



**Analiza klinicznej stosowania
produktu leczniczego Adcirca[®] (tadalafil)
w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem
płucnym w III klasie czynnościowej NYHA
według klasyfikacji WHO**

Przegląd systematyczny badań.

Mgr Krzysztof Łach
Mgr Regina Sierocka
Mgr Jakub Wiśniewski
Mgr Natalia Wiśniewska
Dr n. med. Paweł Kawalec

Kraków, lipiec 2012 (z aktualizacją na przełomie grudnia 2012 i stycznia 2013)



Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 14
00-638 Warszawa

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. komandytowa
Os. Mozarta 1/29; 31-232 Kraków
e-mail: centrumhta@centrumhta.com
telefon: 0 607 345 792

Wkład pracy

Mgr Krzysztof Łach (K.Ł.): opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukanie medycznych baz danych, włączenie/ wykluczenie badań, krytyczna ocena wiarygodności odnalezionych badań klinicznych, ekstrakcja danych, ilościowa i jakościowa analiza danych, przedstawienie wyników i wniosków, przygotowanie opisu opracowań wtórnych oraz badań o niższej wiarygodności, opracowanie Dyskusji oraz danych do Aneksu.

Mgr Regina Sierocka (R.S.): przeszukanie medycznych baz danych, włączenie/ wykluczenie badań, krytyczna ocena wiarygodności odnalezionych badań klinicznych, ekstrakcja danych, kontrola poprawności obliczeń.

Mgr Jakub Wiśniewski (J.W.): aktualizacja analizy na przełomie grudnia 2012 i stycznia 2013 roku.

Mgr Natalia Wiśniewska (N.W.): kierownictwo prac, opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukanie medycznych baz danych, włączenie/ wykluczenie badań, krytyczna ocena wiarygodności odnalezionych badań klinicznych, ekstrakcja danych, kontrola poprawności obliczeń, korekta merytoryczna i redakcyjna.

Dr n. med. Paweł Kawalec (P.K.): kierownictwo prac, konsultacje merytoryczne, kontrola ostatecznej wersji analizy.

Konflikt interesów: Opracowanie finansowane przez Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Mgr Krzysztof Łach – wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Mgr Regina Sierocka – wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Mgr Jakub Wiśniewski – wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Mgr Natalia Wiśniewska – wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Dr n. med. Paweł Kawalec – wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.....	5
Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	8
Kluczowe informacje z analizy klinicznej	9
Streszczenie	13
1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej	21
2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej.....	22
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej.....	22
2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych	23
2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	24
2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego	25
2.5. Ocena bezpieczeństwa	26
2.6. Selekcja informacji	27
2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych	28
2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej.....	30
2.9. Synteza danych.....	31
3. Analiza problemu decyzyjnego.....	34
3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym	34
3.2. Populacja	37
3.3. Technologia wnioskowana.....	37
3.4. Interwencje alternatywne – komparatory (technologie opcjonalne)	38
3.5. Efekty zdrowotne	39
4. Przegląd medycznych baz danych	40
4.1. Wstęp	40
4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych	40
4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT) włączonych do analizy klinicznej.....	44
5. Analiza kliniczna stosowania tadalafilu (Adcirca®) w terapii I rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.....	47
5.1. Analiza efektywności klinicznej tadalafilu w porównaniu do syldenafilu w terapii I rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO – porównanie bezpośrednie	47
5.2. Analiza efektywności klinicznej tadalafilu w porównaniu do syldenafilu w terapii I rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO – porównanie pośrednie	50
6. Analiza kliniczna stosowania tadalafilu (Adcirca®) lub tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO	91
6.1. Analiza kliniczna stosowania tadalafilu (Adcirca®) w porównaniu do bozentanu, iloprostu lub treprostynilu w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO	91
6.2. Analiza kliniczna stosowania tadalafilu (Adcirca®) podawanego w skojarzeniu z iloprostem w porównaniu do syldenafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem, bozentanu, iloprostu lub treprostynilu w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO	91
6.3. Analiza kliniczna stosowania tadalafilu (Adcirca®) w porównaniu do bozentanu, iloprostu lub treprostynilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO	92
7. Badania o niższej wiarygodności	94
7.1. Analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania tadalafilu	94
7.2. Analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania komparatorów (bozentan, iloprost, treprostynil oraz duoterapia – syldenafil + iloprost) w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego	95
8. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	98
8.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych	98
8.2. Inne źródła danych.....	102
8.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa	103
9. Opracowania wtórne (badania wtórne).....	105
9.1. Wstęp	105

9.2. Podsumowanie wyników i wniosków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)	105
10. Dyskusja	108
11. Ograniczenia analizy klinicznej	120
12. Wnioski końcowe.....	124
13. Bibliografia	130
14. Spis tabel, schematów i wykresów	138
15. Aneks.....	144
15.1. Przegląd medycznych baz danych.....	144
15.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej.....	182
15.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych	184
15.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego	197
15.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (critical appraisal) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.	218
15.6. Badania nieopublikowane	246
15.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności	247
tj. wszczepialnego systemu monitorowania hemodynamicznego w tętnicy płucnej.	253
15.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych.....	255
15.9. Wykresy uzupełniające analizę kliniczną (wykresy dla przeprowadzonych porównań pośrednich)	262
15.10. Zestawienie danych dla wyników badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego tadalafilu z wybranymi komparatorami – bozentan, iloprost, treprostynil (I rzut).....	267
15.11. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad.....	272
15.12. Analiza wyników w skali GRADE	274
15.13. Tabele pomocnicze	275

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
6MWD	ang. <i>6-Minute Walk Test Distance</i> ; 6-minutowy test marszu
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APAH	ang. <i>Associated Pulmonary Arterial Hypertension</i> ; Tętnicze nadciśnienie płucne związane z innymi chorobami
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BREATHE	ang. <i>Bosentan Randomised Trial of Endothelin Antagonist Therapy for PAH</i> ; Akronim randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu do placebo
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
cGMP	ang. <i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i> ; Cykliczny Guanozynomonofosforan
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
COMP	ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych utworzony przy EMA
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CREST	ang. <i>Calcinosis, Raynaud's syndrome, Esophageal dysfunction, Sclerodactylia, Telangiectasia</i> ; Kalcynozza skóry, zespół Raynauada, dysfunkcje przełyku, twardzina skóry palców oraz teleangiektazje
CTD	ang. <i>Connective Tissue Diseases</i> ; Choroby tkanki łącznej
EARLY	ang. <i>Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension</i> ; Akronim randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu do placebo
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ERA	ang. <i>Endotelin Receptor Antagonist</i> ; Antagonista receptora endoteliny
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> ; Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

EQ-5D	ang. <i>EuroQuality of Life-5D</i> ; Kwestionariusz ogólny do pomiaru stanu zdrowia osób powyżej 12. roku życia w oparciu o pięć kategorii
ETA	ang. <i>Endotelin Antagonist</i> ; Antagonista endoteliny
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HRQOL	ang. <i>Health related quality of life</i> ; Jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IPAH	ang. <i>Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension</i> ; Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne
ITT	ang. <i>Intention to Treat analysis</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
LOCF	ang. <i>Last Observation Carried Forward</i> ; Analiza wyników polegająca na ekstrapolacji ostatniej obserwacji
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica
MED	ang. <i>Male Erectile Dysfunction</i> ; Zaburzenia wzwodu u mężczyzn
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Działań niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica
MID	ang. <i>Minimal Important Difference</i> ; Minimalna Istotna Różnica
mPAP	ang. <i>Mean Pulmonary Arterial Resistance</i> ; Średnie ciśnienie w tętnicach płucnych
N	Liczba próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NAION	ang. <i>Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy</i> ; Nietętnicza, przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja zajmująca się oceną kliniczną i farmakoeconomiczną technologii medycznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem

NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
NOS	ang. <i>Not Otherwise Specified</i> ; Niesklasyfikowane inaczej
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> ; Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PAH	ang. <i>Pulmonary Arterial Hypertension</i> ; Tętnicze nadciśnienie płucne
PAP	ang. <i>Pulmonary Arterial Pressure</i> ; Ciśnienie w tętnicy płucnej
PCWP	ang. <i>Pulmonary Capillary Wedge Pressure</i> ; Ciśnienie Zaklinowania w Tętnicy Płucnej
PDE, PDE-I	ang. <i>Phosphodiesterase; Phosphodiesterase Inhibitor</i> ; Fosfodiesteraza; inhibitor fosfodiesterazy
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PH	ang. <i>Pulmonary Hypertension</i> ; Nadciśnienie Płucne
PHIRST-1	ang. <i>Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil 1</i> ; Akronim badania klinicznego (RCT) dotyczącego oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w porównaniu z placebo w terapii nadciśnienia tętniczego w okresie 16 tygodni
PHIRST-2	ang. <i>Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil 2</i> ; Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w terapii nadciśnienia tętniczego w okresie 52 tygodni
PHPOL	Ogólnopolski Rejestr Nadciśnienia Płucnego
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Patient, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik, badanie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ;
PVR	ang. <i>Pulmonary Vascular Resistance</i> ; Opór naczyń płucnych
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RVSP	ang. <i>Right Ventricular Systolic Pressure</i> ; Ciśnienie skurczowe w prawej komorze
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe

SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey</i> ; Kwestionariusz samooceny pozwalający na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia
SUPER-1	ang. <i>Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension 1</i> ; Akronim badania klinicznego (RCT) dotyczącego oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania syldenafile w porównaniu z placebo w terapii nadciśnienia tętniczego w okresie 12 tygodni
SUPER-2	ang. <i>Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension</i> ; Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania syldenafile w terapii nadciśnienia tętniczego
SVR	ang. <i>Systemic Vascular Resistance</i> ; Opór naczyń w krążeniu systemowym
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Skala wizualno analogowa
VITAL	ang. <i>Quality of lIVes Improved with bosenTan in AuStraLiA</i> ; Akronim badania klinicznego oceniającego jakość życia po zastosowaniu bozentanu w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica

Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [130]
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Prezentowanie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Kluczowe informacje z analizy klinicznej

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa tadalafilu (Adcirca®) stosowanego w monoterapii I lub II rzutu oraz w skojarzeniu z iloprostem w terapii II rzutu w populacji dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym o umiarkowanie ciężkim nasileniu (III klasa czynnościowa NYHA według klasyfikacji WHO).
- II. Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [119], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [120] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 [130].
- III. Analizę przeprowadzono w odniesieniu do wybranych komparatorów: syldenafilu w monoterapii I rzutu oraz duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) – komparator podstawowy w II rzucie leczenia, jak również bozentanu, iloprostu, tereprostynilu w II rzucie leczenia.
- IV. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, randomizowane otwarte badanie kliniczne, w którym oceniano wpływ podawania różnych dawek tadalafilu lub syldenafilu (oraz wardenafilu) na zmiany parametrów hemodynamicznych u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w krótkim okresie obserwacji [1]. Ze względu na fakt, iż w badaniu [1] nie oceniano punktów końcowych istotnych z klinicznego punktu widzenia, czyli brak możliwości oceny efektywności klinicznej tadalafilu względem syldenafilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz ze względu na krótki okres obserwacji, jak również z uwagi na fakt kointerwencji tlenkiem azotu, zdecydowano się zakwalifikować w/w doniesienie, jako badanie o niższej wartości dowodowej.

W tej sytuacji, zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [119] zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych poprzez wspólny komparator. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno, pierwotne badanie kliniczne o akronimie PHIRST-1 [2]-[13], w którym oceniano efekty kliniczne tadalafilu w porównaniu z placebo w analizowanej populacji pacjentów, a także jedno, pierwotne badanie kliniczne o akronimie SUPER-1 [14]-[20] oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa syldenafilu w porównaniu z placebo, które były potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego w analizowanym wskazaniu (terapia I rzutu). W przypadku obu substancji (tadalafilu i syldenafilu) zidentyfikowano również badania stanowiące kontynuacje powyższych randomizowanych badań klinicznych – badanie o akronimie PHIRST-2 (opisane w referencjach [2], [33]-[34]) oraz badanie o akronimie SUPER-2 ([35]).

Ponadto, w ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) dotyczących zastosowania tadalafilu względem bozentanu, iloprostu, treprostynilu, jak również tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem, jak i syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem w ramach terapii II rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej. Nie zidentyfikowano również innych badań dotyczących zastosowania obu duoterapii w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym wnioskowanie o skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej (tadalafilem lub sydenafilem podawanych w skojarzeniu z iloprostem) w leczeniu II rzutu w analizowanym wskazaniu jest na obecną chwilę niemożliwe. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku pozostałych komparatorów (bozentanu, iloprostu, treprostynilu), dla których nie zidentyfikowano również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania

pośredniego z tadalafilami w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. W przypadku bozentanu i iloprostu udało się jednak zidentyfikować badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej oraz opisy przypadków) oceniające ich zastosowanie w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego [40]-[41], [42], [43].

Z powodu niewielkiej liczby doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych leczenia tadalafilu w terapii II rzutu nadciśnienia płucnego zdecydowano, iż niniejsza analiza zostanie uzupełniona o wyniki dla efektywności klinicznej tadalafilu w porównaniu z bozentanem, iloprostem, treprostynilem w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania ponownie nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących tadalafil z wybranymi komparatorami (bozentan, iloprost, treprostynil) w leczeniu I rzutu nadciśnienia płucnego. Odnaleziono jednak badania potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego oceniające skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa bozentanu (3 badania) [21], [22]-[23], [24]-[28], iloprostu (1 badanie) [29]-[30] oraz treprostynilu (2 badania) [31], [32] w bezpośrednim porównaniu do placebo w populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym poddanych terapii I rzutu; nie odnaleziono żadnych badań, w których oceniano efekty kliniczne duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) w bezpośrednim porównaniu do placebo. Ze względu na wykazanie pewnych różnic w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji pacjentów analizowanych w badaniu o akronimach PHIRST-1 oraz badaniach potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego efektów klinicznych tadalafilu z wybranymi, refundowanymi technologiami opcjonalnymi w terapii I rzutu, nie zdecydowano się na przeprowadzenie porównania. W związku z powyższym, określenie efektów klinicznych tadalafilu w odniesieniu do wybranych komparatorów tj. bozentanu, iloprostu, treprostynilu oraz duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego jest aktualnie niemożliwe ze względu na brak jakichkolwiek dowodów naukowych dotyczących bezpośredniego ich porównania, jak i umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego ww. preparatów w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (bez względu na rzut leczenia). W ramach niniejszej analizy przedstawiono jednak zestawienie danych dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa wybranych komparatorów, dla których dostępne były dane (bozentan, iloprost, treprostynil).

- V. Ostatecznie ocenę efektywności klinicznej tadalafilu przedstawiono w oparciu o wszystkie dostępne źródła informacji: jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające zmiany parametrów hemodynamicznych [1], jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania tadalafilu względem placebo w terapii I rzutu [2]-[13], badania o niższej wiarygodności [33]-[34], [36], [37], [38], [39], badania nieopublikowane [44], [45], dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raporty o działaniach niepożądanych i inne doniesienia naukowe wykorzystane przy dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [46]-[49] oraz opracowania (badania) wtórne [50]-[56].
- VI. Pojedyncze podanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 tj. tadalafilu, sildenafilu lub wardenafilu pacjentom z tętnicznym nadciśnieniem płucnym wskazało na różne właściwości farmakokinetyczne analizowanych preparatów [1]. Autorzy niniejszego badania podkreślają jednak brak możliwości przełożenia obserwowanych efektów hemodynamicznych na efekty istotne z klinicznego punktu widzenia, stąd też wnioskowanie o wyższej skuteczności któregośkolwiek z ocenianych preparatów w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie raportowanych wyników jest bardzo ograniczone [1].
- VII. W randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] oceniającym skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa tadalafilu względem placebo u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym m.in. w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO wykazano, że terapia I rzutu za pomocą tadalafilu w dawce 40 mg/dobę wiąże się z uzyskaniem istotnej statystycznie poprawy wydolności wysiłkowej ocenianej w teście 6-minutowego marszu. Uwzględniając wszystkich pacjentów leczonych tadalafilami w dawce 40 mg/dobę, bez względu na

wcześniejsze stosowanie bozentanu, również wykazało istotną poprawę wydolności wysiłkowej [2]. Leczenie tadalafilami w dawce 40 mg/dobę wpłynęło na istotne wydłużenie czasu do klinicznego pogorszenia przebiegu choroby w porównaniu z grupą kontrolną oraz istotną redukcję ryzyka wystąpienia pogorszenia objawów choroby. Istotną statystycznie różnicę między obiema grupami na korzyść terapii tadalafilami raportowano ponadto, w odniesieniu do uzyskania poprawy, o co najmniej jedną klasę czynnościową w okresie leczenia.

Tadalafil w dobowej dawce wynoszącej 40 mg/dobę był dobrze tolerowany przez pacjentów, a jego profil bezpieczeństwa należy określić jako akceptowalny. Należy podkreślić, że terapia tadalafilami w dawce 40 mg/dobę nie wiązała się ze zwiększeniem częstości lub nasilenia obserwowanych działań niepożądanych w porównaniu z niższymi dawkami leku ocenianymi w badaniu o akronimie PHIRST-1 [2]-[13].

W świetle powyższych danych klinicznych tadalafil w dawce 40 mg/dobę może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym m.in. w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

- VIII. Mimo istnienia pewnych różnic, dotyczących przede wszystkim charakterystyki wyjściowej pacjentów, a także długości okresu leczenia/obserwacji mogących wpływać na uzyskane wyniki i ograniczać ich wiarygodność zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego pomiędzy tadalafilami, a syldenafitem za pomocą wspólnego komparatora (placebo) na podstawie wyników badania o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] oraz badania o akronimie SUPER-1 [14]-[20]. Przeprowadzenie porównania pośredniego efektywności klinicznej tadalafilu z syldenafitem stosowanych w dawkach rejestracyjnych w leczeniu I rzutu u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym możliwe było tylko na podstawie wyników badania o akronimie PHIRST-1 przedstawionych w publikacji [4] (grupa pacjentów nieotrzymująca wcześniej bozentanu) oraz wyników badania o akronimie SUPER-1 uzyskanych z publikacji [14].

Analiza skuteczności klinicznej tadalafilu w dawce 40 mg/dobę w porównaniu pośrednim z syldenafitem podawanym w dawce 20 mg/3 razy na dobę możliwa była tylko w przypadku jednego punktu końcowego, jakim była poprawa klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO. W odniesieniu do korzyści względnej uzyskania poprawy klasy czynnościowej w czasie zastosowanej terapii wynik porównania pośredniego wskazał na brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy pomiędzy tadalafilami, a syldenafitem w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego [4] vs [14].

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa tadalafilu stosowanego w dawce 40 mg/dobę w porównaniu pośrednim z syldenafitem podawanym w dawce 20 mg/3 razy na dobę w ramach terapii I rzutu, nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia określonych działań niepożądanych, za wyjątkiem bólów głowy, które raportowano istotnie częściej u pacjentów leczonych tadalafilami. Wynik ten należy jednak interpretować ostrożnie ze względu na raportowany brak homogeniczności pierwotnych wyników w grupach kontrolnych stanowiących tzw. wspólny komparator, co mogło prowadzić do przeszacowania wyniku porównania pośredniego. W odniesieniu do częstości występowania: biegunki, bólu pleców, niestrawności, zaczerwienienia twarzy, bólu mięśni, bólu kończyn, a także incydentów krwawienia z błony śluzowej nosa wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią tadalafilami, a syldenafitem [4] vs [14]. Podsumowując, profil bezpieczeństwa tadalafilu stosowanego w dobowej dawce wynoszącej 40 mg można uznać, zatem za porównywalny do profilu bezpieczeństwa syldenafilu w dawce 20 mg/3x dobę w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (terapia I rzutu).

- IX. Skuteczność kliniczna oraz dobry profil bezpieczeństwa tadalafilu w leczeniu chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym zostały również potwierdzone w badaniach o niższej wiarygodności [33]-[34] (również w referencji [2]), [36], [37], [38], [39], a także podkreślone w opracowaniach (badaniach) wtórnych [50]-[56]. Ponadto, wyniki i wnioski autorów

opracowań (badań) wtórnych (meta-analiz, przeglądów systematycznych, analizy zbiorczej) [50]-[56], w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz publikacji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [46]-[49] są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy.

- X. Wyniki badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty zastosowania bozentanu [40]-[41], [42] oraz iloprostu w postaci wziewnej [43], wskazują na skuteczność ww. preparatów w terapii II rzutu u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, niemniej jednak ograniczona ilość danych, jak i niski poziom wiarygodności zidentyfikowanych doniesień naukowych uniemożliwiają sformułowanie definitywnych wniosków w zakresie zastosowania ocenianych preparatów w terapii II rzutu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.
- XI. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych wykazano, że **tadalafil jest preparatem o wysokiej skuteczności klinicznej w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów sklasyfikowanych m.in. do III klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO oraz cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.** Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego ograniczonego do jednego punktu końcowego w przypadku oceny skuteczności klinicznej, a także wyników porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa można wnioskować, że terapia tadalafilem w dawce 40 mg/dobę może stanowić racjonalną alternatywę dla stosowania sylденаfileu podawanego w dawce 20mg/3 razy na dobę w analizowanym wskazaniu w związku z brakiem istotnych statystycznie i klinicznie różnic odnośnie wykazywanych efektów klinicznych w analizowanej populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, przy jednocześnie bardziej dogodnym sposobie dawkowania (raz na dobę), co poprzez większy stopień stosowania się do zaleceń lekarskich przez pacjentów (wyższy *compliance*), może pośrednio wpływać na poprawę efektywności zastosowanej terapii. Wykazane w badaniu o akronimie PHIRST-1 **korzyści kliniczne** w postaci znamiennej poprawy wydolności wysiłkowej oraz jakości życia pacjentów, a także redukcji ryzyka klinicznego pogorszenia przebiegu choroby wydają się **przewyższać potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych związanych z leczeniem tadalafillem.**

Streszczenie

Cel analizy klinicznej:

- określenie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) stosowanego w monoterapii I lub II rzutu oraz w skojarzeniu z iloprostem w terapii II rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym o umiarkowanie ciężkim nasileniu (III klasa czynnościowa NYHA według klasyfikacji WHO), w celu poprawy zdolności wysiłkowej w porównaniu do monoterapii syldenafilem (terapia I rzutu) lub terapii syldenafilem w skojarzeniu z iloprostem, terapii bozentanem, iloprostem, treprostynilem (II rzut leczenia) tj. leków aktualnie stosowanych i finansowanych ze środków publicznych w terapii I i II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ [128].

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [119], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [120] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [130];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych oraz dodatkowo również badania o niższej wiarygodności;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*;
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

- w wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie kilkaset publikacji; na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych; nie odnaleziono żadnych publikacji dotyczących randomizowanych badań klinicznych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa:
 - tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu do duoterapii z zastosowaniem syldenafilu z iloprostem (nie zidentyfikowano również innych badań klinicznych dla obu duoterapii);
 - tadalafilu w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu do bozentanu, iloprostu, treprostynilu;
- do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano jedno, otwarte badanie kliniczne, w którym oceniano krótkotrwały wpływ podawania różnych dawek m.in. tadalafilu lub syldenafilu na zmiany parametrów hemodynamicznych u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym [1]; ponieważ nie odnaleziono żadnych badań klinicznych o wyższym stopniu wiarygodności dowodów (w badaniu [1], oceniano zastępcze punkty końcowe, co uniemożliwia wnioskowanie odnośnie efektów klinicznych tadalafilu w bezpośrednim porównaniu z syldenafilem), zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego analizowanych opcji terapeutycznych poprzez wspólny komparator; w wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono jedno badanie kliniczne o akronimie PHIRST-1, w którym oceniano efekty kliniczne tadalafilu w porównaniu z placebo w grupie chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym [2]-[13], a także jedno badanie kliniczne o akronimie SUPER-1 [14]-[20] porównujące skuteczność i profil bezpieczeństwa syldenafilu z placebo w analizowanej

populacji pacjentów; w przypadku obu substancji (tadalafilu i syldenafilu) uwzględniono również badania stanowiące kontynuację powyższych randomizowanych badań klinicznych – badanie o akronimie PHIRST-2 (opisane w referencjach [2], [33]-[34]) oraz badanie o akronimie SUPER-2 ([35]);

- nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich tadalafilu względem bozentanu, iloprostu oraz treprostynilu w II rzucie leczenia; w przypadku bozentanu i iloprostu zidentyfikowano jednak badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej oraz opisy przypadków) dotyczące zastosowania ich w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego [40]-[41], [42] (bozentan), [43] (iloprost);
- z powodu niewielkiej liczby doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych leczenia tadalafilu w terapii II rzutu nadciśnienia płucnego zdecydowano, iż niniejsza analiza zostanie uzupełniona o wyniki dla efektywności klinicznej tadalafilu w porównaniu z bozentanem, iloprostem, treprostynilem w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; w ramach przeprowadzonego przeszukiwania zidentyfikowano badania potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego oceniające skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa bozentanu (3 badania) [21], [22]-[23], [24]-[28], iloprostu (1 badanie) [29]-[30] oraz treprostynilu (2 badania) [31], [32] w bezpośrednim porównaniu do placebo w populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym poddanych terapii I rzutu;
- w przypadku tadalafilu uwzględniono również: 4 badania o niższej wiarygodności [36], [37], [38], [39] (jedno otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne [36] oraz trzy opisy przypadków [37], [38], [39]), 2 referencje będące badaniami nieopublikowanymi (w toku, z trwającą rekrutacją lub zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) [44], [45], 4 referencje wykorzystane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [46]-[49] oraz 7 opracowania (badania wtórne [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej tadalafilu stosowanej w analizowanym wskazaniu.

Wyniki:

- w wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające krótkotrwały wpływ podawania różnych dawek m.in. tadalafilu lub syldenafilu na zmiany parametrów hemodynamicznych u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w krótkim okresie obserwacji [1];
- ze względu na fakt, iż w badaniu [1] nie oceniano punktów końcowych istotnych z klinicznego punktu widzenia, czyli brak możliwości oceny efektywności klinicznej tadalafilu względem syldenafilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz ze względu na krótki okres obserwacji, jak również z uwagi na fakt kointerwencji tlenkiem azotu, zdecydowano się zakwalifikować w/w doniesienie, jako badanie o niższej wartości dowodowej; ponieważ nie odnaleziono żadnych badań klinicznych o wyższym stopniu wiarygodności dowodów, zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [119] zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych poprzez wspólny komparator;
- w wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno, pierwotne randomizowane badanie kliniczne o akronimie PHIRST-1 [2]-[13], w którym oceniano efekty kliniczne tadalafilu w porównaniu z placebo w analizowanej populacji pacjentów, a także jedno, pierwotne randomizowane badanie kliniczne o akronimie SUPER-1 [14]-[20] oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa syldenafilu w porównaniu z placebo, które były potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego w analizowanym wskazaniu (terapia I rzutu); ostatecznie, mając na uwadze zidentyfikowane ograniczenia zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego efektów klinicznych tadalafilu stosowanego w dawce zarejestrowanej (40 mg/dobę [46]) względem syldenafilu również w zarejestrowanej dawce (20 mg/3 razy na dobę [118]) za pomocą wspólnego komparatora (placebo) w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego;
- w ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) dotyczących zastosowania tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem, jak i syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem, a także bozentanu, iloprostu, treprostynilu w ramach terapii II rzutu u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej; nie zidentyfikowano również innych badań dotyczących zastosowania obu duoterapii w analizowanym wskazaniu;

- w przypadku bozentanu oraz iloprostu zidentyfikowano i uwzględniono badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej oraz opisy przypadków) dotyczące zastosowania ich w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego [40]-[41], [42] (bozentan), [43] (iloprost);
- ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego, jak i pośredniego tadalafilu względem wybranych komparatorów w II rzucie leczenia, a także z uwagi na niewielką liczbę doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych leczenia tadalafilu w terapii II rzutu nadciśnienia płucnego zdecydowano, iż niniejsza analiza zostanie uzupełniona o wyniki dla efektywności klinicznej tadalafilu w porównaniu z bozentanem, iloprostem, treprostynilem w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; w ramach przeprowadzonego przeszukiwania zidentyfikowano jedynie badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu I rzutu (bozentan ([21], [22]-[23], [24]-[28]; iloprost [29]-[30] oraz treprostynil [31], [32]); weryfikacja pełnych tekstów odnalezionych badań klinicznych wskazała na heterogeniczność populacji ocenianych w analizowanych badaniach, stąd też odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego (w ramach niniejszej analizy przedstawiono jednak zestawienie danych dla tych badań).

Tadalafil vs sildenafil (porównanie bezpośrednie; badanie o niższej wartości dowodów)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 1 otwarte, jednoosrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano wpływ podawania różnych dawek tadalafilu lub sildenafilu (oraz wardenafilu) na zmiany parametrów hemodynamicznych u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w krótkim okresie obserwacji [1].

W badaniu [1] pojedyncze podanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 tj. tadalafilu, sildenafilu lub wardenafilu pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym wskazało na pewne różnice w odniesieniu do właściwości farmakokinetycznych analizowanych preparatów. Najszybsze działanie naczyniorozszerzające obserwowano w przypadku podania wardenafilu, podczas, gdy **selektywność działania w obrębie krążenia płucnego raportowano tylko po podaniu tadalafilu oraz sildenafilu**. Autorzy niniejszego badania podkreślają jednak brak możliwości przełożenia krótkotrwałych efektów hemodynamicznych na efekty istotne z klinicznego punktu widzenia, stąd też wnioskowanie o wyższej skuteczności któregośkolwiek z analizowanych preparatów w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie raportowanych wyników jest bardzo ograniczone [1]. Warto również podkreślić, że niniejsze **badanie [1] było pierwszą próbą kliniczną porównującą profil hemodynamiczny trzech różnych inhibitorów fosfodiesterazy typu 5: sildenafilu, wardenafilu lub tadalafilu w określonej grupie pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym**.

Tadalafil vs sildenafil (porównanie pośrednie) – I rzut leczenia

Ze względu na fakt, iż w badaniu [1] nie oceniano punktów końcowych istotnych z klinicznego punktu widzenia, czyli brak możliwości oceny efektywności klinicznej tadalafilu względem sildenafilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz ze względu na krótki okres obserwacji, jak również z uwagi na fakt kointerwencji tlenkiem azotu, zdecydowano się zakwalifikować w/w doniesienie, jako badanie o niższej wartości dowodowej. W związku z brakiem badań o wysokiej wiarygodności lub innych badań o niższej wiarygodności przeprowadzonych z grupą kontrolną zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego tadalafilu i sildenafilu w analizowanym wskazaniu. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej tadalafilu (badanie o akronimie PHIRST-1 [2]-[13]) lub sildenafilu (badanie o akronimie SUPER-1 [14]-[20]) względem placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla dawek obu leków, które są zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami tadalafilu (dawka 40 mg/dobę [46]) oraz sildenafilu (dawka 20 mg/3x na dobę [118]) w analizowanym wskazaniu, i które były oceniane w wyżej wymienionych badaniach klinicznych. Ostatecznie na podstawie wyników uzyskanych w obu badaniach możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego (z ograniczeniami; szczegóły patrz Aneks niniejszego opracowania) tadalafilu z sildenafiliem poprzez placebo jedynie dla nielicznych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa. Ponadto, w przypadku badania o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] analizowano przede wszystkim podgrupę pacjentów nieleczonych wcześniej bozentanem tak, aby uzyskać potrzebną do

porównania pośredniego porównywalność charakterystyk interwencji pomiędzy badaniem o akronimach PHIRST-1 [2]-[13] i SUPER-1 [14]-[20]. Dodatkowo w ramach niniejszej analizy przedstawiono również wyniki uzyskane w populacji ogólnej biorącej udział w badaniu o akronimie PHIRST-1 [2]-[13], jak również wyniki z badań o akronimach SUPER-1 [14]-[20] i PHIRST-1 (referencja [4]), dla których niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego.

Oba randomizowane badania kliniczne (o akronimach PHIRST-1 [2]-[13] i SUPER-1 [14]-[20]) zostały podobnie zaprojektowane i obejmowały populację pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym o nasileniu odpowiadającemu w przeważającym stopniu II oraz III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Niemniej jednak charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do obu badań różniła się m.in. w zakresie stosowanej wcześniej terapii (w badaniu o akronimie SUPER-1 [14]-[20] wszyscy pacjenci otrzymywali syldenafil w ramach terapii I rzutu, natomiast do badania o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] włączono również chorych leczonych uprzednio bozentanem), a także odsetka chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w II klasie czynnościowej w porównywanych grupach kontrolnych otrzymujących placebo. Stąd też w ramach porównania pośredniego (jak już wcześniej podkreślano) skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa tadalafilu z syldenafilem w leczeniu I rzutu uwzględniono tylko dane z publikacji [4], dotyczące efektów terapii tadalafilu u pacjentów nieleczonych wcześniej bozentanem. Pierwotne wyniki dotyczące oceny efektów klinicznych syldenafilu i placebo, potencjalnie umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego uzyskano tylko na podstawie publikacji [14].

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego tadalafilu (w dawce 40 mg/dobę) w porównaniu do syldenafilu (w dawce 20 mg/ 3 razy na dobę) w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego m.in. w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, wykazano że **stosowania tadalafilu w porównaniu z syldenafilem jest równie skuteczne w zakresie poprawy klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO** [RB=0,61; 95% CI: 0,17; 2,12; p>0,05] [4] vs [14].

W stosunku do zmiany wyniku testu 6MWD w odniesieniu do wartości początkowych porównanie pośrednie tadalafilu podawanego w dawce 40 mg/dobę względem syldenafilu w dawce 20 mg/3 razy na dobę (poprzez wspólny komparator – placebo) nie było możliwe do przeprowadzenia ze względu na brak w publikacjach referencyjnych [4] vs [14] danych dotyczących wyników uzyskanych w grupach kontrolnych lub danych umożliwiających obliczenie parametru WMD przez Autorów niniejszej analizy. Podane wartości zmian dystansu (metry) stanowiły wynik obserwowany w grupach badanych skorygowany automatycznie o wartości raportowane w grupach placebo. Również w przypadku „klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego” przeprowadzenie porównania pośredniego (tadalafil vs syldenafil) było przeciwwskazane ze względu na różnicę w definicji złożonego punktu końcowego „kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego” w odniesieniu do jednej składowej analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym nie można wyciągać wniosków o skuteczności klinicznej tadalafilu w porównaniu do syldenafilu w zakresie w/w punktów końcowych. Jednakże, na podstawie przedstawionych w obu badaniach wyników i przeprowadzonych analizach zaobserwować można, że zarówno tadalafil podawany w dawce 40 mg/dobę (w grupie pacjentów nieotrzymujących wcześniej bozentanu) [4], jak i syldenafil podawany w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14], powodują istotne statystycznie zwiększenie wydolności wysiłkowej ocenianej w teście 6-minutowego chodu w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (odpowiednio p<0,01 [4] oraz p<0,001 [14]). Ponadto, **w porównaniu z placebo podanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę [4] jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne w zakresie pogorszenia klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO** [RR=0,25; 95% CI: 0,06; 0,95; p<0,05]. Zależności takiej nie raportowano w przypadku terapii syldenafilem podawanym w dawce 20 mg/3 razy na dobę [RR=0,43; 95% CI: 0,13; 1,48; p>0,05] [14].

