizowane przedłużenie badania STARTS-1; ≥ 3 lata obserwacji):

- ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 40% pacjentów (n=94), najczęściej infekcje (n=47, w tym zapalenie płuc (n=15) i URTI (n=7)), zaburzenia oddechowe (n=29, w tym pogorszenie PH (n=10) i pogorszenie PAH (n=7)), zaburzenia sercowe (n=26, w tym niewydolność serca (n=11)).
- 8 ciężkich zdarzeń niepożądanych uznano za związane z przyjmowanym leczeniem (po 1 zdarzeniu: niska dawka - zapalenie jelit i spadek masy ciała; średnia dawka - zapalenie żołądka i jelit, drgawki; wysoka dawka - nadwrażliwość i stridor, hipoksja, arytmia komorowa, krwawienie z nosa).

3. Humpl 2005 (niekontrolowane badanie pilotażowe, 12 miesięcy obserwacji):

- u 2 pacjentów wystąpiła duża utrata krwi podczas pierwszej miesiączki (zastosowano terapię progesteronami), a u kolejnych 2 pacjentów - krwawienia z nosa (ustąpiły samoistnie);
- nie raportowano zgonów oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

Bozentan

1. FUTURE-1 (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, N=36, 12 tygodni leczenia + 4 tygodnie obserwacji):

- nie raportowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia;
- u 4 pacjentów (11,1%) wystąpiło łącznie 8 ciężkich zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji;
- co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 22 pacjentów (61%), z czego najczęstsze były: ból brzucha (n=4, 11,1%), wymioty (n=3, 8,3%), ból w nadbrzuszu, agresja, astenia, zapalenie oskrzeli, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, zaczerwienienie, bóle głowy, uczucie zatkanego nosa, ból kończyn, nadciśnienie płucne, zapalenie migdałków, zakażenia wirusowe (każde zdarzenie: n=2, 5,6%);
- najczęściej jako grupa występowały infekcje (n=9) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n=12).

2. FUTURE-2 (faza przedłużonej obserwacji badania FUTURE-1, mediana obserwacji: 25 miesięcy):

- \geq TEAEs raportowano u 32 (88,9%) pacjentów;

- \geq TEAEs związane z leczeniem bozentanem raportowano u 15 (41,7%) pacjentów;
- 9 TEAEs prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia raportowano u 6 (16,7%) pacjentów (z powodu pogorszenia PAH u 5 pacjentów i autoimmunologicznego zapalenia wątroby u 1 pacjenta);
- 51 ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano u 18 (50%) pacjentów;
- raportowano 6 zgonów niezwiązanych z przyjmowanym leczeniem;
- wzrost poziomu aminotransferaz ponad 3-krotność górnej granicy normy raportowano u 1 pacjenta.

3. BREATHE-3 (badanie prospektywne bez grupy kontrolnej; N=19; 12 tygodni obserwacji):

- najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaczerwienienie (4/19, 21%), obrzęk (3/19, 16%) i ból głowy (3/19, 16%);
- ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 2 pacjentów: zawroty głowy, nadciśnienie, tachykardia i drżenie (n=1) oraz wzrost poziomu AlAT (n=1);
- wzrost poziomu AspAT i AlAT obserwowano łącznie u 3/19 (16%) pacjentów, w tym u 1 pacjenta raportowano przerwanie leczenia bozentanem z powodu wzrostu AlAT;
- nie raportowano zgonów związanych z przyjmowanym leczeniem oraz innych nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych.

4. Pozostałe dowody naukowe:

- najczęściej raportowano wzrost poziomu enzymów wątrobowych, obrzęk oraz hipotensję systemową.

11 Wnioski

Na podstawie 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (sildenafil), 3 opracowań wtórnych oraz dodatkowych doniesień naukowych z niższego poziomu wiarygodności przeprowadzono jakościowe porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sildenafilu i bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

U większości badanych chorych sildenafil charakteryzował się wysoką skutecznością w zakresie obniżania klasy czynnościowej wg WHO oraz poprawy wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą współczynnika pochłaniania tlenu i testu 6-minutowego marszu. Zmiana parametrów hemodynamicznych była zależna od dawki sildenafilu – największe efekty otrzymano w przypadku średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, średniego współczynnika naczyniowego oporu płucnego oraz wskaźnika sercowego podczas stosowania średniej i wysokiej dawki, natomiast dawki niskie nie powodowały istotnych zmian. Komunikat *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) o zwiększonej śmiertelności podczas leczenia za pomocą sildenafilu w wysokich dawkach nie znajduje zastosowania w przypadku stosowania leku w dawkach zgodnych z ChPL i zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.