Tadalafil w dobowej dawce wynoszącej 40 mg/dobę był dobrze tolerowany przez pacjentów, a jego profil bezpieczeństwa należy określić jako akceptowalny. Co istotne, podawanie maksymalnej dawki tj. 40 mg/dobę nie wiązało się ze zwiększeniem częstości lub nasilenia obserwowanych działań niepożądanych w porównaniu z niższymi dawkami leku (2,5 – 20 mg/dobę) [2].

Należy podkreślić, że tadalafil jest stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji od wielu lat, dlatego znany jest profil bezpieczeństwa leku, również w długim okresie obserwacji.

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego dotyczącego profilu bezpieczeństwa wykazano, że **podanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę (w grupie pacjentów nieotrzymujących wcześniej bozentanu) związane jest z istotnie statystycznie [RR=3,88; 95% CI: 1,14; 13,20, p<0,05] większym ryzykiem występowania bólów głowy względem pacjentów stosujących syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [4] vs [14].** Wynik ten należy jednak interpretować ostrożnie ze względu na raportowany brak homogeniczności pierwotnych wyników w grupach kontrolnych stanowiących tzw. wspólny komparator, co mogło prowadzić do przeszacowania wyniku porównania pośredniego. Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego **nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie (p>0,05) różnic pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów stosujących tadalafil i syldenafil w zakresie ryzyka występowania:** biegunki, bólu pleców, niestrawności, zaczerwienienia twarzy, bólu mięśni, bólu kończyn, krwawienia z błony śluzowej nosa [4] vs [14].

W odniesieniu do populacji ogólnej biorącej udział w badaniu o akronimie PHIRST-1, wykazane korzyści kliniczne w postaci istotnej poprawy wydolności wysiłkowej oraz jakości życia pacjentów, a także redukcji ryzyka klinicznego pogorszenia przebiegu choroby oraz wydłużenia czasu do wystąpienia pogorszenia wydają się przewyższać potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych związanych z leczeniem tadalafilami (przede wszystkim bólów głowy). Jednocześnie, korzyści kliniczne związane z zastosowaną terapią były bardziej zaznaczone w przypadku pacjentów, którzy nie byli wcześniej poddani terapii bozentanem, co stanowi racjonalne przesłanki do wskazania tadalafilu w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Kontynuacje randomizowanych badań klinicznych

W ramach niniejszej analizy zostały omówione również kontynuacje randomizowanych badań klinicznych o akronimach PHIRST-1 oraz SUPER-1 tj. badania otwarte, długoterminowe przeprowadzone bez grup kontrolnych, o akronimach: PHIRST-2 ([2], [33]-[34]) oraz SUPER-2 ([35]).

Badanie o akronimie PHIRST-2 [2], [33]-[34] jest pierwszym, długoterminowym badaniem klinicznym oceniającym bezpieczeństwo i utrzymanie się efektu klinicznego przy terapii tadalafilami w tętniczym nadciśnieniu płucnym (jest również pierwszym badaniem klinicznym oceniającym długoterminową efektywność podawania inhibitora PDE-5 w jego zarejestrowanej dawce). Długoterminowe leczenie z zastosowaniem tadalafilu podawanym w dawce 20 lub 40 mg na dobę było dobrze tolerowane przez pacjentów. Pacjenci, którzy w randomizowanym badaniu o akronimie PHIRST-1 otrzymywali tadalafil w dawce 20 lub 40 mg/dobę i uzyskali poprawę w zakresie wyników mierzonych w teście 6MWD w 16 tygodniu tego badania, trwale utrzymali tę poprawę do 52 tygodnia leczenia w badaniu o akronimie PHIRST-2 (łącznie 68 tygodni leczenia). Tadalafil był również dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa uzyskany w 68 tygodniu (po dodatkowych 52 tygodniach leczenia w badaniu o akronimie PHIRST-2) był zbliżony do tego uzyskanego w 16 tygodniu leczenia w badaniu o akronimie PHIRST-1 (do wyników tych należy podchodzić ostrożnie ze względu na brak grupy kontrolnej w postaci placebo w badaniu o akronimie PHIRST-2). W badaniu o akronimie PHIRST-2 (w porównaniu do badania o akronimie PHIRST-1) uzyskano również niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły bóle głowy, co może sugerować, że ich wystąpienie zmniejsza się wraz z czasem stosowania leku [33]. Na podstawie wyników uzyskanych w badaniu o akronimie PHIRST-2 można zatem stwierdzić, że **potwierdzają one wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie PHIRST-1, wskazując na skuteczność kliniczną tadalafilu w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz jego dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa również w długim okresie czasu (68 tygodni = 16 tygodni w badaniu o akronimie PHIRST-1 + 52 tygodnie w badaniu o akronimie PHIRST-2).**

Wyniki badania o akronimie SUPER-2 wykazały, że długoterminowa terapia płucnego nadciśnienia tętniczego oparta na syldenafilu jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Po 3 latach terapii u większości pacjentów uczestniczących w badaniu

stwierdzono poprawę lub brak zmiany klasy czynnościowej według WHO, natomiast u 46% uczestników odnotowano poprawę bądź brak zmiany w wynikach 6-minutowego testu marszu. Zatem można wnioskować, iż sylденаfil jest lekiem zarówno skutecznym w terapii płucnego nadciśnienia tętniczego jak i cechującym się dobrym profilem bezpieczeństwa [35].

Tadalafil vs bozentan lub vs iloprost lub vs treprostynil oraz tadalafil + iloprost vs syldenafil + iloprost lub vs bozentan lub vs iloprost lub vs treprostynil (porównanie bezpośrednie lub pośrednie) – II rzut leczenia

Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań bezpośrednich lub pośrednich tadalafilu lub tadalafilu z iloprostem względem wybranych komparatorów w leczeniu II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Zatem, porównanie efektywności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych w II rzucie leczenia jest obecnie niemożliwe. Ponadto, nie zidentyfikowano również żadnych badań klinicznych dotyczących zastosowania obu duoterapii.

Tadalafil vs bozentan lub vs iloprost lub vs treprostynil (porównanie bezpośrednie lub pośrednie) – I rzut leczenia

Z powodu niewielkiej liczby doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych leczenia tadalafilu w terapii II rzutu nadciśnienia płucnego zdecydowano, iż niniejsza analiza zostanie uzupełniona o wyniki dla efektywności klinicznej tadalafilu w porównaniu z bozentanem, iloprostem, treprostynilem w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań bezpośrednich. Ze względu na brak identyfikacji badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie tadalafilu z wybranymi komparatorami w leczeniu I rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator – placebo. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania zidentyfikowano badania potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego oceniające skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa bozentanu (3 badania) [21], [22]-[23], [24]-[28], iloprostu (1 badanie) [29]-[30] oraz treprostynilu (2 badania) [31], [32] w bezpośrednim porównaniu do placebo w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddanych terapii I rzutu. Po analizie pełnych tekstów, nie zdecydowano się na przeprowadzenie porównań pośrednich, głównie ze względu na istotne różnice dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów, okresów leczenia/obserwacji oraz różnic w wiarygodności włączonych badań klinicznych. Porównanie takie byłoby obciążone dużym ryzykiem i co się z tym wiąże jego wyniki były by mało wiarygodne ze względu na istotne różnice w analizowanych grupach chorych (w tym również w grupie wspólnego komparatora – placebo). W związku z powyższym przeprowadzenie pośredniego porównania jest obecnie niemożliwe. W ramach niniejszej analizy przedstawiono jednak zestawienie danych dla powyższych substancji (patrz Aneks niniejszego opracowania rozdział 15.10.).

Badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania tadalafilu

Do niniejszej analizy zakwalifikowano 4 badania o niższej wiarygodności [36], [37], [38], [39] (jedno otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne [36], oraz trzy opisy przypadków [37], [38], [39]). Wyniki badań o niższej wiarygodności [36], [37], [38], [39] wskazują na skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w zarejestrowanej dawce, wynoszącej 40 mg/dobę w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Stosowanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę prowadzi do skutecznej poprawy w zakresie tolerancji wysiłkowej i odczuwalnej w opinii pacjenta poprawy w zakresie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (punkty końcowe istotne z punktu widzenia klinicznego) oraz wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa - stosowanie tadalafilu nie jest obciążone występowaniem odczuwalnych działań niepożądanych lub dekompensacji z obrzęku.

Badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania komparatorów (bozentanu, iloprostu, treprostynilu, duo terapii syldenafil + iloprost) – II rzut leczenia

Bozentan stosowany w leczeniu II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 1 badanie kliniczne bez grupy kontrolnej [40]-[41] oraz 1 opis przypadków [42]. Wyniki badania o akronimie VITAL (ang. *quality of liVes Improved with bosenTan in AustraLia*) [40]

wskazały, że bozentan stosowany w maksymalnej dawce wynoszącej 125mg/2x dobę wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej sklasyfikowanych do III lub IV klasy czynnościowej NYHA według WHO i poddawanych uprzednio ustabilizowanej terapii innymi preparatami przez okres wynoszący co najmniej 1 miesiąc. W zakresie poprawy jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 (złożonego z 8 niezależnych skal pomiarowych, z punktacją od 0 do 100) istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do wartości wyjściowych stwierdzono już w 3. miesiącu terapii i utrzymywała się ona do 6. miesiąca od rozpoczęcia badania i kontynuacji leczenia. Poprawa jakości życia była niezależna od etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego. Wyniki subanalizy pacjentów z badania o akronimie VITAL [41] wykazały, że terapia bozentanem wiąże się z poprawą jakości życia, jak i poprawą wydolności wysiłkowej pacjentów mierzonej za pomocą testu 6-MWD po upływie 3, jak i 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. W referencji [42] będącej opisem przypadku 2 pacjentek z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddawanych uprzednio wielomiesięcznej terapii iloprostem w stałej dawce wynoszącej 100 µg/dobę, u obu chorych raportowano zmniejszenie średniego skurczowego ciśnienia w prawej komorze serca już przed upływem 150 minut od podania pierwszej dawki bozentanu. Podawanie bozentanu w dawce 62,5 mg kontynuowano co 12 godzin przez co najmniej 7 kolejnych dni. Stopień redukcji skurczowego ciśnienia prawokomorowego był najbardziej wyraźny po upływie 1 tygodnia terapii bozentanem, a u żadnej z pacjentek nie zaszła konieczność ponownego podawania iloprostu drogą wziewną.

Iloprost stosowany w leczeniu II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 1 opis przypadku [43]. Pacjentka w wieku 64 lat leczona była bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę przez okres 28 tygodni, po którym nastąpiło istotne klinicznie zmniejszenie wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD oraz zwiększenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej. Po zaprzestaniu terapii bozentanem pacjentkę poddano leczeniu iloprostem w dawce 30 mg podawanej w 6-9 inhalacjach na dobę. Po upływie 8 tygodni leczenia u pacjentki stwierdzono wzrost wydolności wysiłkowej oraz brak dalszego wzrostu średniego ciśnienia w tętnicy płucnej. Obserwowane wyniki sugerują, że tętnicze nadciśnienie płucne odporne na dalszą terapię bozentanem może być następnie skutecznie kontrolowane za pomocą iloprostu podawanego drogą wziewną.

Treprostynil, duoterapia (syldenafil + iloprost) stosowane w leczeniu II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania treprostynilu lub duoterapii (syldenafil + iloprost) w leczeniu II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Na podstawie przeanalizowanych doniesień naukowych [46]-[50] można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa tadalafilu. Najczęstszymi ($\geq 10\%$ pacjentów leczonych tadalafillem w dawce 40 mg/dobę) działaniami niepożądanymi są: ból głowy, nudności, ból pleców, niestrawność, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból mięśni, zapalenie jamy nosowo-gardłowej i ból kończyn. Zgłaszane działania niepożądane mają jednak charakter przemijający i są zwykle działaniami o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Opracowania (badania) wtórne

Odnaleziono łącznie 7 opracowań (badań) wtórnych [50]-[56], w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej tadalafilu stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Wnioski z przeanalizowanych opracowań (badań) wtórnych, opartych na wynikach dostępnych badań klinicznych dotyczących stosowania tadalafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego, a przede wszystkim na wynikach rejestracyjnego badania o akronimie PHIRST-1 wskazują na wysoką skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu w terapii pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o umiarkowanie nasilonym przebiegu tj. sklasyfikowanych głównie do II lub III klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne

uwzględnione w referencyjnych opracowaniach (badaniach) wtórnych, dotyczące zastosowania tadalafilu w analizowanym wskazaniu.

Wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej

Na podstawie wyników pierwotnego badania klinicznego [1], jak i wyników przeprowadzonego porównania pośredniego tadalafilu w dawce zarejestrowanej wynoszącej 40 mg/dobę względem sildenafilu w zarejestrowanej dawce 20 mg/ 3 razy na dobę w zakresie skuteczności klinicznej mierzonej prawdopodobieństwem uzyskania poprawy klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, a także porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa można wnioskować, że monoterapia tadalafilu może stanowić racjonalną alternatywę dla stosowania sildenafilu w analizowanym wskazaniu w związku z brakiem istotnych statystycznie różnic odnośnie wykazywanych efektów klinicznych w analizowanej populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [4] vs [14], przy jednocześnie bardziej dogodnym sposobie dawkowania (raz na dobę), co przekłada się na większy stopień stosowania się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) przez pacjentów i pośrednio może wpływać na poprawę efektywności leczenia, jak i jakość życia pacjentów.

Należy mieć na uwadze, że wnioskowanie odnośnie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowania tadalafilu względem sildenafilu na podstawie wyników przeprowadzonego porównania pośredniego jest bardzo ograniczone ze względu na sam charakter porównania, jak i pewne różnice w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów poddanych ocenie w poszczególnych badaniach klinicznych, jak i niewielką ilością wspólnych punktów końcowych, dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego. Zważając na określone ograniczenia takiego porównania i jego niską wiarygodność można wnioskować o porównywalnej skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa tadalafilu w odniesieniu do refundowanej technologii opcjonalnej (sildenafil) w leczeniu I rzutu. Niemniej jednak, konieczne wydaje się zaplanowanie i przeprowadzenie dalszych badań klinicznych umożliwiających wiarygodne, bezpośrednie porównanie efektów klinicznych analizowanych opcji terapeutycznych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Z kolei, określenie efektów klinicznych tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem w odniesieniu do duoterapii - sildenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem oraz tadalafilu (lub duoterapii: tadalafil + iloprost) względem bozentanu, iloprostu i treprostynilu podawanych w monoterapii w analizowanym wskazaniu (terapia II rzutu) jest aktualnie niemożliwe ze względu na brak jakichkolwiek dowodów naukowych dotyczących bezpośredniego ich porównania, jak i umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego ww. schematów leczenia w analizowanym wskazaniu.

1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) stosowanego w ramach programu lekowego:

- w terapii I rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w porównaniu do syldenafilu,
- w skojarzeniu z iloprostem w terapii II rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w porównaniu do syldenafilu podawanego w duoterapii z iloprostem (komparator podstawowy dla II rzutu),
- w monoterapii lub w skojarzeniu z iloprostem w terapii II rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w porównaniu do bozentanu, iloprostu, treprostynilu.

2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [119], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [120] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia [130].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów – technologii opcjonalnych (C), poszukiwanych punktów końcowych - wyników (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych odnośnie: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności z uwzględnieniem słów kluczowych według PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory – technologie opcjonalne (C), wyniki (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonana niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników zgodnie z gradacją dowodów w skali GRADE,

- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

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

2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [119], w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez trzech analityków pracujących niezależnie (K.Ł., R.S., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) i EMTREE (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

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

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR),
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*,
- *National Institute for Health Research* (NIHR HTA).

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, interwencję wnioskowaną oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań. Pierwotne wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 13.06-21.06.2012, a w dniu 28.12.2012 przeprowadzono aktualizację wyszukiwania (przeprowadzona przez dwóch analityków pracujących niezależnie: J.W., N.W.). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

W pierwszej kolejności do analizy włączono pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych przeglądach systematycznych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanych wskazaniach był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowo pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

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

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez trzech analityków pracujących niezależnie (K.Ł., R.S., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

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

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL),

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

Sprawdzono także doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (m.in.: www.clinicaltrials.gov, <http://www.lillytrials.com>), przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

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

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie. Pierwotne wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 13.06-21.06.2012, a w dniu 28.12.2012 przeprowadzono aktualizację wyszukiwania (przeprowadzona przez dwóch analityków pracujących niezależnie: J.W., N.W.). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego

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

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – osoby dorosłe z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – podanie tadalafilu w ww. wskazaniu; monoterapia (terapia I lub II rzutu) i leczenie skojarzone z iloprostem (terapia II rzutu),
- (C) komparatory – refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparison*) – monoterapia syldenafilem w przypadku oceny zastosowania w terapii I rzutu oraz duoterapia syldenafilem

podawanym w skojarzeniu z iloprostem oraz monoterapie – bozentanem, iloprostem, treprostynilem w leczeniu II rzutu,

- (O) punkty końcowe - wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne: poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD), zmiana klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, zmniejszenie uczucia duszności na podstawie zmian w skali Borg'a, ryzyko wystąpienia pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ryzyko zgonu, ryzyko rezygnacji z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację stanowili pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o umiarkowanie ciężkim nasileniu (III klasa czynnościowa NYHA według klasyfikacji WHO),
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w monoterapii I lub II rzutu i duoterapii (w połączeniu z iloprostem) II rzutu względem sildenafilu w monoterapii I rzutu i duoterapii (sildenafil + iloprost) oraz bozentanu, iloprostu, treprostynilu w II rzucie leczenia,
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania tadalafilu (w monoterapii lub duoterapii) względem sildenafilu (w monoterapii lub duoterapii oraz bozentanu, iloprostu i treprostynilu) do analizy włączono badania pośrednio porównujące zastosowanie: tadalafilu z komparatorem wspólnym,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. Ocena bezpieczeństwa

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno

zidentyfikowanych w badaniach RCT jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

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

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

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

2.6. Selekcja informacji

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

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wykluczenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które

następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez trzech analityków pracujących niezależnie (K.Ł., R.S., N.W.) w przypadku pierwotnego wyszukiwania oraz przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.W., N.W.) w przypadku aktualizacji wyszukiwania. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 99%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy. Założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych, przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych

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

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

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

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ocenianych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTM [119].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę brane są następujące kryteria:

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

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

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

Ocenę siły dowodów klinicznych w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy przeprowadzono za pomocą skali GRADE.

Wiarygodność zewnętrzną, czyli sposób w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności interwencji podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej interwencji, jak i dodatkowych usług medycznych w warunkach polskiej praktyki medycznej),

- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej

Ekstrakcja danych z badań prowadzona była niezależnie przez trzech analityków (K.Ł., R.S., N.W.) w przypadku pierwotnego wyszukiwania oraz przez dwóch analityków (J.W., N.W.) w przypadku aktualizacji wyszukiwania, w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując informacje z badań, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

1. Dane jakościowe:

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

2. Dane ilościowe (liczbowe):

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

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

2.9. Synteza danych

2.9.1. Synteza jakościowa

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

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [131].

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

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) lub średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) w przypadku pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p. We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $<0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $<0,05$).

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

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

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

2.9.2. Porównanie pośrednie

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*), posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora **według Buchera** [132]-[137].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności porównania pośredniego, większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy o tym, że wyniki takiego porównania w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej interwencji medycznych [132]-[137].

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

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C, odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C. Należy pamiętać, że wynik ten może być traktowany jako istotny, jeśli zachowane zostaną podobne kryteria włączania pacjentów do badania, podobne okresy obserwacji, jak również podobny schemat podawania leków.

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

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RR, OR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. Analiza problemu decyzyjnego

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego, jak również opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K [121].

3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

Definicja

Nadciśnienie płucne (ang. *Pulmonary Hypertension*; PH) jest stanem patofizjologicznym i hemodynamicznym, definiowanym jako wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) ≥ 25 mmHg w spoczynku, oznaczony w cewnikowaniu prawego serca, który można zidentyfikować w przebiegu licznych chorób (które zostały sklasyfikowane w sześciu grupach klinicznych o swoistej charakterystyce) [123], [124].

Tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *Pulmonary Arterial Hypertension*; PAH) jest z kolei stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego przy braku znanych przyczyn tego nadciśnienia [123], [124]. Schorzenie to obejmuje różne postacie o podobnym obrazie klinicznym i niemal identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrażeniu płucnym. Należy zwrócić uwagę na sprecyzowanie, że nadciśnienie płucne jest de facto objawem innych chorób, a nie chorobą samą w sobie, natomiast tętnicze nadciśnienie płucne jest wynikiem zmian w mikrokrażeniu płucnym, które w zbliżonej postaci mogą występować w różnych chorobach. Zarówno nadciśnienie płucne, jak i tętnicze nadciśnienie płucne mają najprawdopodobniej podobną patogenezę, dlatego mogą być traktowane jako jednorodny zespół chorobowy [122], [123].

Ponieważ rozpoznanie nadciśnienia płucnego wynika z pomiaru ciśnienia w tętnicy płucnej, na które mogą wpływać zmiany w różnych miejscach krążenia płucnego, możemy wyszczególnić także przedwłośniczkowe oraz pozawłośniczkowe nadciśnienie płucne. Przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne dotyczy zmian w łożysku tętnic płucnych, kiedy ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (ang. *Pulmonary Capillary Wedge Pressure*; PCWP) jest prawidłowe (≤ 15 mmHg). Pozawłośniczkowe nadciśnienie płucne charakteryzuje się zwiększonym ciśnieniem w łożysku żylnym (PCWP > 15 mmHg); należy dodać, że w przypadku, gdy nadciśnienie to wynika jedynie ze zwiększonego ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej, nazywamy je nadciśnieniem biernym [122].

Epidemiologia

W Polsce, idiopatyczne nadciśnienie płucne występuje u około 35 – 70 osób rocznie. Biorąc pod uwagę pozostałe choroby prowadzące do tętniczego nadciśnienia płucnego zapadalność ogółem wynosi około 4-5 przypadków na milion populacji. Średnia wieku pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym nie przekracza 35 lat. Kobiety chorują prawie dwa razy częściej niż mężczyźni [128].

W Polsce dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego schorzenia uzyskuje się dzięki wprowadzeniu w roku 2007 rejestru tętniczego i zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (PHPOL; Ogólnopolski Rejestr Nadciśnienia Płucnego). Zbierane w ramach rejestru dane pozwalają na określenie stopnia zaawansowania choroby oraz terapii wspomagającej i swoistej a także kwalifikacji i leczenia interwencyjnego w polskiej populacji chorych na nadciśnienie płucne [156].

Zapadalność na tętnicze nadciśnienie płucne w zachodnim świecie szacowana jest na 1,5 – 5 nowych przypadków na milion ludności rocznie. Zgodnie z danymi uzyskanymi w dużych badaniach populacyjnych obecnie na każdy milion ludności od 15 do 26 pacjentów cierpi na tętnicze nadciśnienie płucne [140], [141]. Choroba wydaje się częściej występować u kobiet niż u mężczyzn. Wskaźnik występowania choroby u kobiet w stosunku do mężczyzn oceniany jest na 1,7 – 1,9 do 1,0. [140], [142]. W populacji tej dominują kobiety, często młode, u których od początku objawów do rozpoznania mijają średnio 3 lata [122]. Idiopatyczne, tętnicze nadciśnienie płucne jest rozpoznawane u pacjentów w wieku wynoszącym średnio 37 lat [88]. W chwili postawienia diagnozy większość chorych znajduje się już w III lub IV klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, natomiast w ciągu 2 lat od rozpoznania, bez leczenia przyczynowego umiera blisko 50% chorych [122].

Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w każdej fazie życia, jednak dane pochodzące z rejestrów prowadzonych w Stanach Zjednoczonych wskazują najczęstsze zachorowania pomiędzy 40-50 rokiem życia [142].

Tętnicze nadciśnienie płucne (grup 1. według klasyfikacji klinicznej nadciśnienia płucnego) ze względu na rzadkie występowanie zostało uznane przez Komisję Europejską oraz odpowiednie instytucje zdrowotne w USA, Australii i Japonii za chorobę ultrarządką [128].

Trzy dekady temu, średni czas przeżycia chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym wynosił mniej niż 3 lata, a jedynymi dostępnymi wtedy lekami były nieselektywne wazodylatory [143]. W ostatnich latach wprowadzenie specyficznej terapii spowodowało 43% redukcję śmiertelności i 61%

zmniejszenie liczby hospitalizacji. W dalszym ciągu jednak tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą nieuleczalną i jest obarczone wysoką śmiertelnością [127].

Rokowanie

Rokowanie w tętnicznym nadciśnieniu płucnym jest zawsze poważne. Istnieje wiele parametrów klinicznych, czynnościowych, echokardiograficznych, hemodynamicznych czy biochemicznych mających znaczenie prognostyczne. Ich rola w rokowaniu wzrasta, gdy są analizowane łącznie [144].

Do najważniejszych parametrów mających znaczenie prognostyczne należą:

- klasa wydolności czynnościowej wg klasyfikacji NYHA,
- stopień wydolności wysiłkowej oceniany m.in. w teście 6-MWT (wartość mniejsza niż średnio 300 metrów oraz jednoczesna desaturacja > 10% wskazuje na pogorszenie przebiegu choroby),
- parametry hemodynamiczne np. średnie ciśnienie w prawej tętnicy płucnej, pojemność minutowa serca, ciśnienie w prawym przedsionku serca,
- parametry echokardiograficzne np. wielkość prawego przedsionka,
- badania krwi w celu oznaczenia biomarkerów takich jak m.in.: mocznik, mózgowy peptyd natriuretyczny (typu B), troponina T, adrenomodulina, serotonina [123], [124].

Dane z rejestrów prowadzonych trzy dekady temu (1981-1985) dotyczących 194 pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym szacują medianę przeżycia na 2,8 lat. Jedno, dwu i pięcioroczne współczynniki przeżycia szacowane są na odpowiednio: 68%, 38% i 34%. [145]. Tymczasem jednak prognoza przeżycia na podstawie danych z rejestrów prowadzonych w ostatnich latach jest bardziej optymistyczna. Jednoroczny współczynnik przeżycia szacowany jest między 83%, a 88%, natomiast dla trzyletniej prognozy współczynnik ten wynosi od 58% do 72% [146].

Leczenie

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego obejmuje ocenę ciężkości choroby, zalecenia ogólne, postępowanie uzupełniające, ocenę reaktywności naczyń płucnych, oszacowanie skuteczności skojarzenia różnych leków i interwencji.

Spśród metod leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego wyróżniamy trzy podejścia: farmakoterapia celowana, leczenie zabiegowe oraz leczenie wspomagające.

W terapii tętniczego nadciśnienia płucnego znalazły zastosowanie cztery grupy leków:

- antagoniści kanału wapniowego,
- prostanoidy,
- inhibitory receptorów dla endoteliny-1,

- inhibitory fosfodiesterazy typu 5 [88], [123].

Leczenie zabiegowe obejmuje:

- zabieg septostomii przedsionkowej,
- przeszczep płuc i/lub serca [123], [147].

Leczenie wspomagające w tętnicznym nadciśnieniu płucnym:

- przewlekła doustna koagulacja,
- leki moczopędne,
- tlenoterapia,
- dioksyna [123], [127].

3.2. Populacja

Analizowaną populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) do stosowania ocenianej technologii wnioskowanej (tadalafil, Adcirca®), będą stanowili dorośli pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

3.3. Technologia wnioskowana

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

Celem dla zastosowania terapii tadalafillem jest leczenie I i II rzutu (zgodnie z kryteriami włączenia do programu zdrowotnego NFZ – omówionymi szczegółowo w rozdziale 2.10. w Analizie Problemu Decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K [121]).

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej interwencji wnioskowanej – produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil), (m.in.: wskazania do stosowania, dawkowanie i sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) znajdują się w aneksie niniejszego opracowania.

3.4. Interwencje alternatywne – komparatory (technologie opcjonalne)

Wyboru komparatorów dokonano po przeprowadzeniu Analizy Problemu Decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [121]. Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Adcirca®; tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w pierwszej kolejności brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną (podyktowaną przede wszystkim realizacją programu zdrowotnego (lekowego) NFZ [128], a także krajowe i światowe wytyczne postępowania terapeutycznego (rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [123]). Rozważając potencjalne komparatory dla tadalafilu wzięto pod uwagę wszystkie leki stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

W przeprowadzonej w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) selekcji ostatecznymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) do porównania z tadalafilami będą:

- w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego **monoterapia syldenafilem**,
- **terapia skojarzona syldenafilem z iloprostem** do porównania z tadalafilami, podawanym w skojarzeniu z iloprostem w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego (wybór ten odpowiada także założeniom przyjętym w niniejszym opracowaniu, że w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu tadalafilu w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ będzie on stosowany na analogicznych zasadach, jak obecnie syldenafil tj. w skojarzeniu z iloprostem w przypadku terapii II rzutu); ponadto, na podstawie opinii eksperta klinicznego [redacted] w przypadku refundacji duoterapii w postaci tadalafilu z iloprostem w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego podstawowym schematem, który zostanie przejęty przez wnioskowaną duoterapię jest skojarzenie syldenafilu z iloprostem [158]; wnioski takie potwierdzają dodatkowo zbliżone wskazania kliniczne i cechy farmakologiczne tadalafilu [46] i syldenafilu [118], co pozwala zastosować je obok iloprostu w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w tych samych subpopulacjach pacjentów,
- **monoterapia bozentanem, iloprostem lub treprostynilem** do porównania z tadalafilami w monoterapii lub duoterapii (tadalafil + iloprost) w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; wybór ten jest zgodny z zatwierdzonym projektem programu lekowego [157]; w przypadku leczenia II rzutu jako komparatory dla tadalafilu w monoterapii i terapii skojarzonej z iloprostem postanowiono również uwzględnić pozostałe leki, aktualnie stosowane i finansowane ze środków publicznych w terapii II rzutu w ramach programu lekowego tętniczego nadciśnienia płucnego [128]; warto jednak zaznaczyć, że w przypadku tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem rzeczywistym (podstawowym) komparatorem jest duoterapia syldenafilu z iloprostem,

jednakże mając na uwadze potencjalne (niepotwierdzone opinią eksperta) przejęcie tej części rynku jako komparatory uwzględniono również wyżej wymienione monoterapie.

Ponadto założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy interwencją wnioskowaną (tadalafil), a wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi: syldenafil – I rzut oraz duoterapia: syldenafil + iloprost; monoterapie: bozentan, iloprost, treprostynil – II rzut) przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej oraz uwzględnionych komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [130]. Zestawienie danych zarówno dla interwencji wnioskowanej, jak i wybranych refundowanych technologii opcjonalnych zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego np. podanie placebo).

3.5. Efekty zdrowotne

Ocenianymi punktami końcowymi w niniejszej analizie są efekty leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, istotne z klinicznego punktu widzenia:

- poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD),
- zmiana klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO,
- zmniejszenie uczucia duszności na podstawie zmian w skali Borg'a,
- ryzyko wystąpienia pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego,
- ryzyko zgonu w okresie leczenia.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa brano pod uwagę ryzyko:

- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- rezygnacji z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

4. Przegląd medycznych baz danych

4.1. Wstęp

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

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez trzech analityków (K.Ł., R.S., N.W.) w przypadku pierwotnego wyszukiwania oraz przez dwóch analityków (J.W., N.W.) w przypadku aktualizacji wyszukiwania. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu (przy udziale osoby P.K.).

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono jedno, otwarte, opublikowane randomizowane badanie kliniczne [1], w którym oceniano krótkotrwały wpływ podawania różnych dawek tadalafilu, sildenafilu lub wardenafilu na zmiany parametrów hemodynamicznych u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym o zróżnicowanej etiologii w II-IV klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych o wyższym stopniu wiarygodności, w których porównywano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo tadalafilu z sildenafilem w odniesieniu do klinicznie istotnych (tzw. twardych) punktów końcowych. Ze względu na fakt, iż w badaniu [1] nie oceniano punktów końcowych istotnych z klinicznego punktu widzenia, czyli brak możliwości oceny efektywności klinicznej tadalafilu względem sildenafilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz krótki okres obserwacji, jak również z uwagi na fakt kointerwencji tlenkiem azotu, zdecydowano się zakwalifikować w/w doniesienie jako badanie o niższej wartości dowodowej. Ze względu na stosunkowo niską wiarygodność oraz wątpliwą jakość wyników odnalezionego badania, w którym analizowano zastępcze punkty końcowe (surogaty), co istotnie ogranicza wnioskowanie odnośnie porównania efektów klinicznych tadalafilu w bezpośrednim porównaniu z sildenafilem, zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [119] zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego skuteczności oraz bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych poprzez wspólny komparator. W związku z powyższym przeprowadzono ponowne przeszukiwanie medycznych baz danych dla potrzeb porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno pierwotne badanie kliniczne o akronimie PHIRST-1 [2]-[13], w którym oceniano efekty kliniczne tadalafilu w porównaniu z placebo w analizowanej populacji pacjentów, a także jedno pierwotne badanie kliniczne o akronimie SUPER-1 [14]-[20] oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa syldenafilu w porównaniu z placebo, które były potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego w analizowanym wskazaniu. Ponadto, w przypadku tadalafilu i syldenafilu zidentyfikowano również kontynuacje randomizowanych badań klinicznych (PHIRST-1, SUPER-1) – badania długoterminowe bez grupy kontrolnej, które uwzględniono w ramach niniejszej analizy klinicznej: badanie o akronimie PHIRST-2 [2], [33]-[34] oraz badanie o akronimie SUPER-2 [35].

Ponadto, w ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) dotyczących zastosowania tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem, jak i syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem oraz bozentanu, iloprostu i treprostynilu w ramach terapii II rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej. W przypadku dwóch komparatorów zidentyfikowano natomiast badania o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne bozentanu [40]-[41] (badanie bez grupy kontrolnej), [42] (opis przypadków) i iloprostu [43] (opis przypadków) w analizowanym wskazaniu w II rzucie leczenia.

Z powodu niewielkiej liczby doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych leczenia tadalafilu w terapii II rzutu nadciśnienia płucnego zdecydowano, iż niniejsza analiza zostanie uzupełniona o wyniki dla efektywności klinicznej tadalafilu w porównaniu z bozentanem, iloprostem, treprostynilem w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania zidentyfikowano jedynie badania potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego oceniające skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa bozentanu (3 badania) [21], [22]-[23], [24]-[28], iloprostu (1 badanie) [29]-[30] oraz treprostynilu (2 badania) [31], [32] w bezpośrednim porównaniu do placebo w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddanych terapii I rzutu.

Do dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa włączono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Adcirca® (tadalafil), odnalezione na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA; ang. *European Medicines Agency*) [46] oraz Streszczenia EPAR (ang. *European Public Assessment Report*; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) dla ogółu społeczeństwa [47]. Ponadto, na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA; ang. *Food and Drug Administration*) oraz *Health Canada* zidentyfikowano dwa raporty o działaniach niepożądanych dotyczących zastosowania

tadalafilu oraz innych preparatów z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 [48], [49]. Na stronach: URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), WHO (ang. *The Uppsala Monitoring Centre*), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex*[®], nie odnaleziono żadnych raportów o działaniach niepożądanych w zakresie stosowania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej.

Zidentyfikowano również 4 badania o niższej wiarygodności [36], [37], [38], [39] (jedno otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne [36], oraz trzy opisy przypadków [37], [38], [39]), które zostały włączone do niniejszej analizy. Odnaleziono również 7 opracowań (badań) wtórnych [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej tadalafilu stosowanego w analizowanym wskazaniu.

Przeszukano także strony rejestrów badań klinicznych, w celu odnalezienia badań nieopublikowanych (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; wstrzymanych; zakończonych, ale wyniki, których nie zostały jeszcze opublikowane) dotyczących zastosowania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej. Przeszukiwanie oparto o następujące słowa kluczowe: „*tadalafil AND arterial pulmonary hypertension*”. Na stronach uwzględnionych rejestrów badań klinicznych (lista w Aneksie niniejszego opracowania) odnaleziono łącznie 2 badania kliniczne, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie [44], [45]. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Charakterystykę zidentyfikowanych badań klinicznych oraz metody ich przeprowadzenia przedstawiono w Aneksie niniejszego opracowania.

W Aneksie przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (łącznie ze schematami PRISMA).

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych o niniejszego opracowania.

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, opracowań (badań) wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) stosowania tadalafilu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej.

Rodzaj badania	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Zastosowane badania [nr ref.]
Randomizowane badanie kliniczne – badanie pierwotne (niższa wartość dowodów)	tadalafil vs sildenafil (I rzut)	bezpośrednie	-	[1]*
Randomizowane badania kliniczne – badania pierwotne	tadalafil vs sildenafil (I rzut)	pośrednie	placebo	tadalafil vs placebo [2]-[13] sildenafil vs placebo [14]-[20]
Randomizowane badania kliniczne lub badania o niższej wiarygodności z grupą – badania pierwotne	tadalafil vs bozentan (II rzut)	bezpośrednie	-	Brak badań klinicznych.
		pośrednie		
	tadalafil vs iloprost (II rzut)	bezpośrednie		
		pośrednie		
	tadalafil vs trestynil (II rzut)	bezpośrednie		
		pośrednie		
	tadalafil + iloprost vs sildenafil + iloprost (II rzut)	bezpośrednie		
		pośrednie		
	tadalafil + iloprost vs bozentan (II rzut)	bezpośrednie		
		pośrednie		
tadalafil + iloprost vs iloprost (II rzut)	bezpośrednie			
	pośrednie			
tadalafil + iloprost vs trestynil (II rzut)	bezpośrednie			
	pośrednie			
Ze względu na brak identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań bezpośrednich, jak i pośrednich tadalafilu względem komparatorów w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach niniejszej analizy postanowiono uwzględnić również badania dotyczące I rzutu leczenia i na ich podstawie przeprowadzić porównania.				
Randomizowane badania kliniczne – badania pierwotne	tadalafil vs bozentan (I rzut)	bezpośrednie	-	Brak badań klinicznych.
		pośrednie	placebo	tadalafil vs placebo [2]-[13] bozentan vs placebo [21], [22]-[23], [24]-[28]
	tadalafil vs iloprost (I rzut)	bezpośrednie	-	Brak badań klinicznych.
		pośrednie	placebo	tadalafil vs placebo [2]-[13] iloprost vs placebo [29]-[30]
	tadalafil vs trestynil (I rzut)	bezpośrednie	-	Brak badań klinicznych.
		pośrednie	placebo	tadalafil vs placebo [2]-[13] trestynil vs placebo [31], [32]
Randomizowane badania kliniczne lub badania o niższej wiarygodności z grupą –	tadalafil + iloprost vs sildenafil + iloprost (I rzut)	bezpośrednie	-	Brak badań klinicznych.
		pośrednie		
	tadalafil + iloprost	bezpośrednie		

badania pierwotne	vs bozentan (I rzut)	pośrednie		
	tadalafil + iloprost vs iloprost (I rzut)	bezpośrednie		
		pośrednie		
	tadalafil + iloprost vs treprostynil (I rzut)	bezpośrednie		
pośrednie				
Kontynuacje randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w analizie	tadalafil	-	-	Badanie o akronimie PHIRST-2 [2], [33]-[34]
	syldenafil	-	-	Badanie o akronimie SUPER-2 [35]
Badania o niższej wiarygodności	tadalafil	-	-	Badania otwarte, nierandomizowane kliniczne [36] Opisy przypadków [37], [38], [39]
	bozentan (II rzut)	-	-	Badanie bez grupy kontrolnej [40]-[41] Opis przypadku [42]
	iloprost (II rzut)	-	-	Opis przypadku [43]
Badania nieopublikowane (w toku)	tadalafil	-	-	[44], [45]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa				ChPL [46], EPAR [47], raporty o działaniach niepożądanych [48], [49]
Opracowania (badania) wtórne				[50]-[56]

*badanie zakwalifikowane jako badanie o niższej wartości dowodów, ponieważ analizowano w nim zmiany parametrów hemodynamicznych, a nie efektywność kliniczną.

4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT) włączonych do analizy klinicznej

Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie tadalafilu z syldenafilem [1], tadalafilu z placebo [2]-[13], syldenafilu z placebo [14]-[20] oraz badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego tadalafilu z komparatorami [21], [22]-[23], [24]-[28], [29]-[30], [31], [32] (bozentan, iloprost, treprostynil) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w I rzucie leczenia .

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
Tadalafil vs syldenafil – I rzut							
[1]	IIA	Brak danych	2/5	1 ośrodek kliniczny w Niemczech	<i>German Research Foundation</i>	<i>non-inferiority</i>	Tak
Tadalafil vs placebo – I rzut							
[2]-[13]	IIA	VIII 2005 - VIII 2007	3/5	84 ośrodki kliniczne w USA, Kanadzie, Europie oraz Japonii	<i>Eli Lilly and Company</i>	<i>superiority</i>	Tak
Syldenafil vs placebo – I rzut							
[14]-[20]	IIA	X 2002 - XI 2003	3/5	53 ośrodki kliniczne w USA, Meksyku, Europie, Azji, Ameryce Płd., Afryce Płd., Australii oraz Izraelu	<i>Pfizer Global Research and Development</i>	<i>superiority</i>	Tak
Bozentan vs placebo – I rzut							
[21]	IIA	brak danych	3/5	27 ośrodków klinicznych w Europie, USA, Izraelu i Australii	<i>Actelion Ltd.</i>	<i>superiority</i>	Tak
[22]-[23]	IIA	brak danych	4/5	5 ośrodków klinicznych w USA oraz 1 ośrodek we Francji	<i>Actelion Ltd.</i>	<i>superiority</i>	Tak
[24]-[28]	IIA	brak danych	5/5	52 ośrodki kliniczne w 21 państwach	<i>Actelion, Pfizer, United Therapeutics, Eli-Lilly, Bayer-Schering, Encysive, GlaxoSmithKline</i>	<i>superiority</i>	Tak
Iloprost vs placebo – I rzut							
[29]-[30]	IIA	brak danych	3/5	37 ośrodków klinicznych w Europie	<i>Schering</i>	<i>superiority</i>	Tak
Treprostynil vs placebo – I rzut							
[31]	IIA	XI 1998 – X 1999	4/5	40 ośrodków klinicznych w Płn. Ameryce oraz w innych częściach Świata	<i>United Therapeutics Corporation, Research Triangle Park</i>	<i>superiority</i>	Tak
[32]	IIA	brak danych	3/5	3 ośrodki badawcze	<i>United Therapeutics Corporation, Research Triangle Park</i>	<i>superiority</i>	Tak

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

Szczegółowa charakterystyka badań klinicznych oraz charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniach włączonych do analizy klinicznej stosowania tadalafilu (w mono- lub duoterapii) względem sildenafilu (w mono- lub duoterapii) oraz bozentanu, iloprostu i treprostynilu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej została omówiona w Aneksie do niniejszego opracowania.

5. Analiza kliniczna stosowania tadalafilu (Adcirca®) w terapii I rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO

5.1. Analiza efektywności klinicznej tadalafilu w porównaniu do syldenafilu w terapii I rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, randomizowane badania kliniczne, w którym oceniano krótkotrwałe efekty hemodynamiczne preparatów z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 tj. tadalafilu lub wardenafilu w porównaniu z syldenafilem oraz tlenkiem azotu podawanym w inhalacji w grupie dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym m.in. w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO [1].

Do badania włączono 60 pacjentów; 39 kobiet oraz 21 mężczyzn z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w tym: u 46 chorych zdiagnozowano idiopatyczne nadciśnienie płucne, w 7 przypadkach – zespół Eisenmengera, 4 pacjentów cierpiało na nadciśnienie płucne związane z zespołem zaburzeń określanych jako CREST (kalcynoza skóry, zespół Raynauda, dysfunkcje przetyku, twardzina skóry palców oraz teleangiektazje), u 2 chorych rozpoznano nadciśnienie płucne w przebiegu zespołu wątrobowo-płucnego, natomiast u 1 – tętnicze nadciśnienie płucne związane z zakażeniem wirusem HIV. Z badania wykluczono chorych z wtórnymi postaciami nadciśnienia płucnego, pacjentki w ciąży lub w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji, a także osoby leczone wcześniej inhibitorami PDE.

Wszyscy pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym jako klasa II-IV NYHA według klasyfikacji WHO, po zabiegu cewnikowania lewego serca, otrzymali inhalację z tlenkiem azotu, a następnie zgodnie z losowym przydziałem (randomizacja komputerowa) zostali przydzieleni do grup otrzymujących:

- tadalafil w dawkach: 20 mg/dobę (n= 9), 40 mg/dobę (n= 9) oraz 60 mg/dobę (n= 8),
- syldenafil w dawce 50 mg/dobę (n=19),
- wardenafil w dawce 10 mg (n=7) lub dawce 20 mg (n=9).

Jednoczesne stosowanie azotanów jest jednak jednym z kryteriów wykluczających pacjentów z obecnie obowiązującego programu zdrowotnego (lekowego) NFZ z zastosowaniem syldenafilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego [128]. Wnioskowana interwencja (tadalafil, Adcirca®) stosowana w analizowanej populacji w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ ma spełniać identyczne kryteria jak w przypadku syldenafilu.

W zidentyfikowanym badaniu [1] nie oceniano żadnych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej ani z zakresu bezpieczeństwa. Oceniano jedynie zastępcze punkty końcowe (surogaty):

- tętno (uderzenia/min),
- średnie tętnicze ciśnienie organizmu (mmHg),
- średnie tętnicze ciśnienie płucne (mmHg),
- indeks kardiologiczny (L/min na m²),
- indeks oporu naczyniowego organizmu (dynes/cm⁻⁵/m²),
- indeks naczyniowego oporu płucnego (dynes/cm⁻⁵/m²),
- mieszane wysycenie tlenem krwi żyłnej (%),
- parcjalne ciśnienie tlenu we krwi tętniczej (mmHg),
- parcjalne ciśnienie tlenu węgla we krwi tętniczej (mmHg).

Oceny parametrów hemodynamicznych dokonano po upływie maksymalnie 120 minut od doustnego podania analizowanych preparatów w odniesieniu do wartości początkowych. Wartości parametrów oszacowano w trakcie szczytowej redukcji oporu naczyń płucnych (PVR).

Warto również podkreślić, że niniejsze **badanie [1] było pierwszą próbą kliniczną porównującą profil hemodynamiczny trzech różnych inhibitorów fosfodiesterazy typu 5: syldenafilu, wardenafilu lub tadalafilu w określonej grupie pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.**

5.1.1 Analiza efektów hemodynamicznych tadalafilu w porównaniu do syldenafilu w terapii I rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO – porównanie bezpośrednie

Maksymalne efekty jednorazowego zastosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w odniesieniu do zmian parametrów hemodynamicznych raportowano po upływie 90 minut od podania tadalafilu, 60 minut od podania syldenafilu oraz 40 minut w przypadku pacjentów, którzy otrzymali wardenafil. Pomimo, że wardenafil wykazał najszybszy początek działania, w przypadku tego preparatu nie stwierdzono selektywności w odniesieniu do krążenia płucnego, jakim charakteryzują się tadalafil oraz syldenafil.

Obserwowano, że efekt w postaci rozszerzenia naczyń utrzymywał się najdłużej w przypadku podania tadalafilu, jednak w przeciwieństwie do syldenafilu, tadalafil nie wpłynął na poprawę stopnia natleniania krwi w naczyniach płucnych. Co istotne, tadalafil wykazywał selektywność w obrębie

krażenia płucnego nawet w jednorazowej dawce wynoszącej 60 mg. Pomędzy grupami nie obserwowano różnic w zakresie zmian pojemności minutowej serca.

Jak podkreślają autorzy badania [1], nie można efektów niniejszej, krótkotrwałej obserwacji przełożyć na bardziej istotne efekty długoterminowego podawania analizowanych preparatów, niemniej jednak przy wyborze najbardziej optymalnej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego za pomocą inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 należy rozważyć wszelkie różnice dotyczące kinetyki, selektywności, a co za tym idzie efektów hemodynamicznych wykazywanych przez poszczególne preparaty z tej klasy leków.

5.1.2. Podsumowanie analizy efektywności klinicznej tadalafilu w porównaniu do syldenafilu w terapii I rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, randomizowane badania kliniczne, w którym oceniano krótkotrwałe efekty hemodynamiczne m.in. tadalafilu i syldenafilu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [1].

W badaniu [1] pojedyncze podanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 tj. tadalafilu, syldenafilu lub wardenafilu pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym wskazało na pewne różnice w odniesieniu do właściwości farmakokinetycznych analizowanych preparatów. Najszybsze działanie naczyniorozszerzające obserwowano w przypadku podania wardenafilu, podczas gdy **selektywność działania w obrębie krążenia płucnego raportowano tylko po podaniu tadalafilu oraz syldenafilu**. Ponadto wykazano selektywność tadalafilu po jednorazowej dawce 60 mg w obrębie krążenia płucnego. Nie zaobserwowano natomiast różnic w poprawie stopnia natlenienia krwi w naczyniach płucnych u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym stosujących tadalafil w porównaniu do syldenafilu. Podobnie istotnych różnic nie raportowano również w stosunku do zmian w zakresie pojemności minutowej serca. Autorzy niniejszego badania [1] podkreślają jednak brak możliwości przełożenia krótkotrwałych efektów hemodynamicznych na efekty istotne z klinicznego punktu widzenia, stąd też wnioskowanie o wyższej skuteczności któregośkolwiek z analizowanych preparatów w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie raportowanych wyników jest bardzo ograniczone.

Ze względu na stosunkowo niską wiarygodność oraz wątpliwą jakość wyników odnalezionego badania [1], w którym analizowano zastępcze punkty końcowe w bardzo małej grupie pacjentów, którzy otrzymali jednorazowe dawki ocenianych preparatów, co istotnie ogranicza wnioskowanie w zakresie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa tadalafilu w bezpośrednim porównaniu z syldenafilem, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu.

5.2. Analiza efektywności klinicznej tadalafilu w porównaniu do syldenafilu w terapii I rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO – porównanie pośrednie

Ze względu na brak wiarygodnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie tadalafilu względem syldenafilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego (zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne [1], w którym oceniano jedynie zmiany parametrów hemodynamicznych; mimo faktu, iż badanie było randomizowane wartość dowodowa jego wyników została uznana za niską) zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z użyciem wspólnego komparatora.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne porównujące zastosowanie tadalafilu (badanie o akronimie PHIRST-1) [2]-[13] lub syldenafilu (badanie o akronimie SUPER-1) [14]-[20] z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie tadalafilu z innymi komparatorami, ani badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, w których stosowano tadalafil lub syldenafil w analizowanym wskazaniu. Z tego względu wybrano placebo jako jedyny możliwy komparator do przeprowadzenia porównania pośredniego tadalafilu z syldenafilem.

Badanie o akronimie PHIRST-1 (ang. *Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil*) dotyczy oceny efektów klinicznych tadalafilu w porównaniu z placebo w leczeniu chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym i zostało opisane w 12 publikacjach referencyjnych [2]-[13]. Badanie o akronimie PHIRST-1 to wieloośrodkowa próba kliniczna przeprowadzona z randomizacją, podwójnym zamaskowaniem i podwójną imitacją (ang. *double dummy*) oraz grupą kontrolną otrzymującą placebo, w której oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Do badania włączono łącznie 405 pacjentów, których w losowy sposób przydzielono do jednej z pięciu grup otrzymujących:

- tadalafil w dawce 2,5 mg/dobę (N=82),
- tadalafil w dawce 10 mg/dobę (N=80),
- tadalafil w dawce 20 mg/dobę (N=82),
- tadalafil w dawce 40 mg/dobę (N=79),
- placebo (N=82).

Preparaty przyjmowane były przez okres 16 tygodni. Wśród wszystkich włączonych do badania pacjentów (406) 405 otrzymało co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu dopuszczono terapię bozentanem, pod warunkiem przyjmowania go w stałej maksymalnej dawce 125 mg stosowanej 2 razy dziennie, w ciągu co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem badania skryningowego (należy zaznaczyć, że grupa pacjentów leczona wcześniej bozentanem charakteryzowała się młodszym wiekiem, dłuższym czasem trwania choroby oraz nieznacznie lepszym wynikiem testu 6MWD niż chorzy, którzy nie otrzymywali bozentanu).

Badanie o akronimie SUPER-1 (ang. *Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension*) dotyczy oceny efektów klinicznych syldenafilu w porównaniu z placebo w leczeniu chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym i zostało opisane w 6 publikacjach referencyjnych [14]-[20]. Badanie o akronimie SUPER-1 to wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna z podwójnym zamaskowaniem oraz grupą kontrolną otrzymującą placebo, mająca na celu ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Do badania zakwalifikowano 278 pacjentów z objawowym tętniczym nadciśnieniem płucnym, z których 277 poddano terapii badanymi interwencjami. Zakwalifikowanych do badania pacjentów w losowy sposób przydzielono do grup otrzymujących:

- syldenafil w dawce 20 mg podawanej 3 razy dziennie (N=69),
- syldenafil w dawce 40 mg podawanej 3 razy dziennie (N=67),
- syldenafil w dawce 80 mg podawanej 3 razy dziennie (N=71),
- placebo (N=70).

Preparaty przyjmowane były doustnie 3 x dziennie przez okres 12 tygodni. Lek podawany był wraz z konwencjonalną farmakoterapią stosowaną wcześniej przez pacjenta. Wśród wszystkich włączonych do badania pacjentów (278) 277 otrzymało co najmniej jedną dawkę leku.

Zidentyfikowane badania kliniczne (mimo wykazania pewnych różnic między nimi) spełniały założone kryteria, potrzebne do przeprowadzenia porównania pośredniego między tadalafilą a syldenafilem przy wykorzystaniu wspólnego komparatora placebo (szczegóły patrz Aneks rozdz. 15.4.

Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego). tj.:

A. podobieństwa dotyczące:

- identyczność konstrukcji badania (RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, *superiority*); należy jednak zaznaczyć, iż w badaniu [2]-[13] wykorzystano dodatkowo technikę podwójnej imitacji (ang. *double dummy*),

- porównywalności charakterystyk wyjściowych włączonych pacjentów pod względem choroby, wieku, klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO,
- porównywalnych odsetków pacjentów z wyjściową klasą czynnościową NYHA według klasyfikacji WHO pomiędzy interwencjami w dawkach: tadalafil 40 mg/dobę i syldenafil 20 mg/3x na dobę,
- porównywalność liczebność poszczególnych grup biorących udział w obu badaniach,
- identyczności sposobu podania analizowanych interwencji (podanie doustne),
- identyczności ocenianych punktów końcowych i sposobu ich definiowania (za wyjątkiem punktu końcowego: czas od randomizacji do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego),
- identyczności oceny badań według skali Jadad (oba badania uzyskały 3 punkty);

B. różnice dotyczące:

- zbliżonej długości okresu leczenia i obserwacji (16 tygodni [2]-[13] vs 12 tygodni [14]-[20]),
- wcześniejszego leczenia (w badaniu [2]-[13] około 53% pacjentów stosowało doustną terapię bozentanem w maksymalnej, stałej dawce 2 x 125 mg/dobę, jak również w badaniu tym uwzględniono również chorych nieotrzymujących wcześniej terapii celowanej; w próbie klinicznej [14]-[20] żaden z pacjentów nie stosował bozentanu, dopuszczono natomiast terapię konwencjonalną; należy jednak zaznaczyć, że porównanie pośrednie dotyczy podgrup pacjentów, którzy nie stosowali bozentanu w badaniu [2]-[13]),
- odsetka pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w II oraz III klasie czynnościowej według WHO, którzy zostali przydzieleni do grup kontrolnych – placebo (badanie o akronimie PHIRS [2]-[13] vs badanie o akronimie SUPER [14]-[20], odpowiednio: 28% vs 46% dla klasy II oraz 68% vs 49% w przypadku III klasy czynnościowej), co sugeruje ograniczoną homogeniczność w odniesieniu do porównywanych pośrednio populacji.

Należy podkreślić natomiast homogeniczność analizowanych populacji w zakresie wydolności wysiłkowej chorych, na co wskazują bardzo zbliżone wyjściowe wyniki testu 6-minutowego marszu, zarówno w grupach kontrolnych, jak i grupach badanych. U podobnego odsetka pacjentów w obu badaniach rozpoznano tętnicze nadciśnienie płucne o charakterze idiopatycznym/rodzinnym.

Próba przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy badaniem o akronimie PHIRST-1 [2]-[13], a badaniem o akronimie SUPER-1 [14]-[20] została przeprowadzona dla następujących punktów końcowych, które były identycznie definiowane, odnosiły się od identycznej populacji oraz zbliżonego okresu obserwacji:

- z zakresu skuteczności klinicznej:
 - poprawa wydolności wysiłkowej (zmiana wyniku testu 6MWD w odniesieniu do wartości początkowych); [4] vs [14] (główny punkt końcowy w obu analizowanych badaniach),

- kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego (czas od randomizacji do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego); [2], [4], [6] vs [14],
- poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w leczeniu pierwszego rzutu (zmiana klasy czynnościowej NYHA według WHO); [4] vs [14],
- z zakresu profilu bezpieczeństwa:
 - ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych ([4] vs [14]).

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa w uwzględnionych badaniach podano dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) rozumianej jako: wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymywali terapię tadalafillem oraz wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymywali terapię syldenafilem i dla których możliwy był pomiar punktów końcowych w okresie wyjściowym (ang. *baseline*) i co najmniej jeden pomiar punktów końcowych po wdrożeniu terapii.

Zidentyfikowane badania kliniczne dotyczyły porównania:

- tadalafilu w dawce 2,5 mg/dobę vs 10 mg/dobę vs 20 mg/dobę vs 40 mg/dobę z placebo [2]-[13],
- syldenafilu w dawce 20 mg/dobę vs 40 mg/dobę vs 80 mg/dobę vs 40 mg/dobę z placebo [14]-[20].

Do celów porównania pośredniego uwzględniono tylko wyniki dotyczące zastosowania analizowanych preparatów w dawkach rejestracyjnych wynoszących: 40 mg/dobę dla tadalafilu [46] oraz 20 mg/3 razy dobę w przypadku syldenafilu [118]. Ponadto, w przypadku badania o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] analizowano podgrupę pacjentów nieleczonych wcześniej bozentanem tak, aby uzyskać potrzebną do porównania pośredniego porównywalność charakterystyk interwencji pomiędzy badaniem o akronimach PHIRST-1 [2]-[13] i SUPER-1 [14]-[20].

5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania tadalafilu w porównaniu do sildenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO - porównanie pośrednie

5.2.1.1 Poprawa wydolności wysiłkowej (zmiana wyniku testu 6MWD w odniesieniu do wartości początkowych)

W badaniu o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] dotyczącym bezpośredniego porównania tadalafilu względem placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, poprawa wydolności wysiłkowej była identycznie definiowana jak w przypadku badania o akronimie SUPER-1 [14]-[20], dotyczącego bezpośredniego porównania sildenafilu względem placebo i rozumiana jako dystans pokonywany w czasie 6-minutowego marszu test (6MWD w metrach) [4], [14].

Tabela 3. Poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie testu 6MWD w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub sildenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.

Analizowany parametr kliniczny	Ref.	Okres obserwacji	Grupa badana *Średnia [95%CI]	Grupa kontrolna *Średnia [95%CI]	WMD [95% CI]	Wartość p*
Poprawa wydolności wysiłkowej; 6MWD (populacja LOCF)	[4]	16 tygodni	Tadalafil, N=bd 42,2 [26,7; 57,7]	Placebo, N=bd -2,9 [-22,8; 17,1]	-	-
			Wartość skorygowana o placebo 44,3 [19,7; 69,0]			< 0,01
	[14]	12 tygodni	Sildenafil, N=bd bd	Placebo, N=bd bd	-	-
			Wartość skorygowana o placebo 38,0 [12,0; 64,0]^			< 0,001
Poprawa wydolności wysiłkowej; 6MWD (populacja ITT)	[4]	16 tygodni	Tadalafil, N=37 bd	Placebo, N=37 3 (bd)	-	-
			Wartość skorygowana o placebo 44,0 [20,0; 69,0]			< 0,01
	[14]	12 tygodni	Sildenafil, N=69 bd	Placebo, N=70 bd	-	-
			Wartość skorygowana o placebo 45,0 [21,0; 70,0]^			< 0,001

W przypadku badania o akronimie PHIRST-1 odniesiono się do grupy nieleczonej bozentanem. * wartości podane w publikacjach [4], [14]. ^ 99% CI. Bd – brak danych.

Przeprowadzenie porównania pośredniego w odniesieniu do poprawy wydolności wysiłkowej mierzonej dystansem pokonywanym w czasie 6-minutowego marszu test (6MWD) było niemożliwe do wykonania ze względu na brak w referencyjnych publikacjach danych dotyczących wyników uzyskanych w grupach kontrolnych otrzymujących placebo, które stanowią tzw. wspólny komparator, jak również ze względu na brak wystarczających danych (brak podania wartości odchylenia lub błędu standardowego) w celu obliczenia wartości WMD przez autorów niniejszej analizy. Podane w powyższej tabeli wartości zmian dystansu (metry) stanowiły wynik obserwowany w grupach badanych skorygowany automatycznie o wartości raportowane w grupach placebo, wraz z podaniem istotności statystycznej podanego wyniku.

Na podstawie przedstawionych wyników można jednak zaobserwować, że podawanie przez 16 tygodni tadalafilu w dawce 40 mg/dobę w grupie pacjentów nieotrzymujących wcześniej bozentanu powoduje istotne statystycznie zwiększenie wydolności wysiłkowej ocenianej w teście 6-minutowego chodu w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo ($p < 0,01$) [4].

Podawanie przez 12 tygodni syldenafilu w dawce 20 mg/3 razy na dobę powoduje istotne statystycznie zwiększenie wydolności wysiłkowej ocenianej w teście 6-minutowego chodu w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo ($p < 0,001$) [14]. Wydłużenie dystansu 6-minutowego marszu było zauważalne już po 4 tygodniach leczenia i wynik ten utrzymywał się w 8. i 12. tygodniu terapii. Wyniki były jednolite w podgrupach podzielonych według: wyjściowych wyników dystansu marszu, etiologii (pierwotne nadciśnienie płucne oraz wtórne, związane z chorobami tkanki łącznej), grup czynnościowych według klasyfikacji WHO, płci, rasy, lokalizacji, średniego ciśnienia w tętnicy płucnej i oporu w łożysku naczyń płucnych [14].

5.2.1.2 Zmian klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO

Porównanie pośrednie (poprzez wspólny komparator - placebo) pomiędzy tadalafilą a syldenafilem w odniesieniu do zmian klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w trakcie terapii (poprawa, pogorszenie, brak zmian) było możliwe tylko w przypadku oceny prawdopodobieństwa uzyskania poprawy o co najmniej jedną klasę czynnościową, ponieważ tylko taki efekt opisano w publikacji [14], dotyczącej leczenia syldenafilem. Z kolei w przypadku „klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego”, przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe ze względu na różnice w definicji tego punktu końcowego między badaniami o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] i o akronimie SUPER-1 [14]-[20].

Poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO

W badaniu o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] dotyczącym bezpośredniego porównania tadalafilu względem placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO była identycznie definiowana jak w przypadku badania o akronimie SUPER-1 [14]-[20], dotyczącego bezpośredniego porównania syldenafilu względem placebo i rozumiana jako odsetek pacjentów, u których doszło do poprawy, o co najmniej jedną klasę czynnościową NYHA według klasyfikacji WHO [4], [14].

Tabela 4. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.

Analizowany parametr kliniczny	Ref.	Okres obserwacji	Grupa badana n/N (%)*	Grupa kontrolna n/N (%)*	RB [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
Poprawa klasy czynnościowej NYHA wg klasyfikacji WHO (populacja ITT)	[4]	16 tygodni	Tadalafil 14/37(38%)	Placebo 6/37 (16%)	2,33 [1,05; 5,40]	<0,05	5 [3; 78]
	[14]	12 tygodni	Sildenafil 19**/69 (28%)	Placebo 5/70 (7**%)	3,86 [1,60; 9,57]	<0,05	5 [4; 13]

W przypadku badania o akronimie PHIRST odniesiono się do grupy nieleczonej bozentanem. * wartości podane w publikacjach [4], [14]. ** wartości obliczone przez autorów analizy.

W badaniu klinicznym o akronimie PHIRST-1, podanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę względem placebo wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia poprawy, co najmniej o jedną klasę czynnościową według WHO [4]. Również w badaniu klinicznym [14] podanie syldenafilu w dawce 20mg/3 razy na dobę związane było z istotnie statystycznie w porównaniu do placebo większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy o co najmniej jedną klasę czynnościową według WHO.

Tabela 5. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego - poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO [4] vs [14].

Analizowany parametr kliniczny	tadalafil vs placebo	syldenafil vs placebo	Wartość p pomiędzy grupami
tadalafil w dawce 40 mg/dobę ([4]) vs syldenafil w dawce 20 mg/3x na dobę ([14])			
Poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO RB [95% CI]	2,33 [1,05; 5,40]* <0,05	3,86 [1,60; 9,57]* <0,05	>0,05
	0,61 [0,17; 2,12]		

* wyniki porównania tadalafil vs placebo i syldenafil vs placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabeli (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono, że **stosowania tadalafilu** w grupie badanej **jest równie skuteczne** ($p > 0,05$), **co podanie syldenafilu w grupie kontrolnej względem poprawy klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO**, dla kombinacji dawek: tadalafil w dawce 40 mg/dobę vs syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [4] vs [14].

Kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego

W badaniu klinicznym o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] punkt końcowy „kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego” definiowano jako: wystąpienie zgonu, konieczność przeszczepu serca i/lub płuca, wykonanie septostomii przedsionkowej, hospitalizację z powodu nasilenia objawów tętniczego nadciśnienia płucnego, konieczność rozpoczęcia terapii za pomocą innych leków, pogorszenie klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO [2], [4], [6]. W badaniu klinicznym o akronimie SUPER-1 [14]-[20] „kliniczne pogorszenie przebiegu choroby” definiowano jako: wystąpienie zgonu, konieczność transplantacji, hospitalizację z powodu nasilenia objawów nadciśnienia płucnego lub konieczność zastosowania innych leków (tj. epoprostenolu podawanego dożylnie lub bozentanu) [14].

Ze względu na różnicę w definicji analizowanego, złożonego punktu końcowego „kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego” w odniesieniu do dwóch składowych (w badaniu o akronimie PHIRST-1 wymieniono septostomie przedsionkową oraz pogorszenie klasy czynnościowej, czego nie brano pod uwagę w badaniu o akronimie SUPER-1) porównanie pośrednie pomiędzy tadalafil, a syldenafitem było niemożliwe do przeprowadzenia. Poniżej przedstawiono jednak wyniki uzyskane w obu badaniach w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Tabela 6. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.

Analizowany parametr kliniczny	Nr referencji	Okres obserwacji	Grupa badana n/N (%)*	Grupa kontrolna n/N (%)*	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
Pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (populacja ITT)	[4]	16 tygodni	Tadalafil 2/37 (5%)	Placebo 8/37 (22%)	RR=0,25 [0,06; 0,95]	$p < 0,05$	7 [4; 166]
	[14]	12 tygodni	Syldenafil 3/69 (4%)	Placebo 7/70 (10%)	RR=0,43 [0,13; 1,48]	$p > 0,05$	-

W przypadku badania o akronimie PHIRST odniesiono się do grupy nieleczzonej bozentanem. * wartości podane w publikacjach [4], [14].

** wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w porównaniu z placebo podanie syldenafilu w dawce 20 mg/3 razy na dobę jest równie skuteczne w zakresie pogorszenia klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO ($p > 0,05$) [14]. Z kolei **podanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia pogorszenia klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w porównaniu do grupy otrzymującej placebo [4].**

5.2.1.2. Dodatkowe analizy przeprowadzone w ramach badań o akronimach PHIRST-1 oraz SUPER-1

A. Pozostałe punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej analizowane w badaniach o akronimach PHIRST-1 oraz SUPER-1

Dane przedstawione w tabeli poniżej dotyczą populacji pacjentów z grupy otrzymującej tadalafil w dawce 40 mg/dobę w badaniu o akronimie PHIRST-1, którzy nie byli leczeni bozentanem lub otrzymywali w grupie kontrolnej placebo [4] oraz populacji pacjentów włączonych do badania o akronimie SUPER-1 [14].

Tabela 7. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły pozostałe analizowane punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej oceniane w badaniach o akronimach PHIRST-1 i SUPER-1; populacja ITT [4], [14].

Analizowany parametr kliniczny	Ref.	Okres obserwacji	Grupa badana n/N (%)*	Grupa kontrolna n/N (%)*	RB/ RR/ Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
Zmiany klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO [tadalafil w dawce 40 mg/dobę vs placebo]							
Poprawa o 1 klasę czynnościową	[4]	16 tygodni	14/37(38%)	6/37 (16%)	RB=2,33 [1,05; 5,40]	<0,05	5 [3; 78]
Poprawa o 2 klasy czynnościowe			0/37 (0%)	0/37 (0%)	-	-	-
Brak zmiany klasy czynnościowej			19/37 (51%)	23/37 (62%)	RR=0,83 [0,54; 1,23]	>0,05	-
Kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego [syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę vs placebo]							
Zgon	[14]	12 tygodni	1/69 (1%)	1/70 (1%)	RR=1,01 [0,11; 9,60]	>0,05	-
Hospitalizacja z powodu nasilenia objawów			2/69 (3%)	7/70 (10%)	RR=0,29 [0,07; 1,18]	>0,05	-
Konieczność włączenia do terapii innych leków			0/69 (0%)	1/70 (1%)	Peto OR=0,14 [0,00; 6,92]	>0,05	-

W przypadku badania o akronimie PHIRST-1 odniesiono się do grupy nieleczonej bozentanem. * wartości podane w publikacjach [4], [14].

** wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę względem placebo wiąże się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy o 1 klasę czynnościową NYHA według klasyfikacji WHO ($p < 0,05$) [4]. Ponadto, w badaniu o akronimie PHIRST-1 w żadnej z analizowanych grup (tadalafil vs placebo) nie wystąpiła poprawa o 2 klasy czynnościowe NYHA według klasyfikacji WHO [4].