Podczas terapii bozentanem u większości chorych obserwowano obniżenie klasy czynnościowej wg WHO oraz poprawę wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą testu 6-minutowego marszu. Pomimo braku zmian w wynikach kwestionariusza SF-10 pomiędzy wartościami wyjściowymi a wynikami uzyskanymi po 12 tygodniach leczenia, wyniki kwestionariusza *Global Clinical Impression* ocenionego przez opiekuna i lekarza dziecka wskazują na poprawę stanu chorego po zastosowaniu bozentanu. Największe zmiany parametrów hemodynamicznych raportowano w przypadku średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz średniego współczynnika naczyniowego oporu płucnego.

Oba preparaty charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa. W grupach przyjmujących sildenafil najczęściej raportowano ból głowy, infekcje oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jednak były to zazwyczaj zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i nie powodowały przerwania leczenia. W przypadku bozentanu, oprócz infekcji i zaburzeń żołądkowo-jelitowych, często obserwowano hipotensję systemową oraz obrzęk, jak również wzrost poziomu enzymów wątrobowych. Raportowane w badaniach zgony i przyczyny przerwania leczenia najczęściej nie były związane z przyjmowanym lekiem.

Ze względu na ograniczenia dowodów naukowych, w tym brak wysokiej jakości badania z grupą kontrolną dla bozentanu, nie jest możliwe wiarygodne odniesienie się i porównanie z sildenafiliem. Stąd, na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. W oparciu o miejsce leku w wytycznych sildenafil może być uznany za porównywalną opcję terapeutyczną w stosunku do bozentanu w leczeniu dzieci i

młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania. Należy podkreślić, że w kontekście dowodów naukowych, wiarygodne (tj. w oparciu o badania randomizowane) odniesienie się do skuteczności eksperymentalnej jest możliwe wyłącznie dla sildenafilu.

12 Aneks

12.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)				

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

12.2 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Tytuł badania
Badania pierwotne - sildenafil		
1	STARTS-1, STARTS-2	<p>Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, Sastry BK, Pulido T, Layton GR, Serdarevic-Pehar M, Wessel DL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. <i>Circulation</i>. 2012 Jan 17;125(2):324-34.</p> <p>Barst RJ, Layton GR, Konourina I, Richardson H, Beghetti M, Ivy DD. STARTS-2: Long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial hypertension. <i>European Heart Journal</i>. 2012;33:979.</p> <p>Cappelleri JC, Hwang LJ, Mardekian J, Mychaskiw MA. Assessment of measurement properties of peak VO₂ in children with pulmonary arterial hypertension. <i>BMC Pulm Med</i>. 2012 Sep 10;12:54.</p> <p>Cappelleri JC, Hwang LJ, Mardekian J, Mychaskiw MA. Response profiles of sildenafil citrate on exercise capacity, hemodynamic function, and health-related quality of life in children with pulmonary arterial hypertension. <i>Value in Health</i>. 2010;13(7):A343.</p>
2	Humpl 2005	<p>Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. <i>Circulation</i>. 2005 Jun 21;111(24):3274-80.</p>
Badania pierwotne - bozentan		
1	FUTURE-1, FUTURE-2	<p>Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, Ivy DD, Jais X, Schulze-Neick I, Galie N, Morganti A, Dingemans J, Kusic-Pajic A, Berger RM. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. <i>Br J Clin Pharmacol</i>. 2009 Dec;68(6):948-55.</p> <p>Dulac Y, Acar P. [Nouvelle formulation pédiatrique du bosentan chez l'enfant avec hypertension artérielle pulmonaire : l'étude pharmacocinétique FUTURE-1]. <i>Archives of Cardiovascular Diseases Supplements</i> 2010;2(2):146-152.</p> <p>Berger RMF, Haworth SG, Bonnet D, Acar P, Fraisse A, Galie N, Ivy D, Jais X, Miera O, Rosenzweig EB, Efficace M, Kusic-Pajic A, Beghetti M. Results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the pediatric Formulation of bosentan in pulmonary arterial hypertension (FUTURE-2). <i>Cardiology in the young</i>. 2013;23: S39.</p> <p>Beghetti M, Berger RMF, Barst RJ, Jais X, Acar P, Fraisse A, Ivy DD, Schulze-Neick I, Bonnet D, Haworth SG. Longer-term survival in paediatric patients with idiopathic or familial pulmonary arterial hypertension (IPAH/FPAH) treated with bosentan: Data from the FUTURE-1 and FUTURE-2 studies. <i>European Heart Journal</i>. 2009;30:900.</p>
2	BREATHE-3	<p>Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, Bingaman D, Nguyen N, Gaitonde M, van Giersbergen PL. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Clin Pharmacol Ther</i>. 2003 Apr;73(4):372-82.</p>
3	Hislop 2011	<p>Hislop AA, Moledina S, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Long-term efficacy of</p>