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy podawaniem placebo oraz stosowaniem: tadalafilu [4] i syldenafilu [14].

Tylko w badaniu o akronimie SUPER-1 [14]-[20] dotyczącym bezpośredniego porównania syldenafilu względem placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego oceniono parametrycznie zmiany nasilenia duszności w skali Borga, definiowane jako różnica w punktacji pomiędzy okresem wyjściowym (ang. *baseline*) i okresem po terapii. W 12 tygodniu trwania badania, zarówno w grupie badanej, w której podawano syldenafil w dawce 20 mg/3 razy dobowo, jak i grupie kontrolnej otrzymującej placebo stwierdzono brak istotnych różnic odnośnie zmian nasilenia duszności ocenianej za pomocą skali Borg'a w odniesieniu do stanu początkowego. Obserwowana różnica w grupie badanej wobec grupy placebo wyniosła -1 punkt [-1,0; 99% CI: -1,0; 0,0; $p =$ nie podano] [14]. W badaniu o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] dotyczącym bezpośredniego porównania tadalafilu względem placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego podano jedynie informację o braku różnic pomiędzy interwencjami (brak parametrów i definicji zmiany nasilenia duszności w skali Borga).

Dane przedstawione w tabeli poniżej dotyczą populacji ogólnej (niezależnie czy otrzymywali oni wcześniej terapię bozentanem czy nie) pacjentów z grupy otrzymującej tadalafil w dawce 40 mg/dobę w badaniu o akronimie PHIRST-1 lub którzy otrzymywali w grupie kontrolnej placebo [2].

Tabela 8. Poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie testu 6MWD po 16 tygodniach leczenia (populacja ogólna) [2].

Poprawa wydolności wysiłkowej - Ogółem		
Oceniany punkt końcowy	Tadalafil 40 mg/dobę (n=79)	
Poprawa wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6MWD [metry] skorygowana o placebo	33 m [95%CI: 15; 50]	
Istotność statystyczna różnicy (p) w porównaniu z placebo	p<0,001	
Poprawa wydolności wysiłkowej w zależności od klasy czynnościowej		
Oceniany punkt końcowy	I lub II klasa czynnościowa	III lub IV klasa czynnościowa
Poprawa wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6MWD [metry] skorygowana o placebo	24 m [95%CI: 0; 48]	36 m [95%CI: 11; 60]
Istotność statystyczna różnicy (p) w porównaniu z placebo	p=0,04	p=0,02

W 16 tygodniu trwania badania wykazano, że zastosowanie tadalafilu powoduje znamienne statystycznie zwiększenie dystansu pokonywanego przez chorych w czasie 6-minutowego chodu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, zarówno przy dobowej dawce wynoszącej 10 mg ($p=0,047$), jak i w przypadku zastosowania dawki 20 mg ($p=0,028$). Największą różnicę między wynikami testu 6MWD w odniesieniu do grupy kontrolnej raportowano w grupie pacjentów poddanych terapii tadalafil w dawce 40 mg/dobę. Średni wynik testu 6MWD w grupie chorych otrzymujących tadalafil w dawce 40 mg skorygowany o wartość uzyskaną w grupie placebo wynosił 33 metry ($p<0,001$). W odniesieniu do poprawy wydolności wysiłkowej nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy terapią tadalafil w dawce 2,5 mg/dobę a podawaniem placebo ($p=0,402$) [2].

W porównaniu z placebo, zastosowanie tadalafilu w dobowej dawce wynoszącej 40 mg przez okres 16 tygodni wiąże się ze statystycznie istotnym wydłużeniem dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu tj. znamienym zwiększeniem wydolności wysiłkowej u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III lub IV klasie czynnościowej WHO ($p=0,02$). Mniejszą, choć nadal istotną statystycznie różnicę pomiędzy terapią tadalafil a podawaniem placebo raportowano również w subpopulacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w I lub II klasie czynnościowej WHO ($p=0,04$) [2].

Tabela 9. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły pozostałe analizowane punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej oceniane w badaniu o akronimie PHIRST-1 po 16 tygodniach leczenia (populacja ogólna) [2].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana tadalafil n/N (%)*	Grupa kontrolna placebo n/N (%)*	RR/ Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
Zmiany klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO					
W odniesieniu do odsetka pacjentów, u których w trakcie badania doszło do zmian klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego tj. poprawy lub pogorszenia klasy czynnościowej według WHO nie obserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy terapią tadalafil, a podawaniem placebo w populacji ogólnej.					
Kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego					
Czas do wystąpienia klinicznego pogorszenia objawów choroby uległ statystycznie istotnemu wydłużeniu w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil w dawce 40 mg/dobę w porównaniu z placebo ($p=0,041$).					
Pogorszenie objawów choroby	4/69 (5%)	13/70 (16%)	RR=0,32 [0,11; 0,88]	p<0,05	8 [5; 50]
Zgon	0/69 (0%)	1/70 (1,2%)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,08]	p>0,05	-
Hospitalizacja z powodu nasilenia objawów choroby	1/69 (1,26%)	2/70 (2,43%)	RR=0,52 [0,07; 3,89]	p>0,05	-
Konieczność włączenia do terapii innych leków	1/69 (1,26%)	0/70 (0%)	Peto OR=7,68 [0,15; 387;06]	p>0,05	-
Pogorszenie klasy czynnościowej według WHO	3/69 (4%)	11/70 (13%)	RR=0,28 [0,09; 0,90]	p<0,05	9 [5; 68]

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę w populacji ogólnej z badania o akronimie PHIRST-1 związane jest z istotnie statystycznie mniejszym w porównaniu do placebo ryzykiem wystąpienia: pogorszenia objawów choroby oraz pogorszenia klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni [2].

W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych (zgon, hospitalizacja z powodu nasilenia objawów choroby, konieczność włączenia do terapii innych leków) pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) [2].

W populacji ogólnej [2], pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów otrzymujących tadalafil oraz placebo nie raportowano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do zmian stopnia nasilenia duszności ocenianej w skali Borga.

B. Jakość życia

Badanie o akronimie PHIRST-1 – populacja ogólna (referencja [6])

Wpływ zastosowanego leczenia na zmianę jakości życia chorych analizowano na początku badania oraz w 8. i 16. tygodniu leczenia za pomocą dwóch kwestionariuszy: SF-36 (ang. *Short Form Health Survey*) oraz EQ-5D (ang. *EuroQuality of Life-5D*). Kwestionariusz SF-36 jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 wskaźników jakości życia takich jak: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Zgodnie z obowiązującą zasadą, im wyższy wskaźnik, tym bardziej pozytywna jest samoocena badanego w zakresie tego, co zawierają przyjęte pojęcia jakości życia. Z kolei, za pomocą kwestionariusza EuroQol (EQ5D) ocenia się ogólną jakość życia według 5 kryteriów, takich jak: mobilność, samoopieka, codzienna aktywność, ból i dyskomfort oraz niepokój (lęk, depresja) u badanych pacjentów. Wyniki zawierają się w przedziale 0 (najgorszy stan zdrowia) do 1 (pełne zdrowie).

W tabeli poniżej przedstawiono składowe kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 oraz zmiany punktacji w 16 tygodniu leczenia tadalafillem w dawce 40 mg/dobę lub otrzymywania placebo w odniesieniu do wartości początkowych.

Tabela 10. Zmiany punktacji w skali oceniającej jakość życia (SF-36), w odniesieniu do wartości początkowych [6].

Kwestionariusz SF-36	Tadalafil 40 mg/dobę (n=79)	Placebo (n=82)
Funkcjonowanie fizyczne	41,3	38,4
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego,	43,5	40,8
Dolegliwości bólowe	60,3	59,0
Ogólne poczucie zdrowia	38,2	46,6
Witalność	44,8	44,2
Funkcjonowanie społeczne	63,5	64,5
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	63,4	64,7
Poczucie zdrowia psychicznego	65,7	66,6

W porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u pacjentów leczonych tadalafillem w dawce 40 mg/dobę obserwowano poprawę w odniesieniu do aktywności fizycznej, ról społecznych zależnych od wydolności fizycznej, dolegliwości bólowych, witalności w skali SF-36. Nie obserwowano poprawy dotyczącej ogólnego stanu zdrowia, ról społecznych, pełnienia ról wynikających z problemów emocjonalnych i stanu zdrowia psychicznego w skali SF-36.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny ogólnej jakości życia oceniane za pomocą kwestionariusza EQ5D, zarówno w wersji amerykańskiej, jak i brytyjskiej, a także zmiany punktacji w wizualnej skali analogowej (VAS) w odniesieniu do wartości początkowych.

Tabela 11. Zmiany punktacji w skali oceniającej jakość życia (EQ-5D), w odniesieniu do wartości początkowych [6].

Kwestionariusz EQ-5D	Tadalafil 40 mg/dobę (n=79)	Placebo (n=82)
Punktacja w skali EQ-5D – wersja amerykańska	0,74	0,75
Punktacja w skali EQ-5D – wersja brytyjska	0,65	0,66
Punktacja wizualnej skali analogowej (VAS)	59,7	56,3

W porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych tadalafillem w dawce 40 mg/dobę obserwowano poprawę wyników w skali EQ-5D w wersji amerykańskiej i brytyjskiej, obejmującej takie zagadnienia, jak: możliwość poruszania się, dbania o siebie, wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dolegliwości, nasilenia lęku/depresji, a także w wizualnej skali analogowej (VAS).

Podsumowując, wyniki niniejszej analizy wskazują, że terapia tadalafillem wpływa na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL; ang. *Health Related Quality of Life*) oraz na poprawę wydolności wysiłkowej u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Największe różnice odnośnie

analizowanych parametrów w odniesieniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo raportowano w przypadku terapii tadalafilami w dobowej dawce wynoszącej 40 mg, zarówno w ocenie jakości życia w skali EQ-5D, EQ-VAS, a także w odniesieniu do 6 z 8 aspektów jakości życia uwzględnianych w skali SF-36.

Pomimo, że u chorych poddanych terapii tadalafilami w dawce 40 mg/dobę obserwowano znamienne poprawę wydolności wysiłkowej oraz poprawę jakości życia, w niniejszym badaniu nie udało się wykazać silnej zależności pomiędzy wynikami testu 6-MWD, a ocenami pacjentów dotyczącymi aspektów jakości życia uwzględnionych w kwestionariuszach SF-36 oraz EQ-5D.

Jak podkreślają autorzy publikacji, relatywnie zróżnicowana populacja pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddana ocenie w niniejszym badaniu, a w szczególności duży odsetek chorych stosujących uprzednio lub jednocześnie bozentan, mogła mieć pewien wpływ na obserwowane wyniki. Niemniej jednak, dodatkowa analiza przeprowadzona w podgrupach pacjentów stosujących lub niestosujących bozentanu wskazała na zbliżoną poprawę wskaźników jakości życia w obu grupach, co jednocześnie umożliwia uogólnienie raportowanych wyników na szerszą populację pacjentów.

Badanie o akronimie SUPER-1 (referencja [19], [20])

W referencji [19] oraz [20] oceniano wpływ leczenia sildenafilami w dawce 20 mg/3 razy na dobę w porównaniu do placebo, w odniesieniu do zmian jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL; ang. *Health Related Quality of Life*) u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Do oceny jakości życia wybrano kwestionariusz SF-36, jak również oceniano ją za pomocą kwestionariusza EuroQol (EQ5D). Opis obu kwestionariuszy został szczegółowo omówiony powyżej przy okazji omawiania jakości życia ocenianej w populacji ogólnej w ramach badania o akronimie PHIRST [6].

W tabeli poniżej przedstawiono różnice pomiędzy sildenafilami względem placebo w wynikach składowych kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 oraz zmiany punktacji po 12. tygodniu leczenia w odniesieniu do wartości początkowych. Wyniki w grupie sildenafilu są podane zbiorczo dla dawek 20 mg, 40 mg i 80 mg/ 3 razy na dobę.

Tabela 12. Średnia zmian punktacji w skali oceniającej jakość życia (SF-36) po 12 tygodniu leczenia w odniesieniu do wartości początkowych [20].

Kwestionariusz SF-36	Sildenafil 20 mg, 40 mg, 80 mg (N=207) [MD]	Placebo (N=70) [MD]	Wartość p dla różnicy pomiędzy interwencjami
Funkcjonowanie fizyczne	13,71	4,48	p<0,001
Ogólne poczucie zdrowia	7,98	0,31	p<0,001
Witalność	11,69	5,50	p<0,05

W odniesieniu do wyników przedstawionych w powyższej tabeli, w przypadku podania sildenafilu względem grupy otrzymującej placebo raportowano istotne statystycznie ($p<0,05$) różnice w średniej zmianie punktacji dla obszaru funkcjonowania fizycznego, ogólnego poczucia zdrowia oraz obszaru witalności po 12. tygodniu leczenia w odniesieniu do wartości początkowych. Zaprezentowane w powyższej tabeli istotne statystycznie różnice w zmianach punktacji kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 obserwowane były również do co najmniej 24 tygodnia w grupie pacjentów, która kontynuowała terapię sildenafilem w ocenianych dawkach (20 mg, 40 mg, 80 mg/3 razy na dobę).

W okresie od randomizacji do 12 tygodnia leczenia nie zaobserwowano różnic w średniej zmianie punktacji w skali oceniającej jakość życia dla pozostałych obszarów tj.: ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego lub wynikających z problemów emocjonalnych, dolegliwości bólowych, funkcjonowania społecznego oraz poczucie zdrowia psychicznego [20]. Ponadto, nie zaobserwowano poprawy w zakresie punktacji obszarów jakości życia u pacjentów stosujących sildenafil w ww. wskazanych dawkach od tygodnia 12 do 24 dla obszaru ogólnego poczucia zdrowia [MD=0,00; 95%CI: -1,79; 1,83] oraz witalności [MD=-0,70; 95% CI: -2,96; 1,48]. Jedynie dla obszaru funkcjonowania fizycznego ocenianego za pomocą kwestionariusza SF-36 raportowano istotną statystycznie poprawę w punktacji na korzyść sildenafilu [MD=2,2; 95% CI: 0,20; 4,25] w okresie od tygodnia 12 do 24 [20].

Leczenie sildenafilem (wynik łączony dla dawek 20 mg, 40 mg, 80 mg/3x na dobę) w porównaniu z placebo na podstawie oceny ogólnej jakości życia przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza EQ5 wiązało się z istotną statystycznie poprawą w obszarze obecnego stanu zdrowia oraz indeksu użyteczności po 12 tygodniach leczenia w odniesieniu do wartości początkowych ($p<0,01$ dla obu obszarów). Ta istotna statystycznie poprawa utrzymywała się do 24 tygodnia leczenia u pacjentów otrzymujących sildenafil w ww. dawkach. Obserwowano również trend w kierunku poprawy w obszarze obecnego stanu zdrowia i indeksu użyteczności na korzyść grupy stosującej sildenafil, nie mniej jednak nie raportowano istotnie statystycznych różnic w porównaniu z placebo dla okresu od 12 do 24 tygodnia leczenia [20].

Powyższe wyniki dotyczące średnich zmian w punktacji według kwestionariusza SF-36 potwierdzone są również przez zastosowanie metody najmniejszej istotnej różnicy (ang. *Minimal Important Difference, MID*). Jest to metoda oszacowania najmniejszej różnicy w zmierzonym parametrze punktu końcowego, która wywołuje istotną zmianę kliniczną w danym punkcie końcowym. Zdecydowano się wykorzystać takie podejście analityczne dlatego, że MID umożliwia nie tylko interpretację znaczenia i ważności obserwowanej przez pacjenta (lub jego opiekuna) i lekarza zmiany, ale i oceny rangi oraz istotności potencjalnej korzyści z leczenia. Należy pamiętać, że przy oszacowaniu MID występują trudności wynikające często z odmiennych ocen oszacowanych przez pacjenta z jednej strony, a z drugiej przez lekarza [19].

Średnie minimalnej istotnej różnicy (MID) dla obszarów funkcjonowania fizycznego, witalności, funkcjonowania społecznego oraz ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego wynosiły odpowiednio: 13, 15, 21 oraz 25. Mimo iż nie raportowano istotnej statystycznie różnicy, zinterpretowano wielkość efektu (ang. *Effect Size; ES*) średnich minimalnej istotnej różnicy (średnie MID) dla ww. obszarów jako umiarkowana do dużej, rzeczywista poprawa kliniczna (a nie tylko statystyczna) w jakości życia i uzyskanie realnej korzyści z leczenia. Wynika to z założenia *a priori* i estymacji:

- średnie MID od 5,84 do 11,98 dla ww. obszarów SF-36 (funkcjonowanie fizyczne, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego) oznaczają niską korzyść z terapii syldenafilem w porównaniu z placebo,
- średnie MID od 9,73 do 19,96 dla ww. obszarów SF-36 oznaczają umiarkowaną korzyść z terapii syldenafilem w porównaniu z placebo,
- średnie MID od 15,57 do 31,94 dla ww. obszarów SF-36 oznaczają dużą korzyść z terapii syldenafilem w porównaniu z placebo [19].
-

Dodatkowo w poniższej tabeli przedstawiono również dane dotyczące pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (uzyskali poprawę z zakresie obszarów kwestionariusza SF-36) syldenafilem w dawkach 20 mg, 40 mg, 80 mg/3 razy na dobę w porównaniu do placebo.

Tabela 16. Liczba i odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie czyli uzyskali poprawę w zakresie obszarów SF-36 dla porównania sydenafilu z placebo [19].

Kwestionariusz SF-36	Sydenafil 20 mg, 40 mg, 80 mg [n/N] (%)	Placebo [n/N] (%)	Wartość p dla różnicy pomiędzy interwencjami
Funkcjonowanie fizyczne	89/200 (45%)	21 /70 (30%)	0,034
Ogólne ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	93/200 (47%)	26/68 (38%)	0,236
Funkcjonowanie społeczne	77/200 (39%)	27/70 (39%)	0,992
Witalność	83/200 (42%)	23/70 33%)	0,202

W tak zaprezentowanym dychotomicznym punkcie końcowym, tylko w zakresie obszaru funkcjonowania fizycznego istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych sildenafilem w ww. dawkach w porównaniu z placebo uzyskał poprawę. W pozostałych przypadkach między analizowanymi grupami nie raportowano istotnych statystycznie różnic po 12 tygodniach leczenia [19].

C. Zmiany parametrów hemodynamicznych

Badanie o akronimie PHIRST-1 – populacja ogólna [2]

Ocenę parametrów hemodynamicznych układu sercowo-naczyniowego przeprowadzono u 93 pacjentów. Terapia tadalafilu w dawce 40 mg/dobę wiązała się ze zmniejszeniem średniego ciśnienia w tętnicy płucnej [-4,3 mmHg; 95%CI: -8; -1; p=0,01; n=18] i oporu w naczyniach płucnych [-209 dyns/cm⁵; 95%CI: -406; -13; p=0,039; n=18] w porównaniu ze stanem wyjściowym. Leczenie tadalafilu w dobowej dawce wynoszącej 40 mg powodowało również zwiększenie pojemności minutowej serca w porównaniu z wartościami wyjściowymi [0,6 l/min.; 95%CI: 0,1; 1,6; p=0,028; n=18]. Nie obserwowano wpływu tadalafilu na zmiany średniego ciśnienia tętniczego krwi. Pomimo, że grupy pacjentów, którzy zostali poddani analizie parametrów hemodynamicznych były mało liczne wykazano, że leczenie tadalafilu u chorych nieprzyjmujących wcześniej bozentanu w większym stopniu wpłynęło na poprawę analizowanych parametrów niż w przypadku pacjentów, którzy uprzednio przyjmowali bozentan.

Badanie o akronimie SUPER-1 [14]

W przypadku pacjentów przyjmujących sildenafil, niezależnie od dawki osiągnięto istotne obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej, którym podawano placebo. Obniżenie ciśnienia w tętnicach płucnych, skorygowane o wynik rejestrowany w grupie placebo wynosiło 2,1 mmHg (p=0,04) po zastosowaniu sildenafilu w dawce 20 mg/3x na dobę. Średnia zmiana oporu w łożysku naczyń płucnych (PVR) wyniosła 122 dyny sec/cm⁵ dla sildenafilu podawanego w dawce 20 mg/3 razy na dobę. Stopień obniżenia PVR (11,2%) po 12 tygodniach stosowania sildenafilu był proporcjonalnie większy od stopnia obniżenia oporu w krążeniu systemowym; SVR (7,2%).

5.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa tadalafilu w porównaniu do syldenafilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO – porównanie pośrednie

Przeprowadzenie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa tadalafilu z syldenafilem za pomocą wspólnego komparatora (placebo), możliwe było w przypadku następujących, wspólnych punktów końcowych, takich jak ryzyko wystąpienia:

- bólu głowy,
- biegunki,
- bólu pleców,
- niestrawności,
- zaczerwienienia,
- bólu mięśni,
- bólu kończyn,
- krwawienia z nosa.

W poniższych tabelach przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których raportowano poszczególne działania niepożądane, a także oszacowane wartości ryzyka względnego wystąpienia ww. działań niepożądanych [4], [14]. Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa dotyczą populacji ITT.

5.2.2.1 Ryzyko wystąpienia bólu głowy

Tabela 13. Ryzyko wystąpienia bólu głowy w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.

Raportowane działania niepożądane	Ref.	Okres obserwacji	Grupa badana n/N (%)*	Grupa kontrolna n/N (%)*	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Ryzyko wystąpienia bólu głowy	[4]	16 tygodni	Tadalafil 14/37 (38)	Placebo 3/37 (8)	4,67 [1,61; 14,38]	<0,05	4 [3; 9]
	[14]	12 tygodni	Sildenafil 32/69 (46)	Placebo 27/70 (39)	1,20 [0,82; 1,78]	>0,05	-

W przypadku badania o akronimie PHIRST odniesiono się do grupy nieleczzonej bozentanem. * wartości podane w publikacjach [4], [14]. ** wartości obliczone przez autorów analizy.

W badaniu klinicznym o akronimie PHIRST-1, podanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę względem placebo wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia bólu głowy ($p < 0,05$) [4]. Z kolei w badaniu o akronimie SUPER-1 pomiędzy analizowanymi grupami (sildenafil w dawce 20 mg/3

razy na dobę vs placebo) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia bólu głowy [14].

Tabela 14. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia bólu głowy [4] vs [14].

Raportowane działania niepożądane	tadalafil vs placebo	syldenafil vs placebo	Wartość p pomiędzy grupami
tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] vs syldenafil w dawce 20 mg/3x na dobę [14]			
Ryzyko wystąpienia bólu głowy RR [95% CI]	4,67 [1,61; 14,38]* <0,05	1,20 [0,82; 1,78]* >0,05	<0,05
	3,88 [1,14; 13,20]		

* wyniki porównania tadalafil vs placebo i syldenafil vs placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników przeprowadzonego porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono, że **stosowanie tadalafilu (w grupie badanej) wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia bólu głowy, w porównaniu do syldenafilu** dla kombinacji dawek: tadalafil w dawce 40 mg/dobę vs syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę.

5.2.2.2 Ryzyko wystąpienia bólu pleców

Tabela 15. Ryzyko wystąpienia bólu pleców w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.

Raportowane działania niepożądane	Ref.	Okres obserwacji	Grupa badana n/N (%)*	Grupa kontrolna n/N (%)*	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]
Ryzyko wystąpienia bólu pleców	[4]	16 tygodni	Tadalafil 3/37 (8%)	Placebo 2/37 (5%)	1,50 [0,32; 7,22]	>0,05	-
	[14]	12 tygodni	Syldenafil 9/69 (13%)	Placebo 8/70 (11%)	1,14 [0,48; 2,72]	>0,05	-

W przypadku badania o akronimie PHIRST-1 odniesiono się do grupy nieleczonej bozentanem. * wartości podane w publikacjach [4], [14] ** wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic względem placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu pleców w przypadku zarówno porównania go z grupą otrzymującą w badaniu o akronimie PHIRST-1 tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4], jaki i w porównaniu

do grupy otrzymującej w badaniu o akronimie SUPER-1 syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14].

Tabela 16. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia bólu pleców [4] vs [14].

Raportowane działania niepożądane	tadalafil vs placebo	syldenafil vs placebo	Wartość p pomiędzy grupami
tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] vs syldenafil w dawce 20 mg/3x na dobę [14]			
Ryzyko wystąpienia bólu pleców RR [95% CI]	1,50 [0,32; 7,22]* >0,05	1,14 [0,48; 2,72]* >0,05	>0,05
	1,31 [0,19; 9,21]		

* wyniki porównania tadalafil vs placebo i syldenafil vs placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono że **stosowanie tadalafilu (w grupie badanej) jest równie bezpieczne ($p > 0,05$) co stosowanie syldenafilu (w grupie kontrolnej) względem częstości występowania bólu pleców** dla kombinacji dawek: tadalafil w dawce 40 mg/dobę vs syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę.

5.2.2.3 Ryzyko wystąpienia bólu mięśni

Tabela 17. Ryzyko wystąpienia mięśni pleców w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.

Raportowane działania niepożądane	Ref.	Okres obserwacji	Grupa badana n/N (%)*	Grupa kontrolna n/N (%)*	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]
Ryzyko wystąpienia bólu mięśni	[4]	16 tygodni	Tadalafil 6/37 (16%)	Placebo 1/37 (3%)	6,00 [1,02; 37,12]	<0,05	34 [9; 18]
	[14]	12 tygodni	Syldenafil 5/69 (7%)	Placebo 3/70 (4%)	1,69 [0,46; 6,23]	>0,05	-

W przypadku badania o akronimie PHIRST-1 odniesiono się do grupy nieleczzonej bozentanem. * wartości podane w publikacjach [4], [14]. ** wartości obliczone przez autorów analizy.

W badaniu klinicznym o akronimie PHIRST-1, podanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę względem placebo wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia bólu mięśni ($p < 0,05$) [4]. Z kolei w badaniu o akronimie SUPER-1 pomiędzy analizowanymi grupami (syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę vs placebo) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia bólu mięśni [14].

Tabela 18. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia bólu mięśni [4], [14].

Raportowane działania niepożądane	tadalafil vs placebo	syldenafil vs placebo	Wartość p pomiędzy grupami
tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] vs syldenafil w dawce 20 mg/3x na dobę [14]			
Ryzyko wystąpienia bólu mięśni RR [95% CI]	6,00 [1,02; 37,12]* <0,05	1,69 [0,46; 6,23]* >0,05	>0,05
	3,55 [0,29; 42,91]		

* wyniki porównania tadalafil vs placebo i syldenafil vs placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono, że **stosowanie tadalafilu (w grupie badanej) jest równie bezpieczne ($p > 0,05$) co podanie syldenafilu (w grupie kontrolnej) względem częstości występowania bólu mięśni** dla kombinacji dawek: tadalafil w dawce 40 mg/dobę vs syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę.

5.2.2.4 Ryzyko wystąpienia bólu kończyn

Tabela 19. Ryzyko wystąpienia bólu kończyn w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.

Raportowane działania niepożądane	Ref.	Okres obserwacji	Grupa badana n/N (%)*	Grupa kontrolna n/N (%)*	Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]
Ryzyko wystąpienia bólu kończyn	[4]	16 tygodni	Tadalafil 4/37 (11%)	Placebo 0/37 (0%)	Peto OR=8,05 [1,09; 59,58]	<0,05	10 [5; 129]
	[14]	12 tygodni	Syldenafil 5/69 (7%)	Placebo 4/70 (6%)	1,27 [0,55; 6,87]	>0,05	-

W przypadku badania o akronimie PHIRST-1 odniesiono się do grupy nieleczzonej bozentanem. * wartości podane w publikacjach [4], [14]. ** wartości obliczone przez autorów analizy.

W badaniu klinicznym o akronimie PHIRST-1, podanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę względem placebo wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia bólu kończyn ($p < 0,05$) [4]. Z kolei w badaniu o akronimie SUPER-1 pomiędzy analizowanymi grupami (syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę vs placebo) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia bólu kończyn [14].

Tabela 20. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia bólu kończyn [4] vs [14].

Raportowane działania niepożądane	tadalafil vs placebo	syldenafil vs placebo	Wartość p pomiędzy grupami
tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] vs syldenafil w dawce 20 mg/3x na dobę [14]			
<u>Ryzyko wystąpienia bólu kończyn</u> Peto OR [95% CI]	Peto OR=8,05 [1,09; 59,58]* <0,05	1,27 [0,55; 6,87]* >0,05	>0,05
	6,26 [0,56; 69,88]		

* wyniki porównania tadalafil vs placebo i syldenafil vs placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono, iż **stosowanie tadalafilu (w grupie badanej) jest równie bezpieczne ($p > 0,05$) co podanie syldenafilu (w grupie kontrolnej) względem częstości występowania bólu kończyn dla kombinacji dawek: tadalafil w dawce 40 mg/dobę vs syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę.**

5.2.2.5 Ryzyko wystąpienia niestrawności

Tabela 21. Ryzyko wystąpienia niestrawności w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.

Raportowane działania niepożądane	Ref.	Okres obserwacji	Grupa badana n/N (%)*	Grupa kontrolna n/N (%)*	Peto OR/ RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]
Ryzyko wystąpienia niestrawności	[4]	16 tygodni	Tadalafil 3/37 (8%)	Placebo 0/37 (0%)	Peto OR=7,82 [0,79; 77,57]	>0,05	-
	[14]	12 tygodni	Syldenafil 9/69 (13%)	Placebo 5/70 (7%)	1,83 [0,68; 4,99]	>0,05	-

W przypadku badania o akronimie PHIRST-1 odniesiono się do grupy nieleczzonej bozentanem. * wartości podane w publikacjach [4], [14]. ** wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic względem placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia niestrawności w przypadku zarówno porównania go z grupa otrzymująca w badaniu o akronimie PHIRST-1 tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4], jaki i w porównaniu do grupy otrzymującej w badaniu o akronimie SUPER-1 syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14].

Tabela 22. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia niestrawności [4] vs [14].

Raportowane działania niepożądane	tadalafil vs placebo	syldenafil vs placebo	Wartość p pomiędzy grupami
tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] vs syldenafil w dawce 20 mg/3x na dobę [14]			
<u>Ryzyko wystąpienia niestrawności</u> Peto OR [95% CI]	Peto OR=7,82 [0,79; 77,57]* >0,05	1,83 [0,68; 4,99]* >0,05	>0,05
	4,09 [0,32; 52,19]		

* wyniki porównania tadalafil vs placebo i syldenafil vs placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono, iż **stosowanie tadalafilu (w grupie badanej) jest równie bezpieczne ($p > 0,05$) co podanie syldenafilu (w grupie kontrolnej) względem częstości występowania niestrawności** dla kombinacji dawek: tadalafil w dawce 40 mg/dobę vs syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę.

5.2.2.6 Ryzyko wystąpienia biegunki

Tabela 23. Ryzyko wystąpienia biegunki w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.

Raportowane działania niepożądane	Ref.	Okres obserwacji	Grupa badana n/N (%)*	Grupa kontrolna n/N (%)*	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]
Ryzyko wystąpienia biegunki	[4]	16 tygodni	Tadalafil 5/37 (14%)	Placebo 1/37 (3%)	5,00 [0,83; 31,57]	>0,05	-
	[14]	12 tygodni	Syldenafil 6/69 (9%)	Placebo 4/70 (6%)	1,52 [0,48; 4,85]	>0,05	-

W przypadku badania o akronimie PHIRST-1 odniesiono się do grupy nielezionej bozentanem. * wartości podane w publikacjach[4], [14]. ** wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic względem placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia biegunki w przypadku zarówno porównania go z grupą otrzymującą w badaniu o akronimie PHIRST-1 tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4], jaki i w porównaniu do grupy otrzymującej w badaniu o akronimie SUPER-2 syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14].

Tabela 24. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia biegunki [4] vs [14].

Raportowane działania niepożądane	tadalafil vs placebo	syldenafil vs placebo	Wartość p pomiędzy grupami
tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] vs syldenafil w dawce 20 mg/3x na dobę [14]			
Ryzyko wystąpienia biegunki RR [95% CI]	5,00 [0,83; 31,57]* >0,05	1,52 [0,48; 4,85]* >0,05	>0,05
	3,29 [0,29; 37,23]		

* wyniki porównania tadalafil vs placebo i syldenafil vs placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono, iż **stosowanie tadalafilu (w grupie badanej) jest równie bezpieczne co podanie syldenafilu (w grupie kontrolnej) względem częstości występowania biegunki** dla kombinacji dawek: tadalafil w dawce 40 mg/dobę vs syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę.

5.2.2.7 Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia twarzy

Tabela 25. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia twarzy w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.

Raportowane działania niepożądane	Ref.	Okres obserwacji	Grupa badana n/N (%)*	Grupa kontrolna n/N (%)*	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]
Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia twarzy	[4]	16 tygodni	Tadalafil 4/37 (11%)	Placebo 1/37 (3%)	4,00 [0,64; 26,03]	>0,05	-
	[14]	12 tygodni	Syldenafil 7/69 (10%)	Placebo 3/70 (4%)	2,37 [0,70; 8,17]	>0,05	-

W przypadku badania o akronimie PHIRST-1 odniesiono się do grupy nieleczzonej bozentanem.

* wartości podane w publikacjach [4], [14]. ** wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic względem placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaczerwienienia twarzy w przypadku zarówno porównania go z grupą otrzymującą w badaniu o akronimie PHIRST-1 tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4], jaki i w porównaniu do grupy otrzymującej w badaniu o akronimie SUPER-1 syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14].

Tabela 26. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia zaczerwienienia [4] vs [14].

Raportowane działania niepożądane	tadalafil vs placebo	syldenafil vs placebo	Wartość p pomiędzy grupami
tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] vs syldenafil w dawce 20 mg/3x na dobę [14]			
Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia twarzy RR [95% CI]	4,00 [0,64; 26,03]* >0,05	2,37 [0,70; 8,17]* >0,05	>0,05
	1,69 [0,14; 20,85]		

* wyniki porównania tadalafil vs placebo i syldenafil vs placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono, iż **stosowanie tadalafilu (w grupie badanej) jest równie bezpieczne ($p > 0,05$) co podanie syldenafilu (w grupie kontrolnej) względem częstości występowania zaczerwienienia twarzy** dla kombinacji dawek: tadalafil w dawce 40 mg/dobę vs syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę.

5.2.2.8 Ryzyko wystąpienia krwawienia z błony śluzowej nosa

Tabela 27. Ryzyko wystąpienia krwawienia z błony śluzowej nosa w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.

Raportowane działania niepożądane	Ref.	Okres obserwacji	Grupa badana n/N (%)*	Grupa kontrolna n/N (%)*	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNT/NNH [95% CI]
Ryzyko wystąpienia krwawienia z błony śluzowej nosa	[4]	16 tygodni	Tadalafil 1/37 (3%)	Placebo 2/37 (5%)	0,50 [0,07; 3,68]	>0,05	-
	[14]	12 tygodni	Syldenafil 6/69 (9%)	Placebo 1/70 (1%)	6,09 [1,00; 38,04]	>0,05	-

W przypadku badania o akronimie PHIRST-1 odniesiono się do grupy nieleczzonej bozentanem. * wartości podane w publikacjach [4], [14]. ** wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic względem placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwawienia z błony śluzowej nosa w przypadku zarówno porównania go z grupą otrzymującą w badaniu o akronimie PHIRST-1 tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4], jaki i w porównaniu do grupy otrzymującej w badaniu o akronimie SUPER-1 syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14].