Nr	Oznaczenie	Tytuł badania
		bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. <i>Eur Respir J</i> . 2011 Jul;38(1):70-7.
4	Ivy 2010	Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarié JC, Brand M, Rosenberg D, Barst RJ. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. <i>Am J Cardiol</i> . 2010 Nov 1;106(9):1332-8.
5	Beghetti 2008	Beghetti M, Hoeper MM, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Segal ES, Humbert M. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. <i>Pediatr Res</i> . 2008 Aug;64(2):200-4.
6	Brun 2007	Brun H, Thaulow E, Fredriksen PM, Holmstrom H. Treatment of patients with Eisenmenger's syndrome with Bosentan. <i>Cardiol Young</i> . 2007 Jun;17(3):288-94.
7	van Loon 2007	van Loon RL, Hoendermis ES, Duffels MG, Vonk-Noordegraaf A, Mulder BJ, Hillege HL, Berger RM. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? <i>Am Heart J</i> . 2007 Oct;154(4):776-82.
8	Maiya 2006	Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. <i>Heart</i> . 2006 May;92(5):664-70.
9	Dyer 2006	Dyer KL, Pauliks LB, Das B, Shandas R, Ivy D, Shaffer EM, Valdes-Cruz LM. Use of myocardial performance index in pediatric patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. <i>J Am Soc Echocardiogr</i> . 2006 Jan;19(1):21-7.
10	Rosenzweig 2005	Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, Abman SH, Morganti A, Nguyen N, Barst RJ. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2005 Aug 16;46(4):697-704.
Badania pierwotne – sildenafil/bosentan		
1	Haworth 2009	Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. <i>Heart</i> . 2009 Feb;95(4):312-7.
Opracowania wtórne		
1	Carter 2010	Carter NJ, Keating GM. Bosentan: in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Paediatr Drugs</i> . 2010;12(1):63-73.
2	Oldfield 2006	Oldfield V, Lyseng-Williamson KA. Bosentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> . 2006;6(3):189-208.
3	Ricachinevsky 2006	Ricachinevsky CP, Amantéa SL. Treatment of pulmonary arterial hypertension. <i>J Pediatr (Rio J)</i> . 2006 Nov;82(5 Suppl):S153-65.

12.3 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Tytuł badania	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne		
1	Ajami GH, Borzoe M, Radvar M, Amoozgar H. Comparison of the effectiveness of oral sildenafil versus oxygen administration as a test for feasibility of operation for patients with secondary pulmonary arterial hypertension. <i>Pediatr Cardiol.</i> 2008 May;29(3):552-5.	pojedyncza dawka sildenafilu, ocena po 45 min od podania leku
2	Apitz C, Reyes JT, Holtby H, Humpl T, Redington AN. Pharmacokinetic and hemodynamic responses to oral sildenafil during invasive testing in children with pulmonary hypertension. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2010 Apr 6;55(14):1456-62.	pojedyncza dawka sildenafilu, ocena po 30 min od podania leku
3	Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. <i>Circulation.</i> 2012 Jan 3;125(1):113-22.	brak osobnych wyników dla sildenafilu lub bozentanu
4	Blatrie C, Bezian E, Desroches MC, Mauriat P, Liautaud T, Corriol O, Singlas E. Sildénafil et hypertension artérielle pulmonaire secondaire en pédiatrie : étude rétrospective chez 31 enfants. <i>J Pharm Clin</i> 2006;25(4):217-23.	sildenafil podawany bezpośrednio po operacji serca przez kilka/kilkanaście dni
5	Brun H, Holmstrøm H, Thaulow E, Damås JK, Yndestad A, Aukrust P, Ueland T. Patients with pulmonary hypertension related to congenital systemic-to-pulmonary shunts are characterized by inflammation involving endothelial cell activation and platelet-mediated inflammation. <i>Congenit Heart Dis.</i> 2009 May-Jun;4(3):153-9.	brak wyników dla ocenianych punktów końcowych
6	Fasnacht MS, Tolsa JF, Beghetti M. Swiss Society for Pulmonary Arterial Hypertension. The Swiss registry for pulmonary arterial hypertension: the paediatric experience. <i>Swiss Med Wkly.</i> 2007 Sep 8;137(35-36):510-3.	brak osobnych wyników dla sildenafilu lub bozentanu
7	Fraisse A, Jais X, Schleich JM, di Filippo S, Maragnès P, Beghetti M, Gressin V, Voisin M, Dauphin C, Clerson P, Godart F, Bonnet D. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. <i>Arch Cardiovasc Dis.</i> 2010 Feb;103(2):66-74.	brak osobnych wyników dla sildenafilu lub bozentanu
8	Molaei A, Mogaddam MYA, Davari PN, Shahmohammadi A, Meraji M. Validity of Sildenafil Test in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease According to Clinical and Echocardiographic Parameters. <i>J Teh Univ Heart Ctr.</i> 2009;4(2):103-108.	pojedyncza dawka sildenafilu, populacja irańska
9	Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. <i>Heart.</i> 2010 Sep;96(17):1401-6.	brak osobnych wyników dla sildenafilu lub bozentanu
10	Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, Cooper SM, Penny DJ, Shekerdeman LS. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2006 Nov 1;174(9):1042-7.	średnia wieku pacjentów poniżej 1 roku życia

Nr	Tytuł badania	Przyczyna odrzucenia
11	Nemoto S, Sasaki T, Ozawa H, Katsumata T, Kishi K, Okumura K, Mori Y, Umegaki O. Oral sildenafil for persistent pulmonary hypertension early after congenital cardiac surgery in children. <i>Eur J Cardiothorac Surg.</i> 2010 Jul;38(1):71-7.	populacja azjatycka, sildenafil podawany bezpośrednio po operacji serca przez kilka/kilkanaście dni
12	Palma G, Giordano R, Russolillo V, Cioffi S, Palumbo S, Mucerino M, Poli V, Vosa C. Sildenafil therapy for pulmonary hypertension before and after pediatric congenital heart surgery. <i>Tex Heart Inst J.</i> 2011;38(3):238-42.	sildenafil podawany przez 1 tydzień przed i 1 tydzień po operacji serca
13	Peiravian F, Amirghofran AA, Borzouee M, Ajami GH, Sabri MR, Kolaee S. Oral sildenafil to control pulmonary hypertension after congenital heart surgery. <i>Asian Cardiovasc Thorac Ann.</i> 2007 Apr;15(2):113-7.	sildenafil podawany po operacji serca przez 24-48 godz.
14	Raja SG, Danton MD, MacArthur KJ, Pollock JC. Effects of escalating doses of sildenafil on hemodynamics and gas exchange in children with pulmonary hypertension and congenital cardiac defects. <i>J Cardiothorac Vasc Anesth.</i> 2007 Apr;21(2):203-7.	sildenafil podawany bezpośrednio po operacji serca przez kilka/kilkanaście dni
15	Roldan T, Deiros L, Romero JA, Gutierrez-Larraya F, Herrero A, Del Cerro M]. Safety and Tolerability of Targeted Therapies for Pulmonary Hypertension in Children. <i>Pediatr Cardiol.</i> 2013 Oct 20. [Epub ahead of print]	mieszana populacja chorych z różnymi postaciami nadciśnienia płucnego
16	Singh RK, Richmond ME, Zuckerman WA, Lee TM, Giblin TB, Rodriguez R, Chen JM, Addonizio LJ. The Use of Oral Sildenafil for Management of Right Ventricular Dysfunction After Pediatric Heart Transplantation. <i>Am J Transplant.</i> 2013 Dec 19. doi: 10.1111/ajt.12552.	populacja dzieci bezpośrednio po transplantacji serca
17	Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. <i>Am Heart J.</i> 2006 Apr;151(4):851.e1-5.	populacja mieszana dzieci i dorosłych
18	Smith G, Reyes JT, Russell JL, Humpl T. Safety of maximal cardiopulmonary exercise testing in pediatric patients with pulmonary hypertension. <i>Chest.</i> 2009 May;135(5):1209-14.	brak osobnych wyników dla sildenafilu lub bozentanu
19	van Loon RL, Roofthoof MT, Delhaas T, van Osch-Gevers M, ten Harkel AD, Strengers JL, Backx A, Hillege HL, Berger RM. Outcome of pediatric patients with pulmonary arterial hypertension in the era of new medical therapies. <i>Am J Cardiol.</i> 2010 Jul 1;106(1):117-24.	brak osobnych wyników dla sildenafilu lub bozentanu
Badania wtórne		
1	Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanore Y. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2008 Jun;67(6):808-14.	populacja dorosłych
2	Becla L, Osinska B, Malotki K. Clinical effectiveness analysis of bosentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil and treprostinil in treatment of pulmonary	populacja dorosłych i noworodków