Tabela 28. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia krwawienia z błony śluzowej nosa [4] vs [14].

Raportowane działania niepożądane	tadalafil vs placebo	syldenafil vs placebo	Wartość p pomiędzy grupami
tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] vs syldenafil w dawce 20 mg/3x na dobę [14]			
<u>Ryzyko wystąpienia krwawienia z błony śluzowej nosa</u> RR [95% CI]	0,50 [0,07; 3,68]* >0,05	6,09 [1,00; 38,04]* >0,05	>0,05
	0,08 [0,00; 1,92]		

* wyniki porównania tadalafil vs placebo i syldenafil vs placebo obliczono w programie StatsDirect® w celu zachowania zgodności z danymi z tabel (wyniki uzyskane w trakcie obliczeń za pomocą modelu pośredniego nieznacznie się różnią).

Na podstawie wyników porównania pośredniego przedstawionych w powyższej tabeli stwierdzono, iż **stosowanie tadalafilu (w grupie badanej) jest równie bezpieczne ($p > 0,05$) co podanie syldenafilu (w grupie kontrolnej) względem częstości występowania krwawienia z błony śluzowej nosa** dla kombinacji dawek: tadalafil w dawce 40 mg/dobę vs syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę.

5.2.2.9. Pozostałe punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa oceniane w ramach badań o akronimach PHIRST-1 oraz SUPER-2, dla których niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego

Badanie o akronimie PHIRST-1

Dane przedstawione w tabeli poniżej dotyczą populacji pacjentów z grupy otrzymującej tadalafil w dawce 40 mg/dobę w badaniu o akronimie PHIRST-1, którzy nie byli leczeni bozentanem lub otrzymywali w grupie kontrolnej placebo [4]

Tabela 29. Ryzyko wystąpienia pozostałych działań niepożądanych w leczeniu I rzutu w grupie badanej leczonej tadalafillem w dawce 40 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [4].

Raportowane działania niepożądane	Grupa badana Tadalafil 40 mg (N=37) n (%)*	Grupa kontrolna Placebo (n=37) n (%)*	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNT/NNH [95% CI]**
Co najmniej 1 działanie niepożądane	36** (97%)	27** (73%)	1,33 [1,12; 1,71]	<0,05	5 [3; 11]
Obrzęki obwodowe	3 (8%)	3 (8%)	1,00 [0,24; 4,12]	>0,05	-

Nudności	5 (14%)	2 (5%)	2,50 [0,60; 10,74]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	6 (16%)	1 (3%)	6,00 [1,02; 37,12]	<0,05	8 [4; 919]
Duszności	3 (8%)	2 (5%)	1,50 [0,32; 7,22]	>0,05	-
Skurcz mięśni	1 (3%)	1 (3%)	1,00 [0,11; 9,37]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	4 (11%)	2 (5%)	2,00 [0,45; 8,98]	>0,05	-
Zawroty głowy	4 (11%)	4 (11%)	1,00 [0,29; 1,65]	>0,05	-

* wartości podane w publikacjach [4]. ** wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę względem placebo wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: co najmniej 1 działania niepożądanego oraz zapalenia jamy nosowo-gardłowej ($p < 0,05$) [4].

W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych (obrzęki obwodowe, nudności, duszności, skurcz mięśni, infekcje górnych dróg oddechowych, zawroty głowy) pomiędzy analizowanymi grupami (tadalafil w dawce 40 mg/dobę vs placebo) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$).

Dane przedstawione w tabeli poniżej dotyczą populacji ogólnej (niezależnie czy otrzymywali oni wcześniej terapię bozentanem czy nie) pacjentów z grupy otrzymującej tadalafil w dawce 40 mg/dobę w badaniu o akronimie PHIRST-1 lub którzy otrzymywali w grupie kontrolnej placebo [2]

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie 16 tygodni trwania badania klinicznego w przypadku wzięcia pod uwagę danych z publikacji [2] (badanie o akronimie PHIRST-1) dotyczących łącznej (przyjmującej lub nie dodatkowo bozentan) populacji chorych leczonych tadalafillem w dawce 40 mg/dobę. Wszystkie analizowane dawki tadalafilu były dobrze tolerowane przez pacjentów. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały: ból głowy, bóle mięśni oraz uderzenia gorąca. Większość raportowanych działań niepożądanych charakteryzowała się małym lub umiarkowanym nasileniem. Odsetek pacjentów, którzy wycofali się z dalszego udziału w badaniu z powodu toksyczności terapii był niski, porównywalny we wszystkich grupach i wynosił około 16%. Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie zmian w analizowanych parametrach biochemicznych. Łącznie 54 pacjentów raportowało 74 poważne działania niepożądane, jakkolwiek tylko 12 poważnych zdarzeń niepożądanych zostało określonych przez badaczy, jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem tadalafillem. Należały do nich: nudności, wymioty, niedrożność tętnicy siatkówki, duszność, bolesny wzwód prącia, krwawienie z żyłaków przełyku, hipotensja, zapalenie błony śluzowej żołądka, obfite i długie krwawienie miesięczkowe (menorrhagia), bóle głowy oraz

reakcje nadwrażliwości na lek. W okresie 16 tygodni trwania badania raportowano 3 zgony; 1 pacjent z grupy kontrolnej zmarł z powodu pogorszenia objawów tętniczego nadciśnienia płucnego, 1 pacjent otrzymujący tadalafil w dawce 10 mg zmarł nagle bez stwierdzenia przyczyny zgonu, natomiast trzeci przypadek zgonu raportowany w grupie chorych leczonych tadalafillem w dawce 20 mg związany był z wystąpieniem histiocytozy hemofagocytarnej.

Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w grupie badanej leczonej tadalafillem w dawce 40 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w ramach leczenia I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego (populacja ogólna) [2].

Raportowane działania niepożądane	Grupa badana Tadalafil 40 mg (N=79) n (%)*	Grupa kontrolna Placebo (N=82) n (%)*	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Bóle głowy	33 (42%)	12 (15%)	2,85 [1,63; 5,14]	<0,05	4 [3; 8]
Biegunka	9 (11%)	8 (10%)	1,17 [0,49; 2,80]	>0,05	-
Nudności	9 (11%)	5 (6%)	1,87 [0,69; 5,13]	>0,05	-
Bóle pleców	8 (10%)	5 (6%)	1,66 [0,60; 4,66]	>0,05	-
Niestrawność	8 (10%)	2 (2%)	4,15 [1,04; 16,97]	<0,05	14 [7; 412]
Zaczerwienienie twarzy	10 (13%)	2 (2%)	5,19 [1,33; 20,69]	<0,05	10 [6; 42]
Bóle mięśni	11 (14%)	3 (4%)	3,81 [1,20; 12,37]	<0,05	10 [5; 59]
Duszności	5 (6%)	3 (4%)	1,73 [0,47; 6,39]	>0,05	-
Bóle kończyn	9 (11%)	2 (2%)	4,67 [1,19; 18,83]	<0,05	12 [6; 76]
Skurcz mięśni	2 (3%)	2 (2%)	1,04 [0,19; 5,78]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	5 (6%)	3 (4%)	1,73 [0,47; 6,39]	>0,05	-
Krwawienie z nosa	3 (4%)	3 (4%)	1,04 [0,25; 4,39]	>0,05	-
Palpitacje serca	1 (1%)	2 (2%)	0,52 [0,07; 3,89]	>0,05	-
Bóle stawów	2 (3%)	1 (1%)	2,08 [0,28; 15,68]	>0,05	-
Bóle w klatce piersiowej	5 (6%)	1 (1%)	5,19 [0,83; 33,16]	>0,05	-
Wymioty	5 (6%)	1 (1%)	5,19 [0,83; 33,16]	>0,05	-
Zmęczenie	5 (6%)	3 (4%)	1,73 [0,47; 6,39]	>0,05	-
Zatkanie nosa	7 (9%)	1 (1%)	7,27 [1,21; 44,80]	<0,05	17 [7; 88]
Obrzęki	4 (5%)	1 (1%)	4,15 [0,64; 27,33]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli	4 (5%)	0 (0%)	Peto OR=7,98 [1,10; 57,73]	<0,05	20 [9; 225]

Uderzenia gorąca	3 (4%)	2 (2%)	1,56 [0,32; 7,65]	>0,05	-
Bezsenność	3 (4%)	2 (2%)	1,56 [0,32; 7,65]	>0,05	-
Infekcje układu moczowego	3 (4%)	0 (0%)	Peto OR=7,88 [0,81; 76,83]	>0,05	-
Niewyraźne widzenie	2 (3%)	1 (1%)	2,08 [0,28; 15,68]	>0,05	-

*wartości podane w referencji [2]. ** wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w populacji ogólnej tadalafilu w dawce 40 mg/dobę względem placebo wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: bólu głowy, niestrawności, zaczerwienienia twarzy, bólu mięśni, bólu kończyn, zatkanego nosa, zapalenia oskrzeli ($p < 0,05$) [2].

W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa omówionych w tabeli powyżej pomiędzy analizowanymi grupami (tadalafil w dawce 40 mg/dobę vs placebo) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$).

Badanie o akronimie SUPER-1

Tabela 31. Ryzyko wystąpienia pozostałych działań niepożądanych w leczeniu I rzutu w grupie badanej leczonej sildenafilem w dawce 20 mg/ 3 razy na dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [14].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Sildenafil 20 mg (N=69) n (%)*	Grupa kontrolna Placebo (N=70) n (%)*	RR/ Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNT/NNH [95% CI]**
Kaszel	5 (7%)	4 (6%)	1,27 [0,38; 4,22]	>0,05	-
Gorączka	4 (6%)	2 (3%)	2,03 [0,45; 9,28]	>0,05	-
Bezsenność	5 (7%)	1 (1%)	5,07 [0,81; 32,36]	>0,05	-
Objawy grypopodobne	4 (6%)	2 (3%)	2,03 [0,45; 9,28]	>0,05	-
Zaburzenia widzenia	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Zapalenie błony śluzowej żołądka	2 (3%)	0 (0%)	Peto OR=7,61 [0,47; 122,88]	>0,05	-

* wartości podane w publikacjach [14]. ** wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy podawaniem sildenafilu w dawce 20 mg/3 razy dobę a placebo w zakresie wszystkich działań niepożądanych przedstawionych w tabeli powyżej. Ponadto, w żadnej z analizowanych grup nie raportowano zaburzeń widzenia [14].

Spośród poważnych objawów niepożądanych mających możliwy związek ze stosowanym leczeniem uznano dysfunkcję lewej komory serca u 1 chorego przyjmującego syldenafil w dawce 20 mg/3 razy dobowo. W okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni raportowano jeden zgon z powodu niewydolności serca w grupie pacjentów otrzymujących placebo oraz jeden zgon z powodu wystąpienia ostrego zatoru płucnego oraz zakażenia dróg moczowych w grupie chorych leczonych syldenafilem w dawce 20 mg/3 razy dobowo [14].

5.2.3. Kontynuacja leczenia w ramach przedłużonych faz randomizowanych badań klinicznych (badania o akronimach PHIRST-2 oraz SUPER-2)

Badanie o akronimie PHIRST-2 [2], [33]-[34]: Celem kontynuacji randomizowanego badania klinicznego (o akronimie PHIRST-1 [2]) była ocena długoterminowego bezpieczeństwa i utrzymania się efektywności terapii tadalafil w dawkach 20 lub 40 mg/dobę [33]. Badanie opisano w 3 referencjach: w publikacji pełnotekstowej, w której całościowo opisano jego wyniki [33], w publikacji pełnotekstowej dotyczącej badania o akronimie PHIRST-1, w której wspomniano o jego wynikach [2] oraz na stronie rejestru badań klinicznych [34].

Wszyscy chorzy, którzy ukończyli 16-tygodniowy okres leczenia w schemacie podwójnie zamaskowanym lub pacjenci, którzy zrezygnowali z dalszego leczenia z powodu pogorszenia objawów choroby lub nie otrzymywali tadalafilu w dawce 40 mg/dobę mogli następnie kontynuować terapię tadalafil w dawce 20 mg/dobę (chorzy, którzy otrzymywali wcześniej taką dawkę preparatu) lub w dawce 40 mg/dobę (wszystkie pozostałe grupy tj.: pacjenci otrzymujący tadalafil w dawce 2,5-20 mg/dobę lub 40 mg/dobę) [2]. Z 341 pacjentów, którzy ukończyli 16-tygodniowy okres leczenia w randomizowanym badaniu o akronimie PHIRST-1 [2], 334 chorych włączono do drugiej części badania o akronimie PHIRST-2 [2], [33]-[34], a 7 pacjentów zrezygnowało z dalszego leczenia tadalafil. Ponadto, do długoterminowego leczenia tadalafil włączonych zostało 23 pacjentów z grupy kontrolnej badania o akronimie PHIRST-1, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu z powodu pogorszenia się objawów tętniczego nadciśnienia płucnego. W październiku 2007 roku, z 357 chorych włączonych do badania o akronimie PHIRST-2, 213 pacjentów (60%) otrzymywało tadalafil przez co najmniej 10 miesięcy [2]. Ostatecznie badanie ukończyło 293 pacjentów [33].

W badaniu o akronimie PHIRST-2 wzięło udział 357 pacjentów, którzy otrzymywali:

- tadalafil w dawce 20 mg/dobę, N=63 (pacjenci, którzy w badaniu o akronimie PHIRST-1 przyjmowali tadalafil w dawce 20 mg/dobę),
- tadalafil w dawce 40 mg/dobę, N=294; pacjenci, którzy w badaniu o akronimie PHIRST-1 przyjmowali: placebo, N=75; tadalafil w zakresie dawek 2,5-20 mg/dobę, N=150; tadalafil w dawce 40 mg/dobę, N=69 [33].

W czasie trwania badania [2], [33]-[34] zmiany dawki tadalafilu nie były możliwe; dozwolone były zmiany w konwencjonalnej terapii (zastosowanie: środków moczopędnych i digotoksyn), jednakże pacjenci byli wykluczani jeśli rozpoczynali leczenie: analogami prostacyklin, inhibitorami PDE-5 i/lub antagonistą receptora endoteliny (pacjenci, którzy w czasie badania o akronimie PHIRST-1 przyjmowali dodatkowo bozentan, kontynuowali jego stosowanie w badaniu o akronimie PHIRST-2) [33].

Tabela 32. Omówienie wyników i wniosków z badania o akronimie PHIRST-2 [2], [33]-[34].

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
Badanie o akronimie PHIRST-2 (kontynuacja randomizowanego badania o akronimie PHIRST-1) [2], [33]-[34]			
Niekontrolowane, nierandomizowane podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne będące kontynuacją randomizowanego badania klinicznego o akronimie PHIRST-1; podtyp IVC. <u>Sponsor:</u> Eli Lilly and Company.	<p>Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym o zróżnicowanej etiologii i postaci, w wieku co najmniej 12 lat.</p> <p>N=357</p> <p><u>Grupy:</u></p> <p>[grupa w badaniu o akronimie PHIRST-1]</p> <p>tadalafil 20 mg/dobę [T20 mg]: N=63,</p> <p>tadalafil 40 mg/dobę [placebo]: N=75,</p> <p>[T2,5-20 mg]: N=150,</p> <p>[T40 mg]: N=69</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej w zakresie: zmian wyniku testu 6MWD podano dla osób, które ukończyły badanie (n=293); zmian klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego oraz przeżycia podano dla 161 osób, które w obu badaniach (o akronimach PHIRST-1 oraz PHIRST-2) otrzymywali dawkę tadalafilu w wysokości 20 lub 40 mg/dobę. Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa podano dla</p>	<p><u>Grupy:</u></p> <p>tadalafil 20mg/dobę lub 40 mg/dobę podawany w jednej dawce.</p>	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p style="text-align: center;"><u>Zmiana wyniku testu 6MWD (n=293)</u></p> <p>Wśród osób, które ukończyły badanie PHIRST-2, u 111 poprawa wyników w zakresie testu 6MWD obserwowana na koniec badania randomizowanego (o akronimie PHIRST-1) została utrzymana w 52 tygodniu leczenia (ogółem 68 tygodni leczenia w obu badaniach; szczegółowe dane wykres 2. w referencji [33]).</p> <p style="text-align: center;"><u>Zmiana klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (n=161)</u></p> <p>Dane przedstawiono dla pacjentów otrzymujących w obu badaniach tadalafil w dawce 20 mg/dobę (n=82) lub 40 mg/dobę (n=79).</p> <p>Liczba i odsetek pacjentów, którzy na początku badania o akronimie PHIRST-1, na podstawie swojego stanu klinicznego zostali przydzieleni do poszczególnych klas czynnościowych NYHA według klasyfikacji WHO (T20 mg, 40 mg) – <i>I klasa czynnościowa:</i> 0 (0%), 2 (3%); <i>II klasa czynnościowa:</i> 28 (34%), 26 (33%); <i>III klasa czynnościowa:</i> 54 (66%), 51 (65%).</p> <p>Liczba i odsetek pacjentów, którzy w 52 tygodniu badania o akronimie PHIRST-2, na podstawie swojego stanu klinicznego zostali przydzieleni do poszczególnych klas czynnościowych NYHA według klasyfikacji WHO [LOCF] (T20 mg, 40 mg) – <i>brakujące dane:</i> 2 (2%), 0 (0%); <i>I klasa czynnościowa:</i> 6 (7%), 7 (9%); <i>II klasa czynnościowa:</i> 43 (52%), 43 (54%); <i>III klasa czynnościowa:</i> 28 (34%), 26 (33%); <i>IV klasa czynnościowa:</i> 3 (4%), 3 (4%).</p> <p>Zmiana po 68 tygodniach względem początku (T20 mg, 40 mg), – <i>brakujące dane:</i> 2 (2%), 0 (0%); <i>pogorszenie:</i> 7 (9%), 5 (6%); <i>brak zmian:</i> 45 (55%), 47 (59%); <i>poprawa:</i> 28 (34%), 27 (34%).</p> <p style="text-align: center;"><u>Wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego (n=161)</u></p> <p>Dane przedstawiono dla pacjentów otrzymujących w obu badaniach tadalafil w dawce 20 mg/dobę (n=82) lub 40 mg/dobę (n=79).</p> <p>Po 68 tygodniach leczenia odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego wyniósł 27% wśród osób z grupy otrzymującej tadalafil w dawce 20 mg/dobę oraz 22% u osób, którym podawano tadalafil w dawce 40 mg/dobę (szczegółowe dane wykres 3. w referencji [33]).</p> <p>Najczęstszą przyczyną pogorszenia stanu klinicznego było wystąpienie pogorszenia w zakresie zmiany klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Ponadto, czynnikami istotnie wpływającymi na czas do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego pacjentów były: czas trwania</p>

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
	wszystkich włączonych do badania pacjentów, którzy przyjęli 1 dawkę leku (N=357).		<p>tętniczego nadciśnienia płucnego, początkowy wynik testu 6MWD, stosowanie bozentanu oraz okres stosowania bozentanu na początku badania o akronimie PHIRST.</p> <p>Dodatkowo w ramach badania o akronimie PHIRST-2 przeprowadzono wieloczynnikową analizę w zakresie analizowanego punktu końcowego. Szczegółowe dane w tym zakresie przedstawia tabela 3. w referencji [33]). Po 68 tygodniach leczenia pogorszenie stanu klinicznego wystąpiło u: 35% osób z chorobami tkanki łącznej wynikającymi z tętniczego nadciśnienia płucnego, 24% osób z idiopatycznym lub rodzinnym tętnicznym nadciśnieniem płucnym, 8% osób z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o innej etiologii, 18% osób otrzymujących bozentan, 31% osób nieotrzymujących bozentanu, 35% osób, którzy na początku badania o akronimie PHIRST-2 uzyskali wyniki testu 6MWD \leq359m, 14% osób, które na początku badania o akronimie PHIRST-2 uzyskały wyniki testu 6MWD >359 m.</p> <p><u>Przeżycie całkowite</u></p> <p>Wśród 405 osób leczonych w badaniu PHIRST przeżycie w 68 tygodniu wyniosło 97%. Zakładając, że wszyscy pacjenci, którzy zrezygnowali z udziału w leczeniu (n=112) zmarli (najgorszy możliwy scenariusz) przeżycie całkowite wyniosło 72%. Spośród pacjentów (n=161), którzy w obu badaniach (o akronimach PHIRST-1 i PHIRST-2) otrzymywali tadalafil w dawce 20 lub 40 mg na dobę odnotowano 5 zgonów (3 z nich wystąpiły wśród osób otrzymujących tadalafil w dawce 20 mg/dobę, n=82, a 2 z nich wystąpiły wśród 79 osób otrzymującej tadalafil w dawce 40 mg/dobę). Krzywe przeżycia Kaplan-Meier (szczegółowe dane wykres 4. w referencji [33]) oszacowane w 68 tygodniu leczenia tadalafil w dawce 20 lub 40 mg/dobę wyniosły odpowiednio: 95% [95% CI 86%; 99%] oraz 97% [95% CI 89%; 99%]. Zakładając, że wszyscy pacjenci, którzy zrezygnowali z udziału w leczeniu zmarli, przeżycie w tych grupach wyniosło odpowiednio 66% i 75%.</p> <p>BEZPIECZEŃSTWO [33]</p> <p>Na koniec badania o akronimie PHIRST-2 spośród 357 osób, które zostały włączone do badania i otrzymały leczenie, 92% doświadczyło co najmniej 1 działania niepożądanego wynikającego z zastosowanego leczenia. Spośród występujących działań niepożądanych 49% zostało sklasyfikowanych przez badaczy jako możliwie (ang. <i>possibly</i>) związane z zastosowanym leczeniem. Poniżej przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których raportowano najczęściej występujące działania niepożądane (>10% pacjentów) [grupa w badaniu o akronimie PHIRST-1 => dawka tadalafilu w badaniu o akronimie PHIRST-2]:</p> <p>Bóle głowy: 9/63 (14%) [T20 mg => T20 mg]; 21/75 (28%) [placebo => T40 mg]; 38/150 (25%)</p>

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>[T2,5-20 mg => T40 mg]; 11/69 (16%) [T40 mg => T40 mg]; 79/357 (22%) [ogółem]</p> <p><u>Biegunka</u>: 7/63 (11%) [T20 mg => T20 mg]; 7/75 (9%) [placebo => T40 mg]; 21/150 (14%) [T2,5-20 mg => T40 mg]; 11/69 (16%) [T40 mg => T40 mg]; 46/357 (13%) [ogółem]</p> <p><u>Ból pleców</u>: 3/63 (5%) [T20 mg => T20 mg]; 12/75 (16%) [placebo => T40 mg]; 19/150 (13%) [T2,5-20 mg => T40 mg]; 7/69 (10%) [T40 mg => T40 mg]; 41/357 (12%) [ogółem]</p> <p><u>Obrzęki obwodowe</u>: 6/63 (10%) [T20 mg => T20 mg]; 7/75 (9%) [placebo => T40 mg]; 22/150 (15%) [T2,5-20 mg => T40 mg]; 6/69 (9%) [T40 mg => T40 mg]; 41/357 (12%) [ogółem]</p> <p><u>Infekcja górnych dróg oddechowych</u>: 7/63 (11%) [T20 mg => T20 mg]; 9/75 (12%) [placebo => T40 mg]; 15/150 (10%) [T2,5-20 mg => T40 mg]; 10/69 (15%) [T40 mg => T40 mg]; 41/357 (12%) [ogółem]</p> <p><u>Zawroty głowy</u>: 4/63 (6%) [T20 mg => T20 mg]; 9/75 (12%) [placebo => T40 mg]; 24/150 (16%) [T2,5-20 mg => T40 mg]; 3/69 (4%) [T40 mg => T40 mg]; 40/357 (11%) [ogółem]</p> <p><u>Kołatanie serca</u>: 5/63 (8%) [T20 mg => T20 mg]; 5/75 (7%) [placebo => T40 mg]; 21/150 (14%) [T2,5-20 mg => T40 mg]; 7/69 (10%) [T40 mg => T40 mg]; 38/357 (11%) [ogółem]</p> <p><u>Zapalenie nosogardzieli</u>: 5/63 (8%) [T20 mg => T20 mg]; 10/75 (13%) [placebo => T40 mg]; 13/150 (9%) [T2,5-20 mg => T40 mg]; 9/69 (13%) [T40 mg => T40 mg]; 37/357 (10%) [ogółem]</p> <p><u>Duszności</u>: 5/63 (8%) [T20 mg => T20 mg]; 6/75 (8%) [placebo => T40 mg]; 15/150 (10%) [T2,5-20 mg => T40 mg]; 10/69 (15%) [T40 mg => T40 mg]; 36/357 (10%) [ogółem].</p> <p>Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy występujące u 14-16% pacjentów przyjmujących w obu badaniach (o akronimach PHIRST-1 i PHIRST-2) dawkę tadalafilu w wysokości 20 lub 40 mg/dobę (odsetki te były niższe niż w badaniu o akronimie PHIRST-1: 32-42%). Większość działań niepożądanych miała od łagodnego do umiarkowanego nasilenia oraz nie skutkowało przerwaniem udziału w terapii przez chorych.</p> <p>Ogółem 30 osób (8%) przerwało udział w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane wystąpiły ogółem u 91 osób (25,5%), w tym 11 zgonów. Większość ciężkich działań niepożądanych wynikała ze stanu klinicznego pacjenta związanego z tętniczym nadciśnieniem płucnym.</p>
<p>Wnioski</p>	<p><u>Badanie o akronimie PHIRST-2 jest pierwszym, długoterminowym badaniem klinicznym oceniającym bezpieczeństwo i utrzymywanie się efektu klinicznego przy terapii tadalafillem w tętniczym nadciśnieniu płucnym (jest również pierwszym badaniem klinicznym oceniającym długoterminową efektywność podawania inhibitora PDE-5 w jego zarejestrowanej dawce).</u> Długoterminowe leczenie z zastosowaniem tadalafilu podawanym w dawce 20 lub 40 mg na dobę było dobrze tolerowane przez pacjentów. Pacjenci, którzy w randomizowanym badaniu o akronimie PHIRST-1 otrzymywali tadalafil w dawce 20 lub 40 mg/dobę i uzyskali poprawę w zakresie wyników mierzonych w teście 6MWD w 16</p>		

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>tygodniu tego badania, trwale utrzymali tę poprawę do 52 tygodnia leczenia w badaniu o akronimie PHIRST-2 (łącznie 68 tygodni leczenia). Tadalafil był również dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa uzyskany w 68 tygodniu (po dodatkowych 52 tygodniach leczenia w badaniu o akronimie PHIRST-2) był zbliżony do tego uzyskanego w 16 tygodniu leczenia w badaniu o akronimie PHIRST-1 (do wyników tych należy podchodzić ostrożnie ze względu na brak grupy kontrolnej w postaci placebo w badaniu o akronimie PHIRST-2). W badaniu o akronimie PHIRST-2 (w porównaniu do badania o akronimie PHIRST-1) uzyskano również niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły bóle głowy, co może sugerować, że ich wystąpienie zmniejsza się wraz z czasem stosowania leku [33]. Na podstawie wyników uzyskanych w badaniu o akronimie PHIRST-2 można zatem stwierdzić, że potwierdzają one wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie PHIRST-1, wskazując na skuteczność kliniczną tadalafilu w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz jego dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa również w długim okresie czasu (68 tygodni = 16 tygodni w badaniu o akronimie PHIRST-1 + 52 tygodnie w badaniu o akronimie PHIRST-2).</p>
<p>Ograniczenia badania</p>			<p>brak grupy kontrolnej (aktywnej lub w postaci placebo); brak randomizacji; nie wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu o akronimie PHIRST-1 zostali włączeni do badania o akronimie PHIRST-2 (nie uwzględniono osób, którzy przyjmowali tadalafil w dawce 40 mg/dobę i wystąpił u nich stan klinicznego pogorszenia); dane dotyczące przeżycia nie były dostępne dla wszystkich pacjentów (brak danych dla osób, które przedwcześnie zakończyły udział w badaniu o akronimie PHIRST-1 lub PHIRST-2); w badaniu oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo, a na dalszym planie była ocena skuteczności klinicznej (uwzględniono nieliczne punkty z tego zakresu); jak podkreślają Autorzy badania, ekstrapolacja wyników uzyskanych w tej próbie klinicznej na wyniki realnej praktyki klinicznej powinna być przeprowadzona z ostrożnością.</p>

Badanie o akronimie SUPER-2 [14], [35]: Celem kontynuacji randomizowanego badania klinicznego (o akronimie SUPER-1) była ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji terapii syldenafilem u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [35]. Badanie opisano w 2 referencjach: w publikacji pełnotekstowej, w której całościowo opisano jego wyniki [35], w publikacji pełnotekstowej dotyczącej badania o akronimie SUPER-1, w której wspomniano o jego wynikach [14].

Pacjenci, którzy ukończyli badania o akronimie SUPER-1 mogli uczestniczyć w otwartym, niekontrolowanym badaniu klinicznym stanowiącym jego kontynuację – badanie o akronimie SUPER-2. Z 277 pacjentów, którzy zostali włączeni i leczeni w ramach badania o akronimie SUPER-1, 259 osób uczestniczyło w fazie przedłużonej o akronimie SUPER-2 (z grupy otrzymującej placebo w badaniu o akronimie SUPER-1 włączono 67 osób, z grupy syldenafilu w dawce 20 mg włączono 65 osób, z grupy syldenafilu w dawce 40 mg włączono 63 osoby, a z grupy syldenafilu w dawce 80 mg włączono 64 osoby) – 4 osoby zmarły, 8 osób wycofało się przed zakończeniem badania o akronimie SUPER-1 oraz 6 osób mających możliwość uczestniczenia w fazie przedłużonej nie weszło do niej [35].

Wszystkim pacjentom, którzy weszli do badania o akronimie SUPER-2 dawka syldenafilu została podniesiona do 80 mg 3 x dziennie (chyba, że dawka ta nie była tolerowana). Pacjenci, którzy w badaniu o akronimie SUPER-1 zrandomizowani zostali do grupy placebo lub syldenafilu podawanego w dawce 20 lub 40 mg 3 x dziennie, w badaniu o akronimie SUPER-2 otrzymywali początkowo syldenafil w dawce 40 mg 3 x dziennie, a po 6 tygodniach dawka ta została zwiększona do 80 mg 3 x dziennie. Pacjenci otrzymujący wcześniej syldenafil w dawce 80 mg 3 x dziennie zostali utrzymani na tej dawce. W 24 tygodniu badania (po 12 tygodniach leczenia w fazie przedłużonej o akronimie SUPER-2) 95%, 3% oraz 2% pacjentów (n=256) otrzymywało syldenafil odpowiednio w następujących dawkach 80 lub 40 lub 20 mg 3 razy dziennie. Po 3 latach spośród 183 osób, które były leczone syldenafilem 87%, 8% oraz 5% otrzymywało go w następujących dawkach 80 lub 40 lub 20 mg 3 razy dziennie [35].

Pacjenci w czasie badania o akronimie SUPER-2 nie mogli przyjmować: azotanów, jakichkolwiek donorów tlenu azotu, ritonaviru oraz alfa-blokerów. Terapia konwencjonalna tętniczego nadciśnienia płucnego (warfaryna, blokery kanałów wapniowych, digoksyna, tlen czy diuretyki) była dozwolona.

Okres leczenia i obserwacji w badaniu o akronimie SUPER-2 wyniósł 3 lata (mediana leczenia: 1 242 dni) [35].

W badaniu o akronimie SUPER-2 istniała możliwość jednokrotnego zmniejszenia dawki leku w początkowym okresie 12 tygodni badania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych niemożliwych do zaakceptowania [35].

Tabela 33. Omówienie wyników i wniosków z badania o akronimie SUPER-2 [35].