Nr	Tytuł badania	Przyczyna odrzucenia
	arterial hypertension: a systematic review of randomised controlled trials. Health Technology Assessment Database 2009;4.	
3	Buckley MS, Staib RL, Wicks LM, Feldman JP. Phosphodiesterase-5 inhibitors in management of pulmonary hypertension: safety, tolerability, and efficacy. Drug Healthc Patient Saf. 2010;2:151-61.	populacja dorosłych
4	Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs JS, Pepke-Zaba J, Fry-Smith A, Roberts J, Moore D. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2009 Oct;13(49):1-320.	populacja dorosłych
5	Fung SM, Ferrill MJ. Treatment of pulmonary arterial hypertension with sildenafil. Hosp Pharm. 2004;39:243-253.	brak dostępu do pełnego tekstu
6	He B, Zhang F, Li X, Tang C, Lin G, Du J, Jin H. Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension. Circ J. 2010 Jul;74(7):1458-64.	populacja dorosłych
7	Huddleston AJ, Knoderer CA, Morris JL, Ebenroth ES. Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in pediatric patients. Pediatr Cardiol. 2009 Oct;30(7):871-82.	brak wyszukiwania w bazach danych
8	Kanthapillai Parthipan, Lasserson Toby J, Walters E. Haydn. Phosphodiesterase five inhibitors for pulmonary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2004; Issue 4.	populacja dorosłych
9	Kenyon KW, Nappi JM. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Ann Pharmacother. 2003 Jul-Aug;37(7-8):1055-62.	brak danych dla populacji dziecięcej
10	Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;2:CD004434. Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD004434. Liu C, Chen J. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;(3):CD004434. Liu C, Cheng J. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jan 25;(1):CD004434.	populacja dorosłych
11	Rosenzweig EB, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension: a comprehensive review of pharmacological treatment. Treat Respir Med. 2006;5(2):117-27.	brak wyszukiwania w bazach danych
12	Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. Respir Res. 2010 Jan 29;11:12. doi: 10.1186/1465-9921-11-12.	populacja dorosłych
13	Shafiq N, Reddy S, Pandhi P, Manoj R, Talwar KK, Malhotra S. Sildenafil for pulmonary hypertension: need for evidence generation. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008 Dec;46(12):644-51.	populacja dorosłych

Nr	Tytuł badania	Przyczyna odrzucenia
14	Steele P, Strange G, Włodarczyk J, Dalton B, Stewart S, Gabbay E, Keogh A. Hemodynamics in pulmonary arterial hypertension (PAH): do they explain long-term clinical outcomes with PAH-specific therapy? BMC Cardiovasc Disord. 2010 Feb 22;10:9.	populacja dorosłych
15	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Sildenafil (Revatio) 10mg/ml powder for oral suspension Penarth: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report Advice No. 4012. 2012.	brak cech przeglądu systematycznego
16	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Sildenafil (Revatio®) for the treatment of pulmonary arterial hypertension (WHO functional class II or III) to improve exercise capacity Penarth: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report Advice No. 1010. 2010.	brak cech przeglądu systematycznego
17	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Sildenafil citrate (Revatio®) solution Penarth: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report Advice No. 1910. 2010	brak cech przeglądu systematycznego
18	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Phosphodiesterase 5 inhibitors: a review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2010.	populacja dorosłych, leczenie zaburzeń seksualnych
19	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Bosentan. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). 2002.	brak cech przeglądu systematycznego

12.4 Krytyczna ocena badań

W poniższej tabeli przedstawiono krytyczną ocenę badania pierwotnego włączonego do części głównej przeglądu (STARTS-1).

Tab. 39. Krytyczna ocena badania pierwotnego włączonego do części głównej przeglądu (STARTS-1).

STARTS-1					
Metoda badania	Ośrodki, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, równoległe badanie fazy III z randomizacją	16 krajów (32 ośrodki) w Północnej, Środkowej i Południowej Ameryce, Azji i Europie <u>Sponsor badania</u> Pfizer Inc.	dzieci w wieku 1-17 lat z IPAH/HPAH i APAH N=234 <u>horyzont czasowy:</u> 16 tygodni	każda dawka SIL 3xd (masa ciała): • SIL-LD: 10 mg (> 20 kg), N=42 • SIL-MD: 10 mg (8-20 kg), 20 mg (>20-45 kg), 40 mg (>45 kg), N=55 • SIL-HD: 20 mg (8-20 kg), 40 mg (>20-45 kg), 80 mg (>45 kg), N=77 • PLA, N=60	<ul style="list-style-type: none"> % zmiana PV_{O_2} od wartości wyjściowej do końca leczenia (16 tyg.)* zmiana WHO-FC, mPAP, mPVRI, CI, mRAP, czasu trwania ćwiczeń od wartości wyjściowych do końca leczenia (16 tyg.) wyniki kwestionariusza <i>Child Health Questionnaire-Parent Form 28</i>, ogólny stan chorego oceniany przez pacjenta/rodzica i lekarza zdarzenia niepożądane 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 5
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku 1-17 lat o masie ciała ≥ 8 kg z IPAH, HPAH lub PAH w przebiegu chorób tkanki łącznej lub wrodzonych wad serca (nieskorygowane lub częściowo skorygowane przecieki z saturacją tlenu w spoczynku $\geq 88\%$, D-transpozycja wielkich naczyń skorygowana w ciągu ≤ 30 dni życia lub wrodzone wady skorygowane chirurgicznie w ciągu ≥ 6 miesięcy) dzieci z nieskorygowanym przeciekiem tylko w przypadku, gdy schorzenie uznano za nieoperacyjne z powodu obturacyjnej choroby płuc PAH definiowane jako mPAP ≥ 25 mmHg w spoczynku, mPCWP ≤ 15 mmHg, mPVRI ≥ 3 U x m², potwierdzone przed rozpoczęciem podawania leku za pomocą cewnikowania prawego serca stosowanie azotanów, inhibitorów cytochromu P450 3A4, analogów prostacykliny, antagonistów receptorów endoteliny, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 i L-argininy 			<ul style="list-style-type: none"> stosowanie azotanów, inhibitorów cytochromu P450 3A4, analogów prostacykliny, antagonistów receptorów endoteliny, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 i L-argininy 		
Komentarz					
-					

APAH - tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu wybranych chorób (ang. *associated pulmonary arterial hypertension*); CI - wskaźnik sercowy (ang. *cardiac index*); HD - wysoka dawka (ang. *high dose*); HPAH - dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *heritable pulmonary arterial hypertension*); IPAH - idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *idiopathic pulmonary arterial hypertension*; LD - niska dawka (ang. *low dose*); MD - średnia dawka (ang. *medium dose*); mPAP - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. *mean pulmonary artery pressure*); mPCWP - średnie ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (ang. *mean pulmonary capillary wedge pressure*); mPVRI - średni współczynnik oporu naczyń płucnych; mRAP - średnie ciśnienie w prawym przedsionku (ang. *mean right atrial pressure*); PAH - tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *pulmonary arterial hypertension*); PLA - placebo; PV_{O_2} - szczytowe pochłanianie tlenu (ang. *peak oxygen consumption*); SIL - sildenafil; WHO-FC - klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO*).

12.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ3

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.3	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 2.3)
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.4	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 7)
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.3	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	tak
	metodyki badań?	3.1	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2, 4.2.1	tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2.1	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	5, 6, 7	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	12.2	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2, 12.3	tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	tak
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,		
	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,		
	- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od		

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1 4.2.2	tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	wskazano liczebność i dawkowanie
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6, 7	tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	6	tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	19
Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania syldenafilu i bozentanu u dzieci z nadciśnieniem płucnym w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 03.01.2014 r.....	27
Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania syldenafilu i bozentanu u dzieci z nadciśnieniem płucnym w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 03.01.2014 r.....	28
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania syldenafilu i bozentanu u dzieci z nadciśnieniem płucnym w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 03.01.2014 r. (Issue 1 of 12, January 2014).....	29
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania syldenafilu i bozentanu u dzieci z nadciśnieniem płucnym w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) do dnia 03.01.2014 r.	30
Tab. 6. Badania uwzględnione w opracowaniach wtórnych i jednocześnie spełniające kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego.....	33
Tab. 7. Metodyka badania pierwotnego włączonego do części głównej przeglądu (STARTS-1), cz. 1.....	38
Tab. 8. Metodyka badania pierwotnego włączonego do części głównej przeglądu (STARTS-1), cz. 2.....	39
Tab. 9. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do części głównej przeglądu (STARTS-1) wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	39
Tab. 10. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia chorych z badania pierwotnego włączonego do części głównej przeglądu (STARTS-1).....	40
Tab. 11. Charakterystyka populacji chorych w badaniu pierwotnym włączonym do części głównej przeglądu (STARTS-1), cz. 1.....	42
Tab. 12. Charakterystyka populacji chorych w badaniu pierwotnym włączonym do części głównej przeglądu (STARTS-1), cz. 2.....	43
Tab. 13. Charakterystyka populacji chorych w badaniu pierwotnym włączonym do części głównej przeglądu (STARTS-1), cz. 3.....	44
Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych w badaniu pierwotnym włączonym do części głównej przeglądu (STARTS-1).....	45
Tab. 15. Chorzy, którzy nie ukończyli badania pierwotnego włączonego do części głównej przeglądu (STARTS-1).....	46
Tab. 16. Skorygowane względem placebo zmiany wyjściowych wartości parametrów hemodynamicznych po 16 tygodniach przyjmowania syldenafilu.	49
Tab. 17. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO oraz poprawa ogólnego stanu klinicznego chorych w badaniu STARTS-1.....	51
Tab. 18. Wskaźniki przeżycia dzieci z PAH leczonych syldenafilem w badaniu STARTS-2.....	52
Tab. 19. Częstość zgonów u dzieci z PAH leczonych syldenafilem w badaniu STARTS-2.....	53
Tab. 20. Przeżycie dzieci z PAH leczonych syldenafilem w badaniu STARTS-2.	53
Tab. 21. Ocena bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u dzieci z PAH w badaniu STARTS-1 – zestawienie wyników, cz. 1.	58
Tab. 22. Ocena bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u dzieci z PAH w badaniu STARTS-1 – zestawienie wyników, cz. 2.	58
Tab. 23. Ocena bezpieczeństwa. SIL-LD vs PLA w oparciu o wyniki badania STARTS-1.....	59
Tab. 24. Ocena bezpieczeństwa. SIL-MD vs PLA w oparciu o wyniki badania STARTS-1.....	60
Tab. 25. Ocena bezpieczeństwa. SIL-HD vs PLA w oparciu o wyniki badania STARTS-1.....	61
Tab. 26. Ocena bezpieczeństwa. SIL-CD vs PLA w oparciu o wyniki badania STARTS-1.....	62
Tab. 27. Wyniki testu 6-minutowego marszu w grupie chorych przyjmujących syldenafil w badaniu Humpl 2005.....	64