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
Badanie o akronimie SUPER-2 (kontynuacja randomizowanego badania o akronimie SUPER-1) [35]			
<p>Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej, będące kontynuacją randomizowanego badania klinicznego o akronimie SUPER-1. Badanie SUPER-2 zostało przeprowadzone w okresie grudzień 2002 – luty 2007.</p> <p>Podtyp badania: IC.V Sponsor: Pfizer Inc.</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem płucnym, którzy zakończyli 12-tygodniowe badanie o akronimie SUPER-1 i wyrazili zgodę na dalsze badania.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 259</p> <p>Liczebność grup w zależności od terapii przyjętej w badaniu klinicznym SUPER-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo: n= 67/259 (25,9%*), • syldenafil 20 mg: n= 65/259 (25,1%*), • syldenafil 40 mg: n= 63/259 (24,3%*), • syldenafil 80 mg: n= 64/259 (24,7%*). <p>Liczebność populacji po 12 tygodniach terapii syldenafilem: N= 256.</p> <p>Liczebność grup w zależności od zastosowanej dawki sydenafilu po 12 tygodniach terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • syldenafil 20 mg: n= 5*/256 (2%) 	<p>Syldenafil podawany doustnie 3 razy dziennie w dawce docelowej 80 mg.</p> <p>W przypadku wystąpienia nietolerancji na lek lub innych działań niepożądanych związanych z terapią syldenafilem, dawka mogła zostać zmniejszona do 40 mg lub 20 mg stosowanych 3 razy dziennie.</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Zgony, n/N (%): 59/259 (22,8%*).</p> <p>6-minutowy test marszu</p> <p>W analizie ocenianego punktu końcowego uwzględniono 18 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu o akronimie SUPER-1, a którzy nie zostali włączeni do badania o akronimie SUPER-2. W przypadku pacjentów, którzy zrezygnowali, bądź w przypadku zgonu lub utraty danych przed upłynięciem 3 lat terapii pacjenci klasyfikowani byli do odpowiednich grup: rezygnacje, n (%) : 41 (14,8%), zgony, n (%) : 53 (19,1%), utrata danych, n (%) : 7 (2,5%).</p> <p>Wyniki: poprawa wyników w obrębie odcinka powyżej 60 m względem wartości początkowej, n (%) : 81 (29,2%), poprawa wyników w obrębie odcinka powyżej 30 m do 60 m względem wartości początkowej, n (%) : 22 (7,9%), poprawa wyników w obrębie odcinka powyżej 0 m do 30 m względem wartości początkowej, n (%) : 24 (8,7%), pogorszenie wyników w obrębie odcinka co najmniej 0 m do 30 m względem wartości początkowej, n (%) : 18 (6,5%), pogorszenie wyników w obrębie odcinka powyżej 30 m do 60 m względem wartości początkowej, n (%) : 12 (4,3%),</p> <ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie wyników w obrębie odcinka powyżej 60 m względem wartości początkowej, n (%) : 19 (6,9%). <p>Klasyfikacja czynnościowa tętniczego nadciśnienia płucnego według WHO</p> <p>W analizie ocenianego punktu końcowego uwzględniono 18 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu o akronimie SUPER-1, a którzy nie zostali włączeni do badania o akronimie SUPER-2.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy zrezygnowali, bądź w przypadku zgonu lub utraty danych przed upłynięciem 3 lat terapii pacjenci klasyfikowani byli do odpowiednich grup: rezygnacje, n (%) : 41 (14,8%), zgony, n (%) : 53 (19,1%), utrata danych, n (%) : 1 (0,4%).</p> <p>Wyniki: poprawa o 2 klasy czynnościowe, n (%) : 10 (3,6%), poprawa o 1 klasę czynnościową, n (%) : 71 (25,6%), brak zmian, n (%) : 86 (31,0%), pogorszenie o jedną klasę czynnościową, n (%) : 15 (5,4%).</p> <p>Przeżycie po 1, 2 i 3 latach terapii</p> <p>W analizie ocenianego punktu końcowego uwzględniono 18 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu o akronimie SUPER-1, a którzy nie zostali włączeni do badania o akronimie SUPER-2.</p>

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
	<ul style="list-style-type: none"> • sildenafil 40 mg: n= 8*/256 (3%), • sildenafil 80 mg: n= 243*/256 (95%), <p>Liczebność populacji w 3 roku terapii syldenafilem: N= 183</p> <p>Liczebność grup w zależności od zastosowanej dawki syldenafilu po 3 latach terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sildenafil 20 mg: n= 9*/183 (5%) • sildenafil 40 mg: n= 15*/183 (8%), • sildenafil 80 mg: n= 159*/183 (87%). 		<p>Populacja ogólna, n= 277: przeżycie po 1 roku terapii, % [95% CI]: 94 [91; 97], przeżycie po 2 latach terapii, % [95% CI]: 88 [84; 92], przeżycie po 3 latach terapii, % [95% CI]: 79 [74; 84].</p> <p>Populacja pacjentów, która w badaniu o akronimie SUPER-1 przyjmowała placebo, n= 70: przeżycie po 1 roku terapii, % [95% CI]: 86 [78; 95], przeżycie po 2 latach terapii, % [95% CI]: 81 [72; 91], przeżycie po 3 latach terapii, % [95% CI]: 68 [57; 80].</p> <p>Populacja pacjentów, która w badaniu o akronimie SUPER-1 przyjmowała sildenafil w dawce 20 mg, n= 69: przeżycie po 1 roku terapii, % [95% CI]: 96 [95; 100], przeżycie po 2 latach terapii, % [95% CI]: 91 [84; 98], przeżycie po 3 latach terapii, % [95% CI]: 84 [75; 93].</p> <p>Populacja pacjentów, która w badaniu o akronimie SUPER-1 przyjmowała sildenafil w dawce 40 mg, n= 69: przeżycie po 1 roku terapii, % [95% CI]: 100 [100; 100], przeżycie po 2 latach terapii, % [95% CI]: 95 [89; 100], przeżycie po 3 latach terapii, % [95% CI]: 84 [75; 94].</p> <p>Populacja pacjentów, która w badaniu o akronimie SUPER-1 przyjmowała sildenafil w dawce 80 mg, n= 69: przeżycie po 1 roku terapii, % [95% CI]: 93 [86; 99], przeżycie po 2 latach terapii, % [95% CI]: 86 [78; 95], przeżycie po 3 latach terapii, % [95% CI]: 78 [68; 88].</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Rezygnacje z badania ogółem: 104/259 (40,2%*); Rezygnacje z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią: 9/259 (3,5%*); Rezygnacje z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z zastosowaną terapią: 18/259 (6,9%*); Rezygnacje z innych powodów: 11/259 (4,2%*); Utrata danych: 7/259 (2,7%*). Ciężkie działania niepożądane: 153/259 (59,1%*)</p> <p>Ciężkie działania niepożądane zakwalifikowane do grupy związanej z zastosowaną terapią to: duży/ciężki napad padaczkowy (<i>grand mal seizure</i>), reakcja nadwrażliwości na leki, pokrzywka i obrzęk naczyniowo-ruchowy, żołądkowo-przełykowa choroba rełaksowa, zaćma torebkowa tylna oraz niedociśnienie.</p> <p>Przeszczep płuc: 7/259 (2,7%*).</p> <p>Pozostałe działania niepożądane**</p> <p><u>Obrzęk obwodowy:</u> ogółem: 64 (25%), łagodny: 28 (10,8%*), umiarkowany: 34 (13,1%), ciężki: 2 (0,8%*).</p> <p><u>Biegunka:</u> ogółem: 61 (24%), łagodna: 26 (10,0%*), umiarkowana: 31 (12,0%*), ciężka: 4 (1,5%*).</p> <p><u>Kaszel:</u> ogółem: 60 (23%), łagodny: 39 (15,1%*), umiarkowany: 20 (7,7%*), ciężki: 1 (0,4%*).</p> <p><u>Pogorszenie płucnego nadciśnienia tętniczego:</u> ogółem: 60 (23%) łagodne: 7 (2,7%*), umiarkowane: 26 (10,0%*), ciężkie: 27 (10,4%*).</p>

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			<p><u>Bóle stawów</u>: ogółem: 56 (22%), łagodne: 26 (10,0%*), umiarkowane: 27 (10,4%*), ciężkie: 3 (1,2%*).</p> <p><u>Ból w klatce piersiowej</u>: ogółem: 56 (22%), łagodny: 27 (10,4%*), umiarkowany: 22 (8,5%*), ciężki: 7 (2,7%*).</p> <p><u>Ból głowy</u>: ogółem: 56 (22%), łagodny: 16 (6,2%*), umiarkowany: 32 (12,4%*), ciężki: 8 (3,1%*).</p> <p><u>Zapalenie nosogardzieli</u>: ogółem: 56 (22%), łagodne: 29 (11,2%*), umiarkowane: 27 (10,4%*), ciężkie: 0 (0%).</p> <p><u>Ból pleców</u>: ogółem: 51 (20%), łagodny: 26 (10,0%*), umiarkowany: 20 (7,7%*), ciężki: 5 (1,9%*).</p> <p>Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem***</p> <p><u>Biegunka</u>: ogółem: 11 (8%), łagodna: 12 (4,6%*), umiarkowana: 8 (3,1%*), ciężka: 1 (0,4%*).</p> <p><u>Ból głowy</u>: ogółem: 42 (16%), łagodny: 11 (4,2%*), umiarkowany: 26 (10,0%*), ciężki: 5 (1,9%*).</p> <p><u>Dyspepsja</u>: ogółem: 27 (10%), łagodna: 13 (5,0%*), umiarkowana: 14 (5,4%*), ciężka: 0 (0%).</p> <p><u>Nudności</u>: ogółem: 15 (6%), łagodne: 10 (3,9%*), umiarkowane: 4 (1,5%*), ciężkie: 1 (0,4%*).</p> <p><u>Niewyraźne widzenie</u>: ogółem: 19 (7%), łagodny: 17 (6,6%*), umiarkowany: 2 (0,8%*), ciężki: 0 (0%).</p> <p><u>Ból brzucha</u>: ogółem: 14 (5%), łagodny: 5 (1,9%*), umiarkowany: 7 (2,7%*), ciężki: 2 (0,8%*).</p> <p><u>Ból górnej partii brzucha</u>: ogółem: 13 (5%), łagodny: 6 (2,3%*), umiarkowany: 4 (1,5%*), ciężki: 3 (1,2%*).</p>
Wnioski	Długoterminowa terapia płucnego nadciśnienia tętniczego oparta na sydenafilu jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Po 3 latach terapii u większości pacjentów (60%) uczestniczących w badaniu stwierdzono poprawę lub brak zmiany klasy czynnościowej według WHO, natomiast u 46% uczestników odnotowano poprawę bądź brak zmiany w wynikach 6-minutowego testu marszu. Zatem można wnioskować, iż sydenafil jest lekiem zarówno skutecznym w terapii płucnego nadciśnienia tętniczego jak i cechującym się dobrym profilem bezpieczeństwa.		
Ograniczenia badania	brak grupy kontrolnej (aktywnej lub w postaci placebo); brak randomizacji; w badaniu oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo, a na dalszym planie była ocena skuteczności klinicznej (uwzględniono nieliczne punkty z tego zakresu);		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych. ** W niniejszym opisie uwzględniono jedynie działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 20% populacji ogólnej.*** W niniejszym opisie uwzględniono jedynie działania niepożądane związane z zastosowanymi leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 5% populacji ogólnej.

5.2.4. Podsumowanie analizy efektywności klinicznej tadalafilu w porównaniu do syldenafilu w terapii I rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO – porównanie pośrednie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej tadalafilu (badanie o akronimie PHIRST-1 [2]-[13]) lub syldenafilu (badanie o akronimie SUPER-1 [14]-[20]) względem placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Na podstawie wyników uzyskanych w obu badaniach możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego tadalafilu z syldenafilem poprzez placebo (szczegóły dotyczące zestawienia badań klinicznych w celu oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania). W analizie uwzględniono wyniki dla dawek obu leków, które są zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami tadalafilu (dawka 40 mg/dobę [46]) oraz syldenafilu (dawka 20 mg/3x na dobę [118]) w analizowanym wskazaniu.

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego tadalafilu w porównaniu do syldenafilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, wykazano że **stosowania tadalafilu w porównaniu z syldenafilem jest równie skuteczne w zakresie poprawy klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, dla kombinacji dawek: tadalafil w dawce 40 mg/dobę vs syldenafil w dawce 20 mg/3x na dobę** ($p > 0,05$) [4] vs [14].

W stosunku do zmiany wyniku testu 6MWD w odniesieniu do wartości początkowych porównanie pośrednie tadalafilu podawanego w dawce 40 mg/dobę względem syldenafilu w dawce 20 mg/3 razy na dobę (poprzez wspólny komparator – placebo) nie było możliwe do przeprowadzenia ze względu na brak w publikacjach referencyjnych [4] vs [14] danych dotyczących wyników uzyskanych w grupach kontrolnych lub danych umożliwiających obliczenie parametru WMD przez Autorów niniejszej analizy. Podane wartości zmian dystansu (metry) stanowiły wynik obserwowany w grupach badanych skorygowany automatycznie o wartości raportowane w grupach placebo. Również w przypadku „klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego” przeprowadzenie porównania pośredniego (tadalafil vs syldenafil) było przeciwwskazane ze względu na różnicę w definicji złożonego punktu końcowego „kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego” w odniesieniu do jednej składowej analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym nie można wyciągać wniosków o skuteczności klinicznej tadalafilu w porównaniu do syldenafilu w zakresie w/w punktów końcowych. Jednakże, na podstawie przedstawionych w obu badaniach wyników i przeprowadzonych analizach zaobserwować można, że zarówno tadalafil podawany w dawce 40 mg/dobę (w grupie pacjentów nieotrzymujących wcześniej bozentanu) [4], jak i syldenafil podawany w dawce 20 mg/3

razy na dobę [14], powodują istotne statystycznie zwiększenie wydolności wysiłkowej ocenianej w teście 6-minutowego chodu w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (odpowiednio $p < 0,01$ [4] oraz $p < 0,001$ [14]). Ponadto, **w porównaniu z placebo podanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę [4] jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne w zakresie pogorszenia klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO** ($p < 0,05$). Zależności takiej nie raportowano w przypadku terapii sildenafilem podawanym w dawce 20 mg/3 razy na dobę ($p > 0,05$) [14].

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego dotyczącego profilu bezpieczeństwa wykazano, że **podanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę (w grupie pacjentów nieotrzymujących wcześniej bozentanu) związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem występowania bólów głowy względem pacjentów stosujących sildenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę** [4] vs [14]. Wynik ten należy jednak interpretować ostrożnie ze względu na raportowany brak homogeniczności pierwotnych wyników w grupach kontrolnych stanowiących tzw. wspólny komparator, co mogło prowadzić do przeszacowania wyniku porównania pośredniego.

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego **nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów stosujących tadalafil i sildenafil w zakresie ryzyka występowania: biegunki, bólu pleców, niestrawności, zaczerwienienia twarzy, bólu mięśni, bólu kończyn, krwawienia z błony śluzowej nosa** [4] vs [14].

6. Analiza kliniczna stosowania tadalafilu (Adcirca®) lub tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO

6.1. Analiza kliniczna stosowania tadalafilu (Adcirca®) w porównaniu do bozentanu, iloprostu lub treprostynilu w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych i badań o niższej wiarygodności z grupa kontrolną), w których bezpośrednio oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo tadalafilu względem bozentanu, iloprostu czy treprostynilu w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. Ponadto, nie zidentyfikowano również żadnych badań klinicznych, które mogłyby zostać potencjalnie wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi, czy omówienia w ramach porównania, rozumianego jako: zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej (tadalafil) oraz uwzględnionych komparatorów (bozentan, iloprost, treprostynil) - podejście zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [130].

Stąd też wnioskowanie o efektywności klinicznej technologii wnioskowanej (tadalafil) względem komparatorów (bozentan, iloprost, treprostynil) w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego jest aktualnie niemożliwe.

Warto jednak zaznaczyć, że w ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych w przypadku bozentanu i iloprostu zidentyfikowano badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej, opisy przypadków), które dotyczyły zastosowania obu substancji w II rzucie leczenia. Badania te zostały uwzględnione i omówione w ramach niniejszej analizy klinicznej (rozdział 7.2.).

6.2. Analiza kliniczna stosowania tadalafilu (Adcirca®) podawanego w skojarzeniu z iloprostem w porównaniu do sydenafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem, bozentanu, iloprostu lub treprostynilu w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych i badań o niższej wiarygodności z grupa kontrolną), w których bezpośrednio oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo tadalafilu podawanego z iloprostem (duoterapia) względem sydenafilu podawanego z iloprostem (duoterapia), bozentanu, iloprostu czy treprostynilu w

6.2. Analiza kliniczna stosowania tadalafilu (Adcirca®) podawanego w skojarzeniu z iloprestem w porównaniu do sildenafilu podawanego w skojarzeniu z iloprestem, bozentanu, iloprostu lub treprostynilu w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO

6.3. Analiza kliniczna stosowania tadalafilu (Adcirca®) w porównaniu do bozentanu, iloprostu lub treprostynilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO



terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. Ponadto, nie zidentyfikowano również żadnych badań klinicznych, które mogłyby zostać potencjalnie wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi, czy omówienia w ramach porównania, rozumianego jako: zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej (tadalafil + iloprost) oraz uwzględnionych komparatorów (sildenafil + iloprost, bozentan, iloprost, treprostynil) - podejście zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [130].

Stąd też wnioskowanie o efektywności klinicznej technologii wnioskowanej (tadalafil + iloprost) względem komparatorów (sildenafil + iloprost, bozentan, iloprost, treprostynil) w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego jest aktualnie niemożliwe.

6.3. Analiza kliniczna stosowania tadalafilu (Adcirca®) w porównaniu do bozentanu, iloprostu lub treprostynilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO

Z powodu niewielkiej liczby doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych leczenia tadalafilu w terapii II rzutu nadciśnienia płucnego zdecydowano, iż niniejsza analiza zostanie uzupełniona o wyniki dla efektywności klinicznej tadalafilu w porównaniu z bozentanem, iloprestem, treprostynilem w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), w których bezpośrednio oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo tadalafilu względem bozentanu, iloprostu czy treprostynilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono randomizowane badanie kliniczne porównujące zastosowanie tadalafilu (badanie o akronimie PHIRST-1) [2]-[13] z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (terapia I rzutu). Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie tadalafilu z innymi komparatorami, z tego względu wybrano placebo jako jedyny możliwy komparator do przeprowadzenia porównania pośredniego. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania zidentyfikowano badania potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego oceniające skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa bozentanu (3 badania) [21], [22]-[23], [24]-[28], iloprostu (1 badanie) [29]-[30] oraz

treprostynilu (2 badania) [31], [32] w bezpośrednim porównaniu do placebo w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddanych terapii I rzutu.

Analizując metody przeprowadzenia badań klinicznych oraz charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badań [2]-[13] (tadalafil vs placebo), [21], [22]-[23], [24]-[28] (bozentan vs placebo), [29]-[30] (iloprost vs placebo) oraz [31], [32] (treprostynil vs placebo) zidentyfikowano różnice wskazujące na heterogeniczność analizowanych populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, którzy zostaliby uwzględnieni w porównaniach pośrednich za pomocą wspólnego komparatora (placebo). Różnice te dotyczyły przede wszystkim: populacji pacjentów włączonych do badań (różnice w etiologiach nadciśnienia tętniczego pacjentów włączonych do badań), charakterystyki pacjentów (różnice dotyczące ciężkości tętniczego nadciśnienia płucnego oraz m.in. odsetka osób sklasyfikowanych do III klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO), kryteriów włączenia/ wykluczenia z badań, okresu leczenia/obserwacji, oceny wiarygodności badań klinicznych. Zidentyfikowane różnice dotyczyły również odsetka pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym przydzielonych do poszczególnych klas czynnościowych według WHO w grupie wspólnego komparatora (placebo) - co sugeruje ograniczoną homogeniczność w odniesieniu do porównywanych pośrednio populacji.

Różnice te potencjalnie mogą wpływać na wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego i zaburzać wnioskowanie odnośnie skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa stosowania tadalafilu lub bozentanu, iloprostu czy treprostynilu.

Ze względu na zidentyfikowane różnice, które zostały szczegółowo przedstawione w tabeli zbiorczej znajdującej się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.4.) odstąpiono od wykonania pośredniego porównania efektywności klinicznej tadalafilu z bozentanem, iloprostem i treprostynilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w terapii I rzutu. W Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono jednak zestawienie danych z badań klinicznych zidentyfikowanych dla powyższych komparatorów (rozdz. 15.10.).

Ostatecznie w ramach niniejszej analizy nie przedstawiono zestawienia danych z badania: [24]-[28] (badanie o akronimie EARLY), gdyż pacjenci biorący w nim udział zostali sklasyfikowani tylko do II klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (a nie III, którą jest analizowana w ramach niniejszej analizy); [32] ze względu na brak dokładnego opisu metod przeprowadzenia badania, charakterystyki pacjentów poddanych terapii, szczególnie w odniesieniu do etiologii nadciśnienia płucnego oraz nasilenia objawów choroby; ponadto, okres leczenia/obserwacji w niniejszym badaniu klinicznym wynosił 8 tygodni.

7. Badania o niższej wiarygodności

7.1. Analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania tadalafilu

7.1.1. Wstęp

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano:

- jedno otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne [36];
- trzy opisy przypadków [37], [38], [39].

Zestawienie badań o niższej wiarygodności [36], [37], [38], [39] (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie niniejszej analizy (rozdz. 15.7.).

7.1.2 Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania tadalafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego

Wyniki badań o niższej wiarygodności [36], [37], [38], [39] wskazują na skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w zarejestrowanej dawce, wynoszącej 40 mg/dobę w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

Tadalafil w dawce 20 mg lub 40 mg podawany co drugi dzień pacjentom z tętnicznym nadciśnieniem płucnym prowadzi do redukcji ciśnienia w prawej komorze serca o 11,8% (8 mmHg), oraz do wzrostu wydolności wysiłkowej o 7,4% [36].

Wyniki z opisów przypadków dostarczają dowodów na skuteczność terapii tadalafillem w tętnicznym nadciśnieniu płucnym. W opisie przypadku [37] wykazano skuteczność tadalafilu w zakresie: istotnej redukcji w szacowanym szczytowym tętnicznym ciśnieniu płucnym, odczuwalnej w opinii pacjenta poprawy w zakresie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (do II klasy) oraz do poprawy w zakresie tolerancji wysiłkowej w teście wysiłkowym. W opisie przypadku raportowano postępującą poprawę w zakresie tolerancji wysiłkowej pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (jazda na rowerze 300 jardów) w ciągu 2 miesięcy terapii tadalafillem i kolejnych 3 miesięcy obserwacji. W niniejszym opisie przypadku przedstawione są również dane dotyczące istotnej redukcji skurczowego ciśnienia płucnego po okresie leczenia tadalafillem (z 98 mmHg do 76 mmHg) [38]. Poprawę w zakresie jednosekundowej natężonej objętości wydechowej oraz redukcji ciśnienia w tętnicy płucnej i

redukcji oporu naczyń płucnych zaobserwowano również u 76-letniej pacjentki stosującej tadalafil w dawce 40 mg/dobę, której przypadek został opisany w referencji [39].

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego wykazano, że jest to technologia dobrze tolerowana, niepowodująca odczuwalnych działań niepożądanych [38]. Stosowanie tadalafilu nie jest również obarczone występowaniem odczuwalnych działań niepożądanych lub dekompensacji z obrzęku [37]. Dostępne dane dotyczące profilu bezpieczeństwa pochodzą głównie z opisów przypadków.

Podsumowując, stosowanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę prowadzi do skutecznej poprawy w zakresie tolerancji wysiłkowej i odczuwalnej w opinii pacjenta poprawy w zakresie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (punkty końcowe istotne z punktu widzenia klinicznego) oraz wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa.

7.2. Analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania komparatorów (bozentan, iloprost, treprostynil oraz duoterapia – sildenafil + iloprost) w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego

7.2.1. Wstęp

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań o niższym poziomie wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne (skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa) komparatorów tj. treprostynilu podawanego drogą podskórną oraz duoterapii – sildenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem w leczeniu II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

W wyniku selekcji odnalezionych publikacji zidentyfikowano 3 badania, opisane w 4 referencjach, z których:

- 2 publikacje ([40], [41]) dotyczyły otwartego badania klinicznego przeprowadzonego bez grupy kontrolnej, w którym oceniano wpływ terapii bozentanem na jakość życia pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej [40], a także analizowano zależność zmian wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą testu 6-MWD, a poprawą jakości życia pacjentów [41],
- 1 publikacja [42] stanowiła opis dwóch pacjentek z tętniczym nadciśnieniem płucnym, które przed rozpoczęciem przyjmowania bozentanu poddane zostały leczeniu iloprostem w postaci wziewnej oraz zabiegowi wszczepienia systemu monitorowania hemodynamicznego w tętnicy płucnej (ang. *permanently implanted hemodynamic monitor*),

- 1 publikacja [43] stanowiła opis pojedynczego przypadku pacjentki w tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO, u której nastąpiło pogorszenie przebiegu choroby w trakcie wcześniejszej terapii bozentanem oraz równoczesnej terapii wspomagającej.

Zestawienie badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania iloprostu i bozentanu stosowanych w ramach II rzutu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie niniejszego opracowania (rozdz. 15.7.).

7.2.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania komparatorów (bozentan, iloprost, treprostynil oraz duoterapia – sildenafil + iloprost) w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego

Wyniki wieloośrodkowego, otwartego badania o akronimie VITAL (ang. *quality of liVes Improved with bosenTan in AustraliA*) [40] wskazały, że bozentan stosowany w maksymalnej dawce wynoszącej 125mg/2x dobę wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej sklasyfikowanych do III lub IV klasy czynnościowej według WHO i poddawanych uprzednio ustabilizowanej terapii innymi preparatami przez okres wynoszący co najmniej 1 miesiąc. W zakresie poprawy jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 (złożonego z 8 niezależnych skal pomiarowych, z punktacją od 0 do 100) istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do wartości wyjściowych stwierdzono już w 3. miesiącu terapii i utrzymywała się ona do 6. miesiąca od rozpoczęcia badania i kontynuacji leczenia. Poprawa jakości życia była niezależna od etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego. W publikacji [40] nie podano informacji dotyczących wcześniej stosowanych schematów leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w analizowanej grupie pacjentów.

Wyniki subanalizy opisanej w referencji [41] wykazały, że terapia bozentanem wiąże się z poprawą jakości życia, jak i poprawą wydolności wysiłkowej pacjentów mierzonej za pomocą testu 6-MWD po upływie 3, jak i 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Z klinicznego punktu widzenia, jednoczesne pomiary zmian wydolności wysiłkowej oraz zmian jakości życia pacjentów mogą dostarczać uzupełniających się danych i wyników w zakresie oceny stopnia odpowiedzi na zastosowane leczenie, a ocena zmian jakości życia powinna stanowić specyficzne narzędzie pomiarowe w celu udoskonalenia monitorowania pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia tętniczego i poddanych leczeniu celowanemu.

W publikacji [42] będącej opisem przypadku dwóch pacjentek z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddawanych uprzednio wielomiesięcznej terapii iloprostem w stałej dawce wynoszącej 100 µg/dobę, u obu chorych raportowano zmniejszenie średniego skurczowego ciśnienia w prawej komorze serca już przed upływem 150 minut od podania pierwszej dawki bozentanu. Podawanie bozentanu w dawce 62,5 mg kontynuowano co 12 godzin przez co najmniej 7 kolejnych dni. Stopień redukcji skurczowego ciśnienia prawokomorowego był najbardziej wyraźny po upływie 1 tygodnia terapii bozentanem. U żadnej z pacjentek nie zaszła konieczność ponownego podawania iloprostu drogą wziewną. W publikacji nie podano dokładnych wyników dla innych analizowanych parametrów hemodynamicznych, a także nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych.

W publikacji [43] opisano przypadek 64-letniej pacjentki hospitalizowanej z powodu nasilenia duszności w przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego. Pacjentka leczona była bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę przez okres 28 tygodni, po którym nastąpiło istotne klinicznie zmniejszenie wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD oraz zwiększenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej. Po zaprzestaniu terapii bozentanem pacjentkę poddano leczeniu iloprostem w dawce 30 mg podawanej w 6-9 inhalacjach na dobę. Po upływie 8 tygodni leczenia u pacjentki stwierdzono wzrost wydolności wysiłkowej oraz brak dalszego wzrostu średniego ciśnienia w tętnicy płucnej. Obserwowane wyniki sugerują, że tętnicze nadciśnienie płucne odporne na dalszą terapię bozentanem może być następnie skutecznie kontrolowane za pomocą iloprostu podawanego drogą wziewną.

Wyniki powyższych badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty zastosowania bozentanu [40]-[41], [42] oraz iloprostu w postaci wziewnej [43] wskazują na skuteczność ww. preparatów w terapii II rzutu u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, niemniej jednak ograniczona ilość danych, jak i niski poziom wiarygodności zidentyfikowanych doniesień naukowych uniemożliwiają sformułowanie definitywnych wniosków w zakresie zastosowania ocenianych preparatów w terapii II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

W odniesieniu do treprostynilu podawanego w postaci ciągłej infuzji podskórnej oraz duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) określenie jakichkolwiek efektów zastosowania ww. preparatów w terapii II rzutu jest aktualnie niemożliwe ze względu na brak badań.

8. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w terapii dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych.

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

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

8.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych

Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcirca[®] (tadalafil) [46]

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych tadalafillem w dawce 40 mg w ramieniu badania, to: ból głowy, nudności, ból pleców, niestrawność, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból mięśni, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, ból kończyn.

Wszystkie zgłaszane działania niepożądane miały charakter przemijający i zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie. Istnieją ograniczone dane dotyczące działań niepożądanych występujących u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

Poniżej zestawiono działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym leczonych produktem Adcirca[®]. W tabeli uwzględniono także niektóre działania niepożądane występujące u mężczyzn stosujących tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji, zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość tych działań została określona jako „nieznana”, ponieważ na podstawie dostępnych danych częstość ich występowania u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym nie może być oszacowana lub zakwalifikowana do danej częstości występowania na podstawie dostępnych danych z głównego badania klinicznego kontrolowanego placebo dotyczącego stosowania produktu Adcirca[®] [46].

Tabela 34. Raportowane działania niepożądane związane ze stosowaniem tadalafilu [46].

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbýt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana częstość ^(a)
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				
-	reakcje nadwrażliwości ^(d)	-	-	-
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
ból głowy	migrena ^(d)	napady drgawek ^(d) przemijająca amnezja ^(d)	-	udar ^(b) (w tym incydenty krwotoczne)
<i>Zaburzenia narządu wzroku</i>				
-	niewyraźne widzenie	-	-	nietętnicza, przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), okluzja naczyń siatkówki, ubytki pola widzenia
<i>Zaburzenia w obrębie ucha i błędnika</i>				
-	-	-	-	nagła utrata słuchu ^(e)
<i>Zaburzenia pracy serca</i>				
-	ból w klatce piersiowej ^(b) kołatanie serca ^{(b)-(d)}	nagle zgony sercowe ^{(b)-(d)} , częstoskurcz ^{(b) - (d)}	-	niestabilna dławica piersiowa, komorowe zaburzenia rytmu serca, zawał serca ^(b)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>				
zaczernienie twarzy	niedociśnienie tętnicze	nadciśnienie tętnicze	-	-
<i>Zaburzenia układu oddechowego lub w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia</i>				
zapalenie jamy nosowo-gardłowej (w tym przekrwienie błony śluzowej nosa i zatok i zapalenie błony śluzowej nosa)	krwawienie z nosa	-	-	-
<i>Zaburzenia funkcji żołądka i jelit</i>				
nudności, niestrawność (w tym ból brzucha lub dolegliwości brzuszne)	wymioty, refluks żołądkowo-przełykowy	-	-	-
<i>Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej</i>				
-	wysypka	pokrzywka, nadmierna potliwość ^(d)	-	zespół Stevensa-Johnsona, złuszczające zapalenie skóry

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana częstość ^(a)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>				
ból mięśni, ból pleców, ból kończyn	-	-	-	-
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				
-	nasilone krwawienia z macicy ^(e)	Priapizm ^(d)	-	przedłużony czas trwania wzwodu
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
-	obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej ^(b)	-	-	-

(a) zdarzenia niezgłaszane w czasie badań rejestracyjnych; częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych; działania niepożądane uwzględnione w tej tabeli zostały zgłoszone po dopuszczeniu do obrotu lub pochodzą z badania klinicznego, podczas którego stosowano tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji.

(b) większość pacjentów, u których wystąpiły te zdarzenia, była obciążona czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.

(c) zgłoszenia kliniczne dotyczą przypadków nieprawidłowych lub nadmiernych krwawień miesięczkowych, takich jak krwotok miesięczkowy, krwotok maciczny, obfite nieregularne krwawienie miesięczkowe czy krwotok z pochwy.

(d) działania niepożądane zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu lub pochodzące z badania klinicznego, podczas którego stosowano tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji; dodatkowo uwzględniono częstość występowania działań niepożądanych występującą u tylko 1 lub 2 pacjentów w badaniu rejestracyjnym kontrolowanym placebo produktu Adcirca[®].

(e) nagle pogorszenie lub utratę słuchu zgłaszano w nielicznych przypadkach po wprowadzeniu produktów do obrotu i w badaniach klinicznych, w których stosowano wszystkie inhibitory fosfodiesterazy 5, w tym tadalafil.

Na podstawie danych pochodzących z Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcirca[®] można stwierdzić, iż najczęściej występującym działaniem niepożądanym był ból głowy. Ból głowy może pojawić się na początku terapii, a jego częstość występowania i nasilenie zmniejsza się w trakcie jej kontynuacji.

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Adcirca[®] (tadalafil) [47]

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem tadalafilu tj. obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10 to: bóle głowy, zaczerwienienie skóry twarzy, zapalenie nosa i gardła, w tym uczucie zatkania nosa lub katar i zablokowane zatoki, nudności, niestrawność, bóle mięśni, bóle pleców oraz bóle kończyn.

Preparatu Adcirca[®] nie należy stosować u osób uczulonych na tadalafil lub którykolwiek składnik preparatu, i u których nie jest wskazana aktywność seksualna (np. mężczyźni z chorobami serca). Leku nie powinni także przyjmować pacjenci, którzy doznali utraty widzenia spowodowanej zaburzeniami przepływu krwi do nerwu w gałce ocznej (niedokrwienne przednia neuropatia nerwu wzrokowego). Przeciwwskazane jest przyjmowanie preparatu Adcirca[®] z azotanami. Lekarz powinien rozważyć potencjalne ryzyko zaburzeń związanych z aktywnością seksualną u mężczyzn z chorobami

układu sercowo-naczyniowego. Preparatu nie należy stosować u osób po przebyciu w ciągu ostatnich 3 miesięcy ostrym zawale mięśnia sercowego lub z niskim ciśnieniem krwi.

Raport o działaniach niepożądanych FDA [48]

Amerykańska Agencja ds. żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) do końca 2007 roku otrzymała 30 zgłoszeń dotyczących przypadków nagłej utraty słuchu u pacjentów przyjmujących preparaty stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji i zawierające takie substancje czynne jak: syldenafil (Viagra®), tadalafil (Cialis®) oraz wardenafil (Levitra®). Zaburzeniem słuchu towarzyszyły często takie działania niepożądane jak: szum w uszach oraz zawroty głowy. W większości przypadków, utrata lub osłabienie słuchu dotyczyły jednego ucha, a w jednej trzeciej przypadków raportowane zaburzenia słuchu miały charakter przejściowy.

Informacje dotyczące omawianych działań niepożądanych były najczęściej oparte na pojedynczych przypadkach, a nie wynikach badań klinicznych, co implikuje trudności w określeniu czy zdarzenia te są bezpośrednio związane ze stosowaniem jednego z trzech ww. preparatów czy też wynikają ze schorzeń współistniejących lub innych czynników ryzyka utraty słuchu czy kombinacji tych czynników.

FDA podkreśla również, że inny preparat zawierający syldenafil tj. Revatio®, stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego również powinien zawierać w ulotce informacyjnej ostrzeżenie o możliwości wystąpienia zaburzeń słuchu lub nagłej jego utraty w trakcie terapii [48].

Raporty o działaniach niepożądanych Health Canada [49]

Producenci preparatów Cialis® (tadalafil), Levitra® (wardenafil) oraz Viagra® (syldenafil) w porozumieniu z *Health Canada* zamieścili ostrzeżenie na stronach instytucji w związku ze sporadycznymi raportami dotyczącymi zaburzeń wzroku u pacjentów stosujących ww. leki:

- bardzo niewielka liczba mężczyzn na całym świecie w trakcie przyjmowania tadalafilu, syldenafilu lub wardenafilu zgłaszała zaburzenia widzenia, a także rzadko – utraty wzroku dotyczącej jednego oka,
- nie jest możliwe jednoznaczne określenie czy raportowane zaburzenia widzenia miały bezpośredni związek ze stosowaniem inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 czy wynikają z innych czynników,
- zaleca się, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia, zaprzestać przyjmowania ww. preparatów i jak najszybciej skontaktować się z lekarzem w celu wykonania badań okulistycznych,
- pacjenci, u których wystąpiły wcześniej zaburzenia wzroku na tle nietętniczej, przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION; ang. *Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy*) są bardziej narażeni na nawrót tego zaburzenia.

Możliwa utrata wzroku może być częściowa lub całkowita, najczęściej dotyczy jednego oka, choć bardzo rzadko – może dotknąć dwoje oczu. W większości przypadków utrata wzroku jest przejściowa, niemniej jednak istnieje pewne ryzyko, że będzie ona nieodwracalna.

W ostrzeżeniach zamieszczonych na stronie *Health Canada* podkreślono, że liczba chorych zgłaszających zaburzenia wzroku jest mała, a do października 2005 roku raportowano 5 takich przypadków wśród Kanadyjczyków stosujących preparaty wskazane w leczeniu zaburzeń erekcji [49].

URPL, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* (www.lareb.nl) oraz *Thompson Micromedex®* (www.micromedex.com) nie odnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem tadalafilu u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

8.2. Inne źródła danych

Opracowania (badania) wtórne (artykuły przeglądowe) dotyczące profilu bezpieczeństwa tadalafilu

[50] Croxtall 2010

Badanie wtórne przedstawiające m.in. szczegółowo informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii tadalafillem pochodzące przede wszystkim z krótkoterminowego badania klinicznego o akronimie PHIRST-1 [2]-[13]. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego leczenia tadalafillem tj. pochodzące z drugiej części niniejszego badania (faza przedłużona badania [2]-[13] określona akronimem PHIRST-2) w momencie publikacji opracowania nie były jeszcze dostępne. W opracowaniu [50] przytoczono również dodatkowe informacje na temat profilu bezpieczeństwa tadalafilu, które pierwotnie zostały przedstawione w materiałach producenta na podstawie zebranych doświadczeń postmarketingowych [150].