Tab. 28. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO w badaniu FUTURE-1.....	66
Tab. 29. Zmiana wyników kwestionariusza <i>Global Clinical Impression</i> w badaniu FUTURE-1.....	66
Tab. 30. Ocena bezpieczeństwa stosowania bozentanu u dzieci z PAH w badaniu FUTURE-1.....	67
Tab. 31. Ocena bezpieczeństwa stosowania bozentanu u dzieci z PAH w badaniu FUTURE-2.....	68
Tab. 32. Objawy nadciśnienia płucnego po 12 miesiącach leczenia bozentanem w badaniu Brun 2007.....	70
Tab. 33. Skuteczność stosowania bozentanu u dzieci z PAH w badaniu Hislop 2011.....	71
Tab. 34. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO o ≥ 1 stopień u dzieci z PAH po 12 miesiącach leczenia bozentanem w badaniu Rosenzweig 2005 (dane odczytane z wykresu).....	72
Tab. 35. Zmiana parametrów hemodynamicznych po ≥ 8 tygodniach leczenia za pomocą bozentanu w monoterapii.....	73
Tab. 36. Przeżycie pacjentów oraz kontynuacja leczenia bozentanem w zależności od daty odcięcia.....	73
Tab. 37. Bezpieczeństwo stosowania bozentanu u dzieci z PAH w badaniu Ivy 2010/Rosenzweig 2005.....	74
Tab. 38. Potencjalne sygnały bezpieczeństwa u dzieci w wieku 2-11 lat w porównaniu do młodzieży i dorosłych w wieku ≥ 12 lat z PAH stosujących bozentan.....	75
Tab. 39. Krytyczna ocena badania pierwotnego włączonego do części głównej przeglądu (STARTS-1).....	98

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sildenafilu i bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (diagram QUOROM/PRISMA).....	36
--	----

Piśmiennictwo

- 1 [REDACTED] Sildenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, marzec 2014.
- 2 Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. www.aotm.gov.pl [dostęp 16.01.2014 r.].
- 3 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- 4 Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK). Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. *Kardiologia Polska* 2009;67:11(supl. 7).
- 5 Takatsuki S, Ivy DD. Current challenges in pediatric pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013 Oct;34(5):627-44.
- 6 Haworth SG, Beghetti M. Assessment of endpoints in the pediatric population: congenital heart disease and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 May;16 Suppl 1:S35-41.
- 7 van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Kapusta L, Strengers JL, Rammeloo L, Clur SA, Mulder BJ, Berger RM. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):1755-64.
- 8 Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart*. 2010 Sep;96(17):1401-6.
- 9 Fraisse A, Jais X, Schleich JM, di Filippo S, Maragnès P, Beghetti M, Gressin V, Voisin M, Dauphin C, Clerson P, Godart F, Bonnet D. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010 Feb;103(2):66-74.
- 10 Kurzyna M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w roku 2013. Trzecia Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. 8-9 listopada 2013 r., Białystok.

¹¹ Fasnacht MS, Tolsa JF, Beghetti M; Swiss Society for Pulmonary Arterial Hypertension. The Swiss registry for pulmonary arterial hypertension: the paediatric experience. *Swiss Med Wkly*. 2007 Sep 8;137(35-36):510-3.

¹² Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J*. 2003 Jan;21(1):155-76.

¹³ Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1023–1030.

¹⁴ Uchwała 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), sildenafilu (Revatio®) i treprostinilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

¹⁵ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie oceny leku Volibris (ambrisentan) we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (program lekowy).

¹⁶ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Adcirca (tadalafil) w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem.

¹⁷ Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007 Jul;30(1):104-9.

¹⁸ Kurzyna M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce AD 2012. Druga Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Forum Krążenia Płucnego. 16-17 listopada 2012 r., Warszawa.

¹⁹ McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1573-619.

²⁰ Czajkowski M, Gniot J, Dąbrowski W, Biernacka J, Stażka J. Pierwotne nadciśnienie płucne w praktyce klinicznej. *Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 3, 527–534.

- ²¹ Wieteska M. Tętnicze nadciśnienie płucne. Informator dla pacjentów. Polskie Stowarzyszenie Osób z Nadciśnieniem Płucnym i Ich Przyjaciół. <http://phapolska.org/> [dostęp 02.01.2014 r.].
- ²² Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
- ²³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.
- ²⁴ European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Revatio®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf [dostęp 02.01.2014 r.].
- ²⁵ Leclercq E, Leeftang MM, van Dalen EC, Kremer LC. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. *J Pediatr.* 2013 Mar;162(3):629-634.
- ²⁶ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- ²⁷ Gao X, O’Gorman M, Cook J, Shi H, LaBadie RR. A Randomized, Open-Label, 3-Way Crossover Study to Demonstrate Bioequivalence of Sildenafil Powder for Oral Suspension With Tablets Used Commercially and in Clinical Studies for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Clinical Pharm in Drug Dev.* 2012;1:152–157.
- ²⁸ Gao X, Robert L, O’Gorman M, Cook J. A newly developed pediatric formulation of Revatio for pediatric pulmonary arterial hypertension patients is bioequivalent to the 1x20 mg revatio commercial tablet and to the 2x10 mg sildenafil citrate clinical trial tablets in healthy adult volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2012;91:S38-S39.
- ²⁹ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- ³⁰ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ³¹ U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio (sildenafil) in children with pulmonary hypertension. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm> [dostęp 09.01.2014 r.].
- ³² European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp 09.01.2014 r.].

- ³³ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2082/original/Revatio_DHCP_Letter.pdf?1319177051 [dostęp 09.01.2014 r.].
- ³⁴ U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [dostęp 09.01.2014 r.].
- ³⁵ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp 09.01.2014 r.].
- ³⁶ U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM337919.pdf> [dostęp 09.01.2014 r.].
- ³⁷ Blatrie C, Bezian E, Desroches MC, Mauriat P, Liautaud T, Corriol O, Singlas E. Sildenafil et hypertension artérielle pulmonaire secondaire en pédiatrie : étude rétrospective chez 31 enfants. *J Pharm Clin* 2006;25(4):217-23.
- ³⁸ Palma G, Giordano R, Russolillo V, Cioffi S, Palumbo S, Mucerino M, Poli V, Vosa C. Sildenafil therapy for pulmonary hypertension before and after pediatric congenital heart surgery. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(3):238-42.
- ³⁹ Peiravian F, Amirghofran AA, Borzouee M, Ajami GH, Sabri MR, Kolae S. Oral sildenafil to control pulmonary hypertension after congenital heart surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2007 Apr;15(2):113-7.
- ⁴⁰ Raja SG, Danton MD, MacArthur KJ, Pollock JC. Effects of escalating doses of sildenafil on hemodynamics and gas exchange in children with pulmonary hypertension and congenital cardiac defects. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007 Apr;21(2):203-7.
- ⁴¹ Singh RK, Richmond ME, Zuckerman WA, Lee TM, Giblin TB, Rodriguez R, Chen JM, Addonizio LJ. The Use of Oral Sildenafil for Management of Right Ventricular Dysfunction After Pediatric Heart Transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Dec 19. doi: 10.1111/ajt.12552.
- ⁴² Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17;353(20):2148-57.
- ⁴³ Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galiè N, Simonneau G, Ghofrani HA, Oakes M, Layton G, Serdarevic-Pehar M, McLaughlin VV, Barst RJ; SUPER-2 Study Group. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest*. 2011 Nov;140(5):1274-83.