W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa analizowanego preparatu stwierdzono, że [50]:

- tadalafil podawany doustnie był ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów, a obserwowane działania niepożądane były przemijające oraz charakteryzowały się małym lub umiarkowanym nasileniem. Odsetek chorych, którzy zrezygnowali z dalszego leczenia z powodu jego toksyczności wahał się od 7,5% do 16% [2], [150];
- do najczęściej raportowanych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem tj. występujących z częstością $\geq 9\%$ w grupie chorych otrzymujących tadalafil w dawce 40 mg/dobę

i występujących częściej niż w grupie kontrolnej należały: bóle głowy, bóle mięśni, uderzenia gorąca, biegunka, nudności, bóle kończyn lub pleców, niestrawność oraz uczucie zatkania nosa [2],

- 74 poważne działania niepożądane raportowano łącznie u 54 chorych. Jedynie 12 zdarzeń niepożądanych zostało określonych przez badaczy jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem [2],
- dane postmarketingowe wskazują na potencjalne ryzyko wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych w związku z tymczasowym zastosowaniem tadalafilu, takich jak: zawał mięśnia sercowego, nagła śmierć sercowa, udar, bóle w klatce piersiowej, palpitacje serca oraz tachykardia [150]. Jak podkreślono w niniejszej publikacji [50] nie jest możliwe określenie czy zdarzenia te są bezpośrednio związane z leczeniem tadalafilami ponieważ u większości analizowanych pacjentów stwierdzono istnienie czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych,
- nietętnicza, przednia niedokrwienność neuropatia nerwu wzrokowego prowadząca do zaburzeń widzenia oraz ślepoty jest rzadko raportowanym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 [150]. Ponadto, preparaty z tej grupy mogą powodować nagłe osłabienie lub utratę słuchu. W obu przypadkach, nie można jednoznacznie określić czy działanie wynika bezpośrednio z zastosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, do czasu odnalezienia i wykluczenia innych potencjalnych czynników mogących wpływać na wystąpienie takich objawów toksyczności,
- przedłużoną erekcją trwającą ponad 4 godziny oraz bolesny wzwód trwający ponad 6 godzin (priapizm) raportowano u niewielkiego odsetka pacjentów otrzymujących preparaty z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 [150].

8.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa jest przede wszystkim oparta na Charakterystyce Produktu Leczniczego Adcirca®, streszczeniu EPAR oraz danych z raportów o działaniach niepożądanych wnioskowanej interwencji pochodzących z północnoamerykańskich agencji FDA i *Health Canada*. Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* (www.lareb.nl) oraz *Thompson Micromedex*® (www.micromedex.com) nie odnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem tadalafilu u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Uzupełnienie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stanowi jedno badanie wtórne [50].

Stosowanie tadalafilu wiąże się z występowaniem działań niepożądanych. Najczęstszymi ($\geq 10\%$ pacjentów leczonych tadalafilami w dawce 40 mg) są: ból głowy, nudności, ból pleców, niestrawność,

nagłe zaczerwienienie twarzy, ból mięśni, zapalenie jamy nosowo-gardłowej i ból kończyn. Zgłaszane działania niepożądane mają jednak charakter przemijający i są zwykle działaniami o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Istnieją ograniczone dane dotyczące działań niepożądanych występujących u pacjentów w wieku powyżej 75 lat [47].

Stosowanie preparatu Adcirca[®] ograniczone jest przeciwwskazaniami dotyczącymi: uczulenia na tadalafil lub którykolwiek składnik preparatu, aktywności seksualnej (np. u mężczyzn z chorobami serca), utraty widzenia spowodowanej zaburzeniami przepływu krwi do nerwu w gałce ocznej (niedokrwienna przednia neuropatia nerwu wzrokowego) czy jednoczesnego stosowanie preparatu razem z azotanami. Preparatu nie należy stosować u osób po przebytych w ciągu ostatnich 3 miesięcy ostrym zawale mięśnia sercowego lub z niskim ciśnieniem krwi [47].

Stosowanie preparatu Adcirca[®] może wiązać się z przypadkową nagłą utratą słuchu u pacjentów przyjmujących preparaty stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji i zawierające takie substancje czynne jak: syldenafil (Viagra[®]), tadalafil (Cialis[®]) oraz wardenafil (Levitra[®]), jak wynika z kilkudziesięciu zgłoszeń wysłanych do FDA do końca 2007 roku [48]. Podobne informacje zamieszczone są na stronie Health Canada, jako ostrzeżenia o liczbie chorych zgłaszających zaburzenia wzroku. Odsetek chorych zgłaszających jest stosunkowo niewielu, a do października 2005 roku raportowano 5 takich przypadków wśród Kanadyjczyków stosujących preparaty wskazane w leczeniu zaburzeń erekcji. Charakter zgłoszeń jest incydentalny i jednostkowy, skąd wynika trudność w określeniu czy zdarzenia te są bezpośrednio związane ze stosowaniem jednego z trzech ww. preparatów czy też wynikają ze schorzeń współistniejących lub innych czynników ryzyka utraty słuchu czy kombinacji tych czynników. [49].

Podsumowując, tadalafil w postaci produktu leczniczego Adcirca[®] zarejestrowany w Europie oraz USA do stosowania u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w dobowej dawce wynoszącej 40 mg wykazuje wysoką skuteczność kliniczną mierzoną poprawą tolerancji wysiłkowej oraz wydłużeniem czasu do klinicznego pogorszenia przebiegu choroby, co zostało udokumentowane w krótkoterminowym badaniu klinicznym o wysokiej wiarygodności [2]-[13], a obserwowane efekty terapeutyczne utrzymują się przez kolejnych 12 miesięcy. Tadalafil charakteryzuje się dobrą tolerancją u leczonych pacjentów, włączając również tych chorych, którzy stosowali wcześniej bozentan, a raportowane działania niepożądane były przemijające, o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

9. Opracowania wtórne (badania wtórne)

9.1. Wstęp

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, odnaleziono i omówiono 7 opracowań (badań) wtórnych [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], które dotyczą skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej. W ramach niniejszej analizy zostały omówione tylko opracowania (badania) wtórne, będące: przeglądami systematycznymi z meta-analizą [52], [54], [55], [56], przeglądem systematycznym [51], [53], lub analizą zbiorczą [50].

Zestawienie opracowań (badań) wtórnych (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie niniejszego opracowania.

9.2. Podsumowanie wyników i wniosków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)

Autorzy niniejszej analizy, podobnie jak autorzy opracowań (badań) wtórnych nie odnaleźli badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano zastosowanie tadalafilu z syldenafilem w terapii I rzutu oraz tadalafilu/ tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem względem syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem, bozentanu, iloprostu czy terptostynilu w terapii II rzutu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (idiopatyczne nadciśnienie płucne, rodzinne tętnicze nadciśnienie płucne, tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej, III klasa czynnościowa NYHA według klasyfikacji WHO; wiek powyżej 18 roku życia).

Do niniejszego opracowania włączono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w odnalezionych opracowaniach (badaniach) wtórnych [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], które dotyczyły zastosowania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, dlatego też przedstawione w rozdziale 15.8. wyniki i wnioski z opracowań (badań) wtórnych nie wnoszą nowych, dodatkowych informacji dotyczących skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa analizowanego preparatu.

Autorzy analizy zbiorczej [50] oceniającej wpływ stosowania tadalafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego podkreślają skuteczność wnioskowanej interwencji w odniesieniu do punktów końcowych istotnych z klinicznego punktu widzenia. Badacze sugerują, że stosowanie tadalafilu przyczynia się do poprawy wydolności wysiłkowej mierzonej wydłużeniem dystansu pokonywanego w czasie 6 minut (test 6MWD). Efekt ten utrzymuje się w okresie wynoszącym do 1 roku u pacjentów

poddanych terapii tadalafilami w dawce 20 oraz 40 mg/dobę. Również profil bezpieczeństwa interwencji jest korzystny ze względu na przemijający charakter działań niepożądanych o małym lub umiarkowanym nasileniu. Obserwowano również niski poziom toksyczności i odsetek osób, którzy rezygnowali z dalszego leczenia na skutek jego toksyczności. Pojawiające się poważne działania niepożądane (74 zdarzenia) zostały głównie ocenione jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem (12 jako związane). Stosowanie tadalafilu wiąże się z potencjalnym ryzykiem wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, jednak nie możliwe jest określenie czy zdarzenia te są bezpośrednio związane z leczeniem tadalafilami (na podstawie danych postmarketingowych) [50].

W systematycznym przeglądzie literatury [51] podkreślane są wyniki dotyczące skuteczności tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych. W okresie 3-6 miesięcy tadalafil przyczynia się do poprawy wydolności wysiłkowej (test 6MWD) oraz poprawy w indeksie duszności Borge'a. Mimo braku istotnych statystycznie różnic podkreśla się, że stosowanie tadalafilu wiąże się z większą wygodą stosowania niż inne technologie opcjonalne, a w szczególności w porównaniu z syldenafilem (dwie dawki dziennie przy tadalafilu vs trzy dawki dziennie przy syldenafilu). Terapia tadalafilami charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i brakiem odczuwalnych działań niepożądanych. Tadalafil w dawce 40 mg/dobę zastosowany w otwartym badaniu klinicznym w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego wiąże się z poprawą w zakresie klasy czynnościowej NYHA według WHO o jeden stopień (z 2,31 do 1,23; $p < 0.0001$) oraz poprawą wydolności wysiłkowej w okresie 12 tygodni. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w terapii nadciśnienia tętniczego w okresie 52 tygodni została potwierdzona w badaniu o akronimie PHIRST-2. Współczynnik przeżycia po rocznym okresie obserwacji wynosi 96,5% na 100 pacjentów. Do tego jednak wyniku należy podchodzić ostrożnie z uwagi na brak grupy kontrolnej i brak możliwości porównania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tadalafilu. Ponadto, wyniki opisów przypadków omówione w ramach przeglądu systematycznego [51] są zgodne z wynikami zaprezentowanymi w niniejszej analizie. Tadalafil stosowany jako dodatkowa terapia u pacjentów w różnym wieku (37 lat, 42 lat, 72 lat) wydaje się mieć korzystne działanie głównie w odniesieniu do poprawy klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

Na podstawie przeanalizowanych opracowań (badań) wtórnych po raz kolejny można stwierdzić, iż najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są bóle głowy (18-42% pacjentów), zaczerwienienie (4-13%) i bóle mięśniowe (2-14%). W długoterminowym stosowaniu tadalafilu (52 tygodnie), bóle głowy i biegunka były najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, które również prowadziły do wycofania z badania (3,4% pacjentów) [50]-[56].

Niezależnie od konstrukcji badania (opis/seria przypadku, otwarte badanie kliniczne, randomizowane badanie kliniczne) raportowane są korzystne efekty terapeutyczne tadalafilu w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych oraz profilu bezpieczeństwa.

W kolejnym przeglądzie systematycznym z meta-analizą zaprezentowano dane dotyczące skuteczności różnych grup leków stosowanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego [52]. Analizowane były przede wszystkim punkty końcowe dotyczące: śmiertelności, wydolności wysiłkowej, duszności, parametrów hemodynamicznych i punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa (działania niepożądane). W podgrupie inhibitorów fosfodiesterazy 5 analizowane były: tadalafil i sildenafil w różnych dawkach, włącznie z dawkami zgodnymi z rejestracyjnymi. Stosowanie tadalafilu nie wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka zgonu w porównaniu z placebo (0/89 w grupie tadalafilu vs 1/72 w grupie placebo, RR=0,35 [95%CI: 0,01; 8,36]). Podobnie stosowanie sildenafilu w porównaniu z placebo nie prowadziło do zwiększonego ryzyka zgonu (RR=0,29 [95%CI: 0,07; 1,19]). W pozostałych punktach końcowych wyniki są zbieżne z powyższymi badaniami wtórnymi oraz z wynikami niniejszej analizy.

W przeglądzie systematycznym [53], w oparciu o istniejące dowody naukowe w postaci wyników badania o akronimie PHIRST-1, tadalafil wydaje się stanowić skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, a dodatkową korzyścią jest możliwość przyjmowania leku jeden raz na dobę.

Wnioski z przeanalizowanych opracowań (badań) wtórnych, opartych na wynikach dostępnych badań klinicznych dotyczących stosowania tadalafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego, a przede wszystkim na wynikach rejestracyjnego badania o akronimie PHIRST-1 wskazują na skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu w terapii pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o umiarkowanie nasilonym przebiegu tj. sklasyfikowanych do III klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

10. Dyskusja

Tętnicze nadciśnienie płucne jest stanem klinicznym, który charakteryzuje się postępującym wzrostem oporu naczyń płucnych prowadzącym do przeciążenia i niewydolności prawej komory serca oraz w konsekwencji – przedwczesnej śmierci [123].

Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą występującą rzadko, charakteryzuje się jednak ciężkim przebiegiem, a średnie przeżycie przy braku leczenia wynosi w tej grupie chorych zaledwie 2,8 roku [123]. Średni wiek chorych nie przekracza 35 lat, a czas przeżycia bez odpowiedniego leczenia zaledwie - 3 lata [125].

Wprowadzenie w ostatnich latach terapii „celowanej” spowodowało 43% redukcję śmiertelności i 61% zmniejszenie liczby hospitalizacji, niemniej jednak w dalszym ciągu tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą obarczoną wysoką śmiertelnością i jest nieuleczalne. Poza przedłużeniem życia, swoiste leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego doprowadziło do spowolnienia postępu choroby oraz poprawy wydolności i jakości życia chorych [127].

Dzięki nowoczesnej farmakoterapii można zwolnić lub zatrzymać postęp patologicznych zmian w krążeniu płucnym. Chociaż poprawę przeżycia udokumentowano bezpośrednio jedynie w odniesieniu do prostacykliny podawanej dożylnie [123] to pozostałe leki mają podobnie korzystny wpływ na poprawę wydolności wysiłkowej i poprawiają rokowanie.

Tadalafil jest selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5, który został zatwierdzony przez agencję FDA (ang. *Food and Drug Administration*) w leczeniu zaburzeń erekcji do stosowania w pojedynczej dawce wynoszącej 10-20 mg. W tej populacji osób przeprowadzono szereg badań klinicznych oceniających efekty przewlekłego stosowania tadalafilu tj. podawanego codziennie lub co drugi dzień. Wyniki tych badań wykazały, że tadalafil był dobrze tolerowany i w znacznym stopniu wpływał na poprawę funkcji seksualnych [53]. Uzasadnieniem stosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest aktywacja szlaku cyklicznego monofosforanu guanozyny. Poprzez hamowanie hydrolizy cyklicznego monofosforanu guanozyny, preparaty te zwiększają stężenie tego przekaźnika, działając rozkurczowo na naczynia krwionośne, antyproliferacyjnie i proapoptotycznie, co może odwracać przebudowę tętnic płucnych. Fosfodiesteraza typu 5 ulega minimalnej ekspresji w naczyniach krążenia systemowego, z wyjątkiem naczyń członka, co zapewnia względną selektywność działania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w krążeniu płucnym [129].

Inhibitor fosfodiesterazy typu 5, syldenafil po nazwą handlową Revatio® został zarejestrowany w do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego przez FDA oraz EMA w 2005 roku. Tadalafil – Adcirca® uzyskał rejestrację dla tego wskazania w 2009 roku. Trzeci lek z tej grupy tj. wardenafil, nie został dotychczas zarejestrowany do stosowania w tym wskazaniu [129].

Podstawą do rejestracji preparatu Adcirca® w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego były wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie PHIRST-1 [2]-[13], w którym tadalafil podawany był w różnych dawkach (2,5 lub 10 lub 20 lub 40 mg/dobę) w ramach terapii I rzutu. W powyższym badaniu klinicznym III fazy, analizowany preparat porównywano z grupą kontrolną otrzymującą placebo i potwierdzono jego skuteczność kliniczną oraz jego akceptowany profil bezpieczeństwa w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych zakwalifikowanych m.in. do III klasy czynnościowej według WHO.

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) tadalafilu (Adcirca®) stosowanego w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (idiopatyczne nadciśnienie płucne, rodzinne tętnicze nadciśnienie płucne, tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej, III klasa czynnościowa NYHA według WHO; wiek powyżej 18 roku życia) w porównaniu do syldenafilu (I rzut leczenia), bozentanu, iloprostu, treprostynilu (II rzut leczenia) oraz ocena efektywności klinicznej tadalafilu w połączeniu z iloprostem w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu do syldenafilu w połączeniu z iloprostem oraz monoterapii bozentanem, iloprostem i treprostynilem.

W ramach niniejszej analizy niemożliwe było przeprowadzenie porównania bezpośredniego, jak i pośredniego tadalafilu podawanego w monoterapii względem bozentanu, iloprostu, treprostynilu oraz tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem względem syldenafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem oraz monoterapii bozentanem, iloprostem i treprostynilem w leczeniu II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, ponieważ nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych, jak i badań o niższym poziomie wiarygodności, które umożliwiłyby przeprowadzenie takich porównań.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono jednak badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania bozentanu (badanie bez grupy kontrolnej [40]-[41], opis przypadków [42]) i iloprostu (opis przypadku [43]) w leczeniu II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Wyniki powyższych badań, wskazują na skuteczność ww. preparatów w terapii II rzutu u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, niemniej jednak ograniczona ilość danych, jak i niski poziom wiarygodności zidentyfikowanych doniesień naukowych uniemożliwiają sformułowanie definitywnych wniosków w zakresie zastosowania ocenianych preparatów w terapii II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Ponadto, nie

zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne (skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa) komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych tj. treprostynilu oraz duoterapii (syldenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem) w leczeniu II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Z powodu niewielkiej liczby doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych leczenia tadalafilami w terapii II rzutu nadciśnienia płucnego zdecydowano, iż niniejsza analiza zostanie uzupełniona o wyniki dla efektywności klinicznej tadalafilu w porównaniu z ww. opcjami terapeutycznymi w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. Nie możliwe okazało się również przeprowadzenie porównania bezpośredniego tadalafilu w wybranych komparatorami w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego ze względu na brak identyfikacji badań klinicznych (randomizowanych i nierandomizowanych) umożliwiających przeprowadzenie takiego porównania. Ostatecznie zrezygnowano również z przeprowadzenia porównania pośredniego, ponieważ różnice między badaniami klinicznymi, potencjalnie przydatnymi do takiego porównania, były zbyt duże. Dotyczyły one głównie charakterystyki uwzględnionych populacji, różnego czasu leczenia/obserwacji w poszczególnych badaniach czy poziomu wiarygodności włączonych badań (patrz Aneks, szczegółowe zestawienie badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego między analizowanymi opcjami terapeutycznymi).

W dużym i randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] kryteria włączenia chorych uwzględniały różne przyczyny rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego, co umożliwiło uzyskanie dodatkowych informacji odnośnie efektów klinicznych tadalafilu w zróżnicowanej populacji chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w tym pacjentów z chorobą o podłożu idiopatycznym, dziedzicznym lub związanym z chorobami tkanki łącznej, zakażeniem wirusem HIV, stosowaniem leków hamujących łąknienie lub też wrodzonymi przeciekami systemowo-płucnym. Reprezentatywność populacji poddanej analizie w referencyjnym badaniu klinicznym w stosunku do populacji docelowej, a tym samym wiarygodność zewnętrzną należy, więc określić jako wysoką.

Wiarygodność wewnętrzną badania o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] oceniono jako wysoką, biorąc pod uwagę jego projekt i metodologię zapewniającą uniknięcie błędów:

- przypadkowych; stosunkowo duża liczba pacjentów włączonych do badania na podstawie jasno zdefiniowanych kryteriów (łącznie 405 chorych, niemniej jednak zostali oni zrandomizowani do 5 grup, co w konsekwencji spowodowało, że ich liczebność nie przekraczała w żadnej z nich 82 osób),
- systematycznych; badanie zostało przeprowadzone z randomizacją,
- wykonania; podwójnie zamaskowana i podwójnie pozorowana próba (ang. *double-blind, double-dummy*),

- utraty; stosunkowo długi okres obserwacji, biorąc pod uwagę drugą część badania tj. możliwość kontynuacji leczenia tadalafillem (ang. *long-term extension study*), a także mały odsetek chorych wycofanych z badania w przypadku grupy otrzymującej tadalafil w dawce 40 mg/dobę (10%), jednak duży odsetek wycofań z grupy kontrolnej (25%).

Oceniono, że badanie o akronimie SUPER-1 [14]-[20] również charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, jak i dobrą reprezentatywnością analizowanej populacji, mimo uwzględniania chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym tylko o etiologii idiopatycznej, związanej z chorobami tkanki łącznej oraz wrodzonymi wadami przegrody międzykomorowej serca.

W ramach rozważanej populacji chorych z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, na podstawie potencjalnych różnic skuteczności, kosztów i preferencji między ocenianą interwencją a komparatorami, można by wyodrębnić subpopulację pacjentów o różnym stopniu nasilenia objawów nadciśnienia płucnego klasyfikowanych na podstawie klas czynnościowych NYHA według klasyfikacji WHO, oraz subpopulację pacjentów o różnej etiologii choroby, które należałoby analizować oddzielnie. Ze względu na brak szczegółowych danych w referencyjnych badaniach klinicznych odnośnie skuteczności klinicznej analizowanych preparatów w poszczególnych grupach chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, analiza takich subpopulacji okazała się niemożliwa do przeprowadzenia.

Należy podkreślić, iż populacja pacjentów zdefiniowana w celu analizy klinicznej obejmowała chorych z rozpoznaniem pierwotnego tętniczego nadciśnienia płucnego III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. We wszystkich badaniach włączonych do niniejszego opracowania (w tym również w badaniach uwzględnionych w ramach porównania pośredniego) populacja pacjentów obejmowała zarówno chorych z pierwotnym tj. idiopatycznym, tętniczym nadciśnieniem płucnym, jak i tych, u których choroba miała inne podłoże (w większości związana była z chorobami tkanki łącznej).

Ponadto, **cel analizy ogranicza analizowaną populację docelową jedynie do chorych w III klasie NYHA według klasyfikacji WHO (zgodnie kryteriami włączenia w ramach programu zdrowotnego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)”).** Klasa ta odzwierciedla stopień nasilenia choroby: III oznacza znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Co istotne, prawie wszyscy pacjenci włączeni do randomizowanych badań o akronimach PHIRST-1, SUPER-1 oraz badań o niższej wiarygodności charakteryzowali się nasileniem objawów niewydolności oddechowo-kръżeniowej w przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego odpowiadającym II oraz III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Adcirca® [46].

Reprezentatywność interwencji wnioskowanej oceniono jako dobrą. W badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej tadalafil oraz sildenafil stosowane były w szerokim zakresie dawek, w tym w dawkach zgodnych z zarejestrowanymi wskazaniami dla produktu leczniczego Adcirca® (40 mg/dobę) [46] oraz Revatio® (20 mg/3 razy na dobę) [118] w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Jakość wyników porównania pośredniego efektów klinicznych tadalafilu względem sildenafilu w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego jako niską. Niemniej jednak, poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony najwyżej, ponieważ dane wyjściowe uwzględnione w przeprowadzonych porównaniu pośrednim pochodziły z wielośrodkowych, podwójnie zamaskowanych, randomizowanych badań klinicznych (klasa A). Badania kliniczne wykorzystane w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego, charakteryzowały się wysokim poziomem dowodów naukowych i jakości wyników w skali GRADE. Jakość badań klinicznych o akronimach: PHIRST-1 [2]-[13] oraz SUPER-1 [14]-[20] w skali *Jadad* oceniono na 3 punkty, co wiązało się z zastosowaniem randomizacji oraz podwójnego zamaskowania, a także jasnego określenia liczby pacjentów, którzy zostali wycofani z badania/utraceni z okresu obserwacji z jakichkolwiek przyczyn, a więc zastosowaniem podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających uzyskane wyniki. Ponadto, badania te zostały zaprojektowane jako badania typu *superiority*, co predysponuje do wykazania przewagi analizowanej interwencji (inhibitor fosfodiesterazy typu 5) w odniesieniu grup kontrolnych, które stanowili chorzy otrzymujący placebo.

W badaniach oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, i których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m.in.: wydłużenie dystansu pokonywanego przez pacjentów w czasie 6-minutowego marszu (test 6-MWD). Wynik testu 6-MWD jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym dotyczącym śmiertelności w populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym i jako taki stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy poddany ocenie w większości badań przeprowadzanych w populacji chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym [52], [154].

Wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] wykazały, że tadalafil wpływa na zwiększenie wydolności wysiłkowej ocenianej w teście 6-minutowego marszu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Co istotne, w niniejszym badaniu 53% chorych poddanych było wcześniejszej lub równoczesnej terapii bozentanem. Poprawa wyniku testu 6-MWD w grupie wszystkich pacjentów otrzymujących tadalafil w dawce 40 mg/dobę skorygowana o placebo wyniosła 33 metry, co jak podkreślają autorzy publikacji [2] stanowi wynik porównywalny do tych raportowanych w innych pierwotnych badaniach dotyczących zastosowania m.in. sildenafilu,

bozentanu, treprostynilu podawanego podskórnie lub iloprostu w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Ponadto, wydłużenie dystansu w czasie 6-minutowego marszu w przypadku stosowania tadalafilu w dawce 40 mg/dobę w ramach leczenia I rzutu wynosiło 44 metry i było większe niż w subpopulacji chorych, którzy stosowali uprzednio bozentan (23 metry) [4]. Dodatkowo, w ocenie wszystkich drugorzędowych punktów końcowych obserwowano trend na korzyść stosowania tadalafilu w terapii I rzutu. Wyniki te, raportowane po raz pierwszy w ramach jednego badania klinicznego, stanowią podparcie hipotezy zakładającej, że poprawa wydolności wysiłkowej może być zatuszowana u chorych poddanych uprzednio specyficznej i skutecznej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu z pacjentami, którzy takiego leczenia nie otrzymywali. Przyczyny tych obserwacji nie są do końca wyjaśnione, lecz mogą być związane z występowaniem efektu pułapowego ograniczającego możliwość wykazania dodatkowego zwiększenia wydolności wysiłkowej u chorych, którzy stosowali wcześniej terapię celowaną w analizowanym schorzeniu. Z drugiej jednak strony, hipoteza ta staje się mniej prawdopodobna, jeśli weźmiemy pod uwagę bezwzględną wartość różnicy zmian dystansu w teście 6-MWD w odniesieniu do wartości początkowych, które były zbliżone zarówno u chorych stosujących wcześniej bozentan, jak i u pacjentów, którzy takiego leczenia nie otrzymywali. Co więcej, pacjenci stosujący uprzednio bozentan, pomimo utrzymywania się objawów choroby, na początku badania pozostawali pod wpływem wcześniejszej terapii, co manifestowało się wyższym, wyjściowym wynikiem testu 6-MWD oraz mniejszą liczbą zdarzeń określanych jako kliniczne pogorszenie w trakcie trwania badania, co było najwyraźniej zaznaczone w przypadku grup chorych otrzymujących placebo [4].

Ograniczeniem metodologicznym badania, a w szczególności subanalizy przedstawionej w publikacji [4] był brak wystarczającej mocy statystycznej w odniesieniu do oddzielnej oceny grupy pacjentów stosujących uprzednio bozentan oraz pacjentów otrzymujących tadalafil w ramach I rzutu leczenia.

Należy także zaznaczyć, że stężenie tadalafilu w surowicy krwi ulega redukcji w przypadku jednoczesnego stosowania z bozentanem, ze względu na interakcje farmakokinetyczne związane z aktywnością cytochromu P450 3A4, co może wpływać na zmniejszenie efektów farmakodynamicznych tadalafilu [2].

Wyniki obserwacji długoterminowej o akronimie PHIRST-2 potwierdzają wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie PHIRST-1, wskazując na skuteczność kliniczną tadalafilu w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz jego dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa również w długim okresie czasu; korzystny wpływ tadalafilu na poprawę wydolności wysiłkowej utrzymuje się na stałym poziomie

również w długim okresie leczenia [2], [33]-[34]. Odsetek pacjentów, w przypadku których wykazano poprawę klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO nie różnił się jednak pomiędzy grupą poddaną terapii tadalafilami w dawce 40 mg/dobę, a podawaniem placebo. Przyczyny takiej sytuacji nie są do końca wyjaśnione, choć mogą częściowo wynikać z dużego odsetka pacjentów otrzymujących wcześniej bozentan, w przypadku których trudniejsze jest określenie stopnia poprawy klasy czynnościowej NYHA niż w przypadku pacjentów niepoddanych uprzednio leczeniu celowanemu. Potwierdzeniem tej hipotezy mogą być wspomniane wcześniej wyniki analizy *post-hoc* przedstawionej w publikacji [4].

Jak wykazano w badaniu o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] terapia tadalafilami w dawce 40 mg/dobę w porównaniu z placebo wiązała się ze istotną redukcją częstości występowania pogorszenia klinicznego, w tym pogorszenia klasy czynnościowej NYHA według WHO [2]. Należy zaznaczyć, że istotnego statystycznie wydłużenia czasu do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby nie raportowano w pierwotnym badaniu oceniającym efekty kliniczne sildenafilu w porównaniu z placebo [14]-[20] choć różnice te mogły również wynikać z nieco odmiennego definiowania analizowanego punktu końcowego lub też różnego okresu leczenia (16 vs 12 tygodni).

Wykazany brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do zmian nasilenia duszności w skali Borga w badaniu o akronimie PHIRST-1 [2]-[13], pomimo poprawy wydolności wysiłkowej był również obserwowany w innych badaniach dotyczących celowanego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. W rzeczywistości trudno jest wykazać efekt terapeutyczny wynoszący >0,5 do 1,0 punktów w przypadku skal 10-stopniowych. Ponadto, wynik ten może być związany z tendencją pacjentów do zwiększania swojego wysiłku w teście 6-MWD w czasie kolejnych wizyt kontrolnych, co skutkuje podobnym stopniem nasilenia duszności, lecz zwiększeniem dystansu pokonywanego w teście wysiłkowym [2], [100].

W przypadku wszystkich analizowanych dawek tadalafilu, większość obserwowanych działań niepożądanych charakteryzowała się małym lub umiarkowanym stopniem nasilenia, ponadto nie wykazano żadnych istotnych klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych. Co istotne, tylko dawka najwyższa tj. 40 mg/dobę charakteryzowała się istotnym wpływem na poprawę wydolności wysiłkowej, jakości życia oraz parametrów hemodynamicznych, a także na redukcję ryzyka klinicznego pogorszenia objawów, przy czym dawka ta nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem występowania określonych działań niepożądanych, a ich częstość i nasilenie były porównywalne do tych raportowanych w grupach otrzymujących niższe dawki tadalafilu [2]-[13].

Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego, raporty o działaniach niepożądanych oraz inne doniesienia naukowe uwzględnione w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, jak również wyniki opracowań (badań) wtórnych wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa tadalafilu [46]-[56].

Związki będące inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 są metabolizowane za pomocą cytochromu CYP3A4. Ze względu na to, że bozentan – podawany doustnie antagonistą receptora dla endoteliny – indukuje aktywność cytochromu CYP3A4, jak i cytochromu CYP2C9, możliwe jest wystąpienie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy syldenafilem lub tadalafilami, a bozentanem. W przypadku jednoczesnego stosowania tych preparatów może nastąpić zmniejszenie stężenia inhibitora fosfodiesterazy 5 w surowicy krwi, a wzrost stężenia bozentanu, co wiązałoby się z koniecznością podawania wyższych dawek leku z grupy PDEI-5 [155].

W otwartym, randomizowanym badaniu przeprowadzonym w grupie zdrowych ochotników analizowano interakcje farmakokinetyczne pomiędzy tadalafilami podawanymi w dawce 40 mg/dobę, a bozentanem w dawce 125 mg/2 razy na dobę. Po 10 dniach jednoczesnego podawania leków wykazano, że bozentan obniżył ekspozycję na tadalafil o 41,5%, przy czym stwierdzono minimalne i klinicznie nieistotne zmiany (<20%) stężenia bozentanu. Niemniej jednak, jak zaznaczają autorzy badania, ta interakcja farmakokinetyczna wydaje się nie mieć klinicznego wpływu na ryzyko wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych [155].

Korzyści ze stosowania syldenafilu u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym wykazano w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie SUPER-1 (ang. *Sildenafil Use In Pulmonary Arterial Hypertension*) [14]-[20].

Zarówno tadalafil, jak i syldenafil są wskazane u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, u których występują objawy o nasileniu od niewielkiego do umiarkowanie ciężkiego tj. w II oraz III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Ze względu na kryteria włączenia przyjęte w badaniach klinicznych o akronimach PHIRST oraz SUPER brak jest wystarczających dowodów potwierdzających celowość stosowania tych leków u pacjentów z nasilonymi objawami (IV klasa czynnościowa według WHO, dystans w teście 6-MWD <100 metrów), a także u chorych bez wyraźnych objawów (I klasa czynnościowa według WHO, dystans w teście 6-MWD >450 metrów).

Ze względu na brak wiarygodnych, porównawczych badań klinicznych, nie jest udokumentowane czy selektywne inhibitory fosfodiesterazy 5 takie jak: tadalafil lub wardenafil wykazują efekty kliniczne porównywalne do syldenafilu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. W badaniach *in vitro* wszystkie trzy związki farmakologicznie czynne wiążą się z tym samym miejscem katalitycznym fosfodiesterazy 5, a także wykazują zbliżoną skuteczność w badaniach obejmujących mężczyzn

z zaburzeniami erekcji i przy zastosowaniu placebo w grupie kontrolnej. Niemniej jednak, w badaniach przeprowadzonych z wykorzystaniem izolowanych preparatów naczyń krwionośnych raportowano pewne różnice w profilu farmakodynamicznym tych trzech związków [53].

W badaniu [1] przeprowadzono porównanie dotyczące oceny efektów hemodynamicznych wykazywanych przez trzy preparaty będące inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 tj. syldenafil, tadalafil oraz wardenafil w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym o zróżnicowanej etiologii. W porównaniu z wartościami początkowymi, wszystkie trzy preparaty wpłynęły na redukcję oporu w naczyniach płucnych, z maksymalnym obserwowanym efektem po 40-45 minutach w przypadku wardenafilu, 60 minutach po podaniu syldenafilu oraz 75-90 minutach w przypadku zastosowania tadalafilu. Pomędzy analizowanymi preparatami raportowano pewne różnice w odniesieniu do pomiaru stosunku oporu naczyń płucnych do oporu w naczyniach systemowych, co stanowi o stopniu selektywności naczyniorozszerzającego działania w krążeniu płucnym; stwierdzono także istotne różnice w saturacji krwi tlenem. Jak podkreślają autorzy badania [1], **obserwowane różnice w pomiarze klinicznej odpowiedzi na selektywne inhibitory fosfodiesterazy 5 mogą być związane z poznanymi już różnicami odnośnie siły działania, innymi właściwościami farmakologicznymi tych związków lub też klinicznymi różnicami wśród pacjentów włączonych do każdej z badanych grup.** Ze względu na małą liczbę pacjentów w porównywanych grupach, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu szerszego i lepszego porównania efektów farmakodynamicznych tadalafilu, syldenafilu oraz wardenafilu stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Różnice dotyczące selektywności inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 mogą stanowić wyjaśnienie m.in. różnic w profilu bezpieczeństwa leków z tej grupy, a w szczególności zaburzeń widzenia mogących wystąpić w trakcie terapii, które związane są z zahamowaniem aktywności fosfodiesterazy typu 6 (PDE-6) występującej w siatkówce oka. Syldenafil, poza wpływem na PDE-5, hamuje aktywność fosfodiesterazy typu 6 oraz typu 1, wardenafil hamuje podtyp PDE-6, natomiast tadalafil oddziałuje na PDE- 5 oraz PDE-11 i wykazuje mały wpływ na aktywność fosfodiesterazy typu 6. Stąd też zaburzenia widzenia są obserwowane najczęściej w przypadku stosowania syldenafilu, a rzadziej w trakcie leczenia tadalafilami [59].

W porównaniu z syldenafilem, dla którego dawka rejestracyjna w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego wynosi 20 mg podawana trzy razy na dobę, terapia tadalafilami przyjmowanymi jeden raz na dobę jest bardziej wygodna dla pacjentów i wiąże się z większym stopniem stosowania się do zaleceń lekarskich (lepszym poziomem ang. *compliance*), co z kolei może przekładać się na wzrost efektywności leczenia.

Z krótkim okresem półtrwania syldenafilu (4 godziny) i wynikającą z tego koniecznością podawania leku kilka razy dziennie, poza ryzykiem pomijania dawek leku przez chorych wiążą się również zwiększone koszty terapii, co ma niebagatelne znaczenie w przypadku długotrwałego leczenia choroby przewlekłej, jaką jest tętnicze nadciśnienie płucne [59].

Relatywnie niska zachorowalność na tętnicze nadciśnienie płucne ogranicza możliwość rekrutacji dużej liczby pacjentów do badań klinicznych dotyczących terapii w tym schorzeniu. Wobec tego, brak jest wystarczających danych w celu scharakteryzowania efektów zastosowanego leczenia w subpopulacjach pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii. Tadalafil wykazuje kliniczne korzyści w małych populacjach chorych z zespołem Eisenmengera, a także innych schorzeniach będących przyczyną tętniczego nadciśnienia płucnego [152].

W publikacji [61] przedstawiono opis przypadków 12 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii (4 chorych z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym, 4 – z zespołem Eisenmengera oraz 2 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu chorób tkanki łącznej), którzy po leczeniu syldenafilem w dawce 100-150 mg/dobę przez okres od 3 do 6 miesięcy zostali włączeni do terapii tadalafilami w dawce 10-20 mg/dobę przez kolejnych 3-6 miesięcy. Wszyscy chorzy wykazywali dobrą odpowiedź na terapię syldenafilem definiowaną jako >10% poprawa wyniku testu 6-minutowego chodu w porównaniu z wartościami początkowymi. Obserwowano, że po zmianie terapii z syldenafilu na tadalafil, u żadnego z pacjentów nie uległa zmianie wydolność wysiłkowa oceniana w teście 6-MWD, a także klasa czynnościowa NYHA według WHO, pojemność minutowa serca oraz poziom jakości życia oszacowany za pomocą kwestionariusza SF-36. Tadalafil był dobrze tolerowany przez pacjentów i nie raportowano nowych działań niepożądanych po zmianie leku [61].

W publikacji [60] przedstawiono opis przypadku 72-letniej pacjentki hospitalizowanej z powodu postępującej i zaawansowanej niewydolności sercowo-oddechowej, hipoksemii oraz duszności sklasyfikowanych jako IV klasa czynnościowa według NYHA. U chorej, 5 lat wcześniej zdiagnozowano pierwotne nadciśnienie płucne, którego objawy nie ustępowały, pomimo dożylnego podawania diuretyków oraz tlenoterapii. W trakcie ostatniej hospitalizacji pacjentka poddana została leczeniu tadalafilami w dawce 20 mg przyjmowanej co drugi dzień, jako uzupełnienie terapii wspomagającej. Po dwóch tygodniach leczenia obserwowano zmianę klasy czynnościowej nadciśnienia płucnego z IV na III klasę, a konieczność dożylnego podawania diuretyków ograniczono do terapii doustnej. Po 6 miesiącach leczenia tadalafilami poprawa klasy czynnościowej była nadal widoczna, wykazano ponadto stopniowe zmniejszenie szczytowego ciśnienia skurczowego w naczyniach płucnych, jak i redukcję częstości akcji serca oraz częstotliwości oddechowej. W związku z poprawą stanu klinicznego pacjentki możliwe było zmniejszenia dawki podawanych doustnie leków moczopędnych, a także wskazanie do tlenoterapii tylko w przypadku zwiększonej aktywności fizycznej. Podsumowując, u pacjentki

z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w krańcowym stadium zaawansowania zastosowanie tadalafilu wpłynęło nie tylko na poprawę parametrów hemodynamicznych, ale także na znamienne polepszenie stanu klinicznego oraz czynnościowego. Ponadto, terapia tadalafilami charakteryzowała się dobrą tolerancją mimo podeszłego wieku pacjentki oraz złego stanu ogólnego.

W opracowaniu (badaniu) wtórnym [53] podkreślono, że długi czas eliminacji tadalafilu oraz możliwość dawkowania leku raz na dobę czyni analizowany preparat odpowiednim do badań w kierunku jego zastosowania w innych przewlekłych schorzeniach, w przypadku których zahamowanie aktywności fosfodiesterazy typu 5 może wiązać się z wymiernymi korzyściami klinicznymi. Wstępne wyniki badań obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca wskazały na poprawę parametrów hemodynamicznych, a także tolerancji wysiłku fizycznego oraz zmniejszenie dysfunkcji śródbłonna. Wykazano, również, że przewlekłe zahamowanie aktywności fosfodiesterazy typu 5 za pomocą tadalafilu może również wiązać się z uzyskaniem korzyści zdrowotnych w grupie pacjentów z chorobą Raynauda.

Ze względu na nieliczne badania dotyczące zastosowania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, wiele zagadnień odnoszących się do analizowanej terapii pozostaje niewyjaśnionych. Korzystny wpływ leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego na zmniejszenie śmiertelności wśród pacjentów został jak dotąd wykazany jedynie w przypadku podawania epoprostenolu, a nie jest znany w przypadku zastosowania tadalafilu oraz innych inhibitorów fosfodiesterazy, m.in. sildenafilu [152]. Do meta-analizy [153] włączono łącznie 21 badań klinicznych, w których oceniano skuteczność pochodnych prostacykliny, inhibitorów fosfodiesterazy oraz antagonistów receptora dla endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Wyniki niniejszej meta-analizy wykazały, że ryzyko względnego zgonu w przypadku zastosowania terapii „celowanej” (łącznie) jest statystycznie znamienne niższe, niż w grupie placebo. Agregacja danych nie uwzględniała jednak wyników badania o akronimie PHIRST, w którym oceniano efekty kliniczne tadalafilu w analizowanym wskazaniu. Niemniej jednak, oszacowane na podstawie 5 badań klinicznych dotyczących sildenafilu ryzyko zgonu wyniosło 0,39 [95%CI: 0,14 – 1,05], a więc było niższe, niż w przypadku podawania placebo, lecz wykazana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej [152], [153].

Analizując właściwości preparatu Adcirca® należy również wziąć pod uwagę na fakt, że jest on przyjmowany przez pacjentów doustnie raz na dobę, co stanowi znaczne udogodnienie terapii dla pacjentów w przeciwieństwie do innych preparatów stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, które wymagają dawkowania kilka razy dziennie (np. sildenafil – podawany 3 razy na dobę, bozentan – podawany 2 razy na dobę). Na poprawę jakości życia pacjentów poddawanych leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego niewątpliwym wpływem ma także doustny sposób podawania preparatu Adcirca®. Ma to szczególne znaczenie w kontekście stosowania innych preparatów np. podawanych

wziewnie z nebulizatora w przypadku, których istnieje konieczność wielokrotnej inhalacji w ciągu dnia (iloprost) lub też leków podawanych w postaci ciągłej infuzji podskórnej za pomocą cewnika z użyciem przenośnej pompy infuzyjnej (treprostynil).

Należy również podkreślić, że **produkt leczniczy Adcirca® posiada status leku sierocego, znajdującego zastosowanie w leczeniu ultrazadkich chorób** [150]. Zgodnie z dyrektywą EMA choroba rzadka to taka, która występuje z częstością niższą niż 5 przypadków na 10 000 mieszkańców [159], [160]. W Polsce obowiązuje definicja choroby ultrazadkiej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), która informuje, że **choroba ultrazadka występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 000 osób [161]**. Uznanie produktu leczniczego za sierocy wiąże się z wpisaniem go do specjalnego rejestru utworzonego przez Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products, COMP*) utworzony przy EMA. Komitet ten przyznaje status sierocego produktu leczniczego na podstawie analizy częstości występowania choroby, kryterium opłacalności inwestycji oraz kiedy nie została dotychczas zarejestrowana satysfakcjonująca metoda terapii schorzenia lub jeśli wprowadzenie produktu leczniczego przyniesie znaczną korzyść pacjentom w analizowanej populacji. W związku z tym przy decyzji o dopuszczeniu leku sierocego do praktyki klinicznej nie jest wymagane przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych. W przypadku, gdy takie badania jednak istnieją, opierają się zwykle na niewielkiej ilości analizowanych pacjentów, ze względu na niską częstość występowania choroby w populacji. W związku z powyższym należy zauważyć, że wyniki dotyczące efektywności klinicznej tadalafilu mogą zostać oparte o dane o niższej wiarygodności.

Tadalafil posiadając status leku sierocego rozszerza listę potencjalnych możliwości terapeutycznych w schorzeniu, które charakteryzuje się bardzo poważnym rokowaniem i dotyka często młodych ludzi. Wyniki badań przytoczonych w niniejszym opracowaniu potwierdzają, że jest on skuteczną alternatywą leczenia wśród pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

11. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy klinicznej

- I. Podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy był brak możliwości oceny efektów klinicznych terapii tadalafilami względem bozentanu, iloprostu, treprostynilu, jak również tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem względem sildenafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem i bozentanu, iloprostu, treprostynilu w ramach leczenia II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej, ze względu na brak jakichkolwiek doniesień naukowych umożliwiających przeprowadzenie porównań bezpośrednich lub pośrednich.

W przypadku dwóch komparatorów (bozentan, iloprost) zidentyfikowano badania o niższej wiarygodności dotyczące ich zastosowania w terapii II rzutu. Badania te były jednak badaniami bez grupy kontrolnej lub opisami przypadków.

- II. Ze względu na niewielką liczbę doniesień naukowych dotyczących zastosowania tadalafilu, jak i jego komparatorów w leczeniu II rzutu u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, analiza została poszerzona o wyniki badań klinicznych dotyczących stosowania powyższych opcji terapeutycznych w terapii I rzutu. Ostatecznie niemożliwe okazało się przeprowadzenie porównania bezpośredniego, jak i pośredniego efektów klinicznych tadalafilu z wybranymi komparatorami: bozentanem, iloprostem, treprostynilem lub duoterapią w leczeniu I rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poprzez wspólny komparator (placebo). Weryfikacja badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego wskazała na heterogeniczność analizowanych populacji pacjentów (mogącej wpływać na uzyskane wyniki i wnioskowanie), stąd też odstąpiono od wykonania takiego porównania.

- III. Ograniczeniem metodologicznym opracowania był również brak możliwości bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowania tadalafilu z sildenafilami w leczeniu I rzutu ze względu na brak badań klinicznych typu *head-to-head* o wysokiej wiarygodności.

Odnaleziono jedno badanie kliniczne [1] przeprowadzone z randomizacją bezpośrednio porównujące tadalafil z sildenafilami w analizowanym wskazaniu, ale tylko w odniesieniu do zmian parametrów hemodynamicznych stanowiących zastępcze punkty końcowe po jednorazowym podaniu analizowanych preparatów, w bardzo małej grupie chorych. Na podstawie wyników niniejszego badania niemożliwe jest wnioskowanie o efektach klinicznych tadalafilu w porównaniu z sildenafilami w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym

nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej.

- IV. Ocenę klinicznie istotnych efektów terapii tadalafillem w porównaniu z syldenafilem przeprowadzono więc za pomocą porównania pośredniego. Porównanie pośrednie wykonano z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora, którym było placebo ze względu na fakt, że jedynym badaniem o wysokiej wiarygodności oceniającym efekty kliniczne tadalafilu w analizowanym wskazaniu była randomizowana próba o akronimie PHIRST-1 (typu *superiority*) [2]-[13], której wyniki były jednocześnie podstawą do rejestracji produktu leczniczego Adcirca® w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Wyniki uzyskane w niniejszym badaniu klinicznym porównano pośrednio z wynikami badania o akronimie SUPER-1 (typu *superiority*) [14]-[20], w którym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania syldenafilu oceniano w porównaniu z placebo.

Mimo, że randomizowane, kontrolowane badania kliniczne o akronimach: PHIRST-1 oraz SUPER-1 charakteryzowały się zbliżoną metodyką oraz obejmowały podobną populację chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przeważającym stopniu zakwalifikowanych do II lub III klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, przeprowadzenie porównania pośredniego dla szeregu punktów końcowych okazało się niemożliwe, ze względu na ich odmienne definiowanie lub brak wystarczających danych do wykonania odpowiednich obliczeń.

W związku z powyższym wnioskowanie na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego odnośnie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowania tadalafilu względem syldenafilu jest ograniczone.

- V. Ocenę efektywności klinicznej tadalafilu przedstawiono również w oparciu o badania o niższej wiarygodności, dotyczące jego zastosowania w I rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego [36]-[39], jak również kontynuacje randomizowanych badań klinicznych – badania o akronimach PHIRST-2 [2], [33]-[34] oraz SUPER-2 [35].
- VI. Na obecnym poziomie dowodów naukowych nie ma możliwości wiarygodnej oceny efektów klinicznych tadalafilu stosowanego zarówno w terapii I, jak i II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z wybranymi komparatorami. Uwarunkowane jest to m.in. rzadkim występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego i trudnością przeprowadzenia miarodajnych badań klinicznych w mało licznych populacjach pacjentów, w szczególności badań porównawczych w odniesieniu do preparatów stosowanych w leczeniu tej jednostki chorobowej, mających najczęściej status leków sierocych.

VII. W analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia porównania pośredniego oraz badań, na podstawie których możliwe było jego przeprowadzenie:

W przypadku interpretacji wyników wykonanego porównania pośredniego, należy mieć na uwadze to, że jest ono obarczone pewnymi ograniczeniami wynikającymi z następujących przyczyn:

- zastosowanie różnych okresów obserwacji: w badaniu o akronimie PHIRST-1 – 16 tygodni [2]-[13], natomiast w badaniu o akronimie SUPER-1 – 12 tygodni [14]-[20],
- zastosowanie w badaniu o akronimie PHIRST-1 zamaskowania metodą podwójnej imitacji (ang. *double-blind, double-dummy*) [2]-[13], podczas gdy w badaniu o akronimie SUPER-1 uwzględniono tylko podwójne zamaskowanie (ang. *double-blind*) [14]-[20],
- do obu badań włączono chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym: idiopatycznym, związanym z chorobami tkanki łącznej lub występującym po chirurgicznej korekcie wrodzonych ubytków przegród sercowych [2]-[13], [14]-[20], jednak do badania o akronimie PHIRST-1 włączono także chorych z tętniczym, dziedzicznym nadciśnieniem płucnym oraz związanym ze stosowaniem leków hamujących łaknienie [2]-[13],
- udział w badaniu o akronimie PHIRST-1 pacjentów, dla których terapia tadalafilami stanowiła leczenie pierwszego rzutu, jak i pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej stałe dawki bozentanu, a więc potencjalnie będących już pod działaniem tzw. specyficznej terapii nadciśnienia płucnego (w tym przypadku: antagonisty receptora dla endoteliny) [2]-[13],
- udział w badaniu o akronimie SUPER-1 pacjentów, którzy dotychczas otrzymywali tylko terapię konwencjonalną/wspomagającą tj. z wykluczeniem leków z grupy: antagonistów receptora dla endoteliny, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 lub pochodnych prostacykliny [14]-[20],
- liczebność poszczególnych grup włączonych do obu badań wynosiła poniżej 100 w jednym ramieniu,
- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla kilku punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej tadalafilu oraz sildenafilu w ramach leczenia pierwszego rzutu ze względu na brak wyszczególnienia w publikacji [2] wszystkich niezbędnych wyników uzyskanych tylko w subpopulacji chorych niestosujących uprzednio bozentanu,
- w przypadku publikacji [4], w której przedstawiono poszczególne wyniki badania o akronimie PHIRST-1 z uwzględnieniem podziału na dwie subpopulacje chorych (stosujących uprzednio bozentan lub nie), przeprowadzenie porównania pośredniego tadalafilu z sildenafilami w leczeniu pierwszego rzutu było niemożliwe do przeprowadzenia dla oceny stopnia poprawy wydolności wysiłkowej pacjentów ze względu na różne przedstawienie wyników w referencyjnych publikacjach. W obu badaniach wynik testu 6MWD przedstawiono w postaci średniej zmiany dystansu po 16 lub 12 tygodniach leczenia w porównaniu z wartościami początkowymi, jednak w

publikacji [14], podana wartość zmiany dla grupy badanej została uprzednio skorygowana o wartość zmiany uzyskanej w grupie placebo (brak oddzielnych danych dotyczących średniej zmiany wyniku testu 6MWD dla grupy placebo), natomiast publikacji [4] przedstawiono średnie wartości zmian wyniku testu 6MWD oddzielnie dla grupy badanej oraz oddzielnie dla grupy kontrolnej,

- złożony punkt końcowy: kliniczne pogorszenie przebiegu choroby było odmiennie zdefiniowane w obu badaniach [2]-[13], [14]-[20]; poza wspólnymi pięcioma składowymi ocenianego efektu, w badaniu o akronimie PHIRST-1 dodatkową składową było pogorszenie klasy czynnościowej oraz przeprowadzenie septostomii przedsionkowej [2]-[13], których nie uwzględniono w badaniu o akronimie SUPER-1 [14]-[20]; w związku z powyższym wykonanie porównania pośredniego między tadalafil, a sildenafil w odniesieniu do ryzyka wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby było niemożliwe do przeprowadzenia,
- brak możliwości porównania pośredniego odnośnie zmian nasilenia duszności w skali Borga ze względu na brak w publikacjach dotyczących badania o akronimie PHIRST-1 niezbędnych danych liczbowych [2]-[13],
- brak możliwości porównania pośredniego zmian parametrów hemodynamicznych ze względu na przedstawienie w publikacji [2] wyników obserwowanych tylko w grupie badanej z pominięciem wyników uzyskanych w grupie kontrolnej; w publikacji [14] podano wszystkie wartości liczbowe dla ocenianych parametrów zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej,
- możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w odniesieniu do zmian klasy czynnościowej według WHO była ograniczona tylko do oszacowania korzyści względnej uzyskania poprawy klasy czynnościowej, ponieważ w publikacji [14] podano dane liczbowe dotyczące jedynie tego efektu klinicznego, natomiast w publikacjach opisujących badanie o akronimie PHIRST-1 określono również odsetki chorych, u których nastąpiło pogorszenie klasy czynnościowej [2], [4] lub nie stwierdzono jej zmiany w trakcie leczenia [4],
- przeprowadzenie porównania pośredniego dla ryzyka wystąpienia bólów głowy, mimo braku homogeniczności wyników w odniesieniu do grup kontrolnych stanowiących tzw. wspólny komparator (leczenie pierwszego rzutu: 8% vs 39%), co mogło wpłynąć na przeszacowanie wyniku porównania pośredniego i obniżyć jego wiarygodność.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego efektów klinicznych tadalafilu oraz sildenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (I rzut leczenia) należy interpretować mając na uwadze wyżej wymienione ograniczenia.

Autorzy przeglądu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy efektywności klinicznej tadalafilu w ocenianym wskazaniu.

12. Wnioski końcowe

- A. Analiza kliniczna została wykonana w celu określenia efektów klinicznych tadalafilu (produkt leczniczy Adcirca®) w porównaniu do monoterapii syldenafilem w leczeniu I rzutu, bozentanu, iloprostu, treprostynilu w leczeniu II rzutu, a także oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem w terapii II rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w celu poprawy zdolności wysiłkowej o umiarkowanie ciężkim nasileniu (III klasa czynnościowa NYHA według klasyfikacji WHO) względem syldenafilu podawanego z iloprostem, bozentanu, iloprosty oraz terprostynilu.
- B. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, otwarte badanie kliniczne, w którym oceniano krótkotrwały wpływ podawania różnych dawek tadalafilu lub syldenafilu na zmiany parametrów hemodynamicznych u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym o zróżnicowanej etiologii w II-IV klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO [1].

Pojedyncze podanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 tj. tadalafilu, syldenafilu lub wardenafilu pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym wskazało na różne właściwości kinetyczne analizowanych preparatów. Najszybsze działanie naczyniorozszerzające obserwowano w przypadku podania wardenafilu, podczas gdy selektywność działania w obrębie krążenia płucnego raportowano tylko po podaniu tadalafilu oraz syldenafilu. Autorzy niniejszego badania podkreślają jednak brak możliwości przełożenia krótkotrwałych efektów hemodynamicznych na efekty istotne z klinicznego punktu widzenia, stąd też wnioskowanie o wyższej skuteczności któregośkolwiek z analizowanych preparatów w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie raportowanych wyników jest bardzo ograniczone [1].

- C. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych o wyższym stopniu wiarygodności lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, w których porównywano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo tadalafilu z syldenafilem w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych. Ze względu na stosunkowo niską wiarygodność oraz jakość wyników odnalezionego badania [1], w którym analizowano zastępcze punkty końcowe w bardzo małej grupie pacjentów, którzy otrzymali jednorazowe dawki ocenianych preparatów, co istotnie ogranicza wnioskowanie w zakresie skuteczności klinicznej tadalafilu w bezpośrednim porównaniu z syldenafilem, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanych opcji terapeutycznych.

- D. W wyniku ponownego przeszukiwania medycznych baz danych, zidentyfikowano jedno pierwotne badanie kliniczne opisane w 12 publikacjach [2]-[13], w którym oceniano efekty kliniczne tadalafilu w porównaniu z placebo w analizowanej populacji pacjentów (badanie o akronimie PHIRST-1), a także jedno pierwotne badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa sylденаfilu z placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [14]-[20] (badanie o akronimie SUPER-1).
- E. Oba uwzględnione badania kliniczne [2]-[13] i [14]-[20] były podobnie zaprojektowane i obejmowały populację pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym o nasileniu odpowiadającym w przeważającym stopniu II oraz III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO; niemniej jednak charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do obu badań różniła się m.in. w zakresie stosowanej wcześniej terapii, a także odsetka chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w II/III klasie czynnościowej w porównywanych grupach kontrolnych otrzymujących placebo (wspólny komparator), co świadczy o niskim stopniu homogeniczności ocenianych populacji i stanowi ograniczenie przeprowadzonego porównania pośredniego. W publikacji [2] przedstawiono wyniki badania o akronimie PHIRST-1 dotyczące całej populacji pacjentów bez względu na wcześniejsze stosowanie terapii bozentanem, stąd też wyników tych nie można było uwzględnić w ramach porównania pośredniego skuteczności tadalafilu z syldenafilem w leczeniu pierwszego rzutu. Dane dotyczące efektów terapii tadalafilu w grupie pacjentów nieleczonych wcześniej bozentanem uzyskano z publikacji [4]. Wyniki badania o akronimie SUPER-1 dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania syldenafilu w bezpośrednim porównaniu z placebo uzyskano na podstawie publikacji [14].
- F. Ocena skuteczności klinicznej tadalafilu w dawce 40 mg/dobę w porównaniu pośrednim z syldenafilem podawanym w dawce 20 mg/3 razy dobę (dawki rejestracyjne) możliwa była tylko w przypadku punktu końcowego: poprawa klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO. W odniesieniu do korzyści względnej uzyskania poprawy klasy czynnościowej wynik porównania pośredniego wskazał na brak statystycznie i klinicznie istotnej różnicy pomiędzy tadalafilu, a syldenafilem w leczeniu I pierwszego rzutu u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym [4], [14]. Trzeba podkreślić że to ważny punkt końcowy dobrze obrazujący wpływ obu leków na stan pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Przeprowadzenie porównania pośredniego w odniesieniu do zmian wydolności wysiłkowej ocenianej w teście 6MWD było niemożliwe ze względu na brak w referencyjnych publikacjach danych dotyczących wyników uzyskanych w grupach kontrolnych. Podane wartości zmian dystansu (metry) stanowiły wynik obserwowany w grupach badanych skorygowany

automatycznie o wartości raportowane w grupach chorych otrzymujących placebo. Zestawienie wyników dotyczących średniej zmiany dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu skorygowane o wartości placebo sugeruje porównywalny wpływ tadalafilu oraz syldenafilu na poprawę wydolności pacjentów.

Ze względu na różnicę w definicji złożonego punktu końcowego „kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego” w odniesieniu do jednej składowej porównanie pośrednie pomiędzy tadalafil, a syldenafitem było niemożliwe do przeprowadzenia [2]-[13], [14]-[20]. Pomimo braku możliwości porównania pośredniego w zakresie ryzyka wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego, należy podkreślić, że w porównaniu z placebo, zastosowanie tadalafilu wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka klinicznego pogorszenia przebiegu choroby [4], czego nie raportowano w przypadku terapii syldenafitem [14].

Przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy tadalafil, a syldenafitem w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego było niemożliwe również w odniesieniu do: zmian nasilenia duszności w skali Borga, a także zmian średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz oporu w naczyniach płucnych, ze względu na brak odpowiednich danych liczbowych lub ich przedstawienie w postaci uniemożliwiającej wykonanie porównania pośredniego za pomocą wspólnego komparatora (placebo).

- G. Przeprowadzenie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa tadalafilu z syldenafitem za pomocą wspólnego komparatora w leczeniu pierwszego rzutu możliwe było w przypadku wspólnych punktów końcowych takich jak częstość występowania: bólu głowy, biegunki, bólu pleców, niestrawności, zaczerwienienia, bólu mięśni, bólu kończyn, krwawienia z błony śluzowej nosa [4], [14].

W zakresie oceny bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w dawce 40 mg/dobę w porównaniu pośrednim z syldenafitem w ramach terapii I rzutu, nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia określonych działań niepożądanych, za wyjątkiem bólów głowy, które raportowano istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych tadalafil, [4] vs [14]. Interpretując ryzyko wystąpienia bólów głowy należy mieć na uwadze różny odsetek chorych raportujących to zdarzenie niepożądane w grupach kontrolnych stanowiących tzw. wspólny komparator, co mogło prowadzić do przeszacowania wyniku porównania pośredniego.

Podsumowując, tadalafil w dobowej dawce wynoszącej 40 mg jest dobrze tolerowany przez pacjentów, a jego profil bezpieczeństwa można określić jako akceptowalny i porównywalny z sildenafilem podawanym w dawce 20 mg/3 razy dobowo. Poziom wiarygodności uzyskanych wyników w zakresie profilu bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych można określić jako średni.

- H. Mimo ograniczeń przeprowadzonego porównania pośredniego ze względu na pewne rozbieżności dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów, a przede wszystkim ograniczenie porównania do jednego punktu końcowego w zakresie skuteczności klinicznej analizowanych preparatów można wnioskować, że monoterapia tadalafilami w dawce 40 mg/dobę może stanowić racjonalną alternatywę dla stosowania sildenafilu w analizowanym wskazaniu w związku z brakiem istotnych statystycznie różnic odnośnie wykazywanych efektów klinicznych mierzonych prawdopodobieństwem poprawy klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego oraz ryzykiem wystąpienia określonych działań niepożądanych, przy jednocześnie bardziej dogodnym sposobie dawkowania (raz na dobę), co przekłada się na większy stopień stosowania się do zaleceń lekarskich przez pacjentów i dzięki temu może pośrednio wpływać na poprawę efektywności leczenia.
- I. Długoterminowe leczenie z zastosowaniem tadalafilu podawanym w dawce 20 lub 40 mg na dobę było dobrze tolerowane przez pacjentów. **Wyniki uzyskane w badaniu o akronimie PHIRST-2 potwierdzają one wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie PHIRST-1, wskazując na skuteczność kliniczną tadalafilu w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz jego dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa również w długim okresie czasu** (68 tygodni = 16 tygodni w badaniu o akronimie PHIRST-1 + 52 tygodnie w badaniu o akronimie PHIRST-2) [2], [33]-[34].
- J. Ze względu na brak jakichkolwiek doniesień naukowych dotyczących oceny efektów klinicznych tadalafilu względem bozentanu, iloprostu, treprostynilu oraz tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem względem sildenafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem oraz bozentanu, iloprostu, treprostynilu w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego, niemożliwe jest wnioskowanie na podstawie analizy porównawczej o skuteczności i bezpieczeństwie analizowanych opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu.

Zidentyfikowano jedynie badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania bozentanu [40]-[41], [42] i iloprostu [43] w leczeniu II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Wyniki powyższych badań, wskazują na skuteczność ww. preparatów w terapii II

rzutu u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, niemniej jednak ograniczona ilość danych, jak i niski poziom wiarygodności zidentyfikowanych doniesień naukowych uniemożliwiają sformułowanie definitywnych wniosków w zakresie zastosowania ocenianych preparatów w terapii II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Nie odnaleziono natomiast żadnych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne (skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa) komparatorów tj. treprostynilu oraz duoterapii (syldenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem) w leczeniu II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

- K. Ponadto, nie możliwe okazało się również przeprowadzenie porównania bezpośredniego (ze względu na brak badań klinicznych) oraz pośredniego (ze względu na wykazaną heterogeniczność populacji analizowanych w badaniach potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa tadalafilu z bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem) w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego (nie odnaleziono badań klinicznych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego tadalafilu z duoterapią w I rzucie leczenia).
- L. Na podstawie przeanalizowanych w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa doniesień naukowych [46]-[50] można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa tadalafilu w analizowanym wskazaniu.
- M. Wnioski z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych [50]-[56], w których oparto się głównie na wynikach pierwotnego badania PHIRST-1 skłaniają do uznania tadalafilu za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej, niemniej jednak w celu dokładnej oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa tadalafilu w monoterapii, jak i terapii skojarzonej z iloprostem względem wybranych komparatorów konieczne jest przeprowadzenie dużych, randomizowanych badań klinicznych o wysokim stopniu wiarygodności. Ze względu na specyfikę schorzenia posiadającego status choroby ultrazadkiej, relatywnie niską liczebność pacjentów z PAH, a tym samym wysoki koszt przeprowadzania badań klinicznych, w tym także badań porównawczych dotyczących strategii leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego aktualnie brak jest możliwości bezpośredniego porównania efektów klinicznych wykazywanych przez różne klasy preparatów zarejestrowanych i wskazanych do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.
- N. **Wyniki i wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznych skłaniają do uznania tadalafilu za skuteczny lek w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Jednocześnie wykazano, że analizowany preparat charakteryzuje się korzystnym**

profilem bezpieczeństwa, a w związku z wygodnym sposobem dawkowania tj. możliwością doustnego podania raz na dobę, może wpływać na poprawę stopnia stosowania się pacjentów do wymogów leczenia (ang. *compliance*), a także poprawę jakości życia chorych.

13. Bibliografia

A. Pierwotne badania kliniczne (potencjalnie przydatne do analizy klinicznej)

Tadalafil vs syldenafil (porównanie bezpośrednie; ocena zmiany parametrów hemodynamicznych)

- [1] Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004 Oct 6;44(7):1488-96.

Tadalafil vs syldenafil (porównanie bezpośrednie; badanie RCT – I rzut)

Brak badań klinicznych.

Tadalafil vs placebo (porównanie bezpośrednie; badanie RCT potencjalnie przydatne do porównania pośredniego – I rzut)

- [2] Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009; 119:2894-2903.
- [3] Galiè N, Beardsworth A, Wrishko RE, et al. Tadalafil improves exercise capacity in patients with pulmonary arterial hypertension across the interdosing interval [Abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: A1045.
- [4] Barst RJ, Oudiz RJ, Beardsworth A, et al. Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30 :632-643.
- [5] Barst RJ, Brundage BH, Ghofrani A, et al. Tadalafil improves exercise capacity, health related quality of life and delays time to clinical worsening in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH) [Abstract] *Chest* 2008, 134: 4, 39003s.
- [6] Pepke-Zaba J, Beardsworth A, Chan M, et al. Tadalafil therapy and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opin* 2009 ;25 :2479-2485.
- [7] Pepke-Zaba J, Beardsworth A, Chan M, et al. Effects of tadalafil on health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. [Abstract] *European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, September 12-16 2009*, E1487.
- [8] Feldman JP, Arneson C, Wade M. Does 16-week response predict long-term success? Results from a 52-week analysis of patients receiving 40 mg once-daily tadalafil [Abstract] *Chest* 2010, 138: 4, 364A.
- [9] Girgis R, Arneson C, Wade M. Tadalafil in patients with collagen vascular disease-associated pulmonary arterial hypertension [Abstract] *Chest* 2009, 136: 4, 55S-a.
- [10] Oudiz RJ, Arneson C, Wade M. Long-term improvements in clinical worsening with tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension [Abstract] *Chest* 2009 136: 4, 55S-b.
- [11] Oudiz RJ, Beardsworth A, Chan MLS, et al. Blinded, long-term safety and efficacy of tadalafil in treatment for pulmonary arterial hypertension [Abstract] *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179: A1042.
- [12] Oudiz RJ, Brundage B, Galiè N, et al. Effect of once-daily tadalafil on exercise capacity and clinical deterioration with up to 68 weeks of treatment in patients with PAH [Abstract] *European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, September 12-16 2009*, E1486.
- [13] Rosenzweig EB, Carl Arneson C, Golden G. Relationship between dosing and common adverse events with tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension [Abstract] *Chest* 2010, 138: 4, 352A.

Sildenafil vs placebo (porównanie bezpośrednie; badanie RCT potencjalnie przydatne do porównania pośredniego – I rzut)

- [14] Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 21: 2148-2157.
- [15] Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 2417-22.
- [16] Cappelleri JC, Mychaskiw MA, Hwang LJ, et al. Physical Functioning, Six-Minute Walk Distance, and Pulmonary Vascular Resistance in Adult Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Sildenafil: Examining the Distributions of Outcomes. *Chest* 2010; 138: 362A.
- [17] Mychaskiw MA, Hwang L, Mardekian J. Evaluation Of Sildenafil Treatment On Functional Health Status In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 181; 2010: A3336.
- [18] Wirostko BM, Tressler C, Hwang LJ, et al. Ocular safety of sildenafil citrate when administered chronically for pulmonary arterial hypertension: results from phase III, randomised, double masked, placebo controlled trial and open label extension. *BMJ* 2012 Feb 21; 344: e554.

- [19] Gilbert C, Brown MCJ, Cappelleri JC. Estimating a Minimally Important Difference in Pulmonary Arterial Hypertension Following Treatment With Sildenafil. *Chest* 2009; 135: 137-142.
- [20] Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, et al. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008; 133: 183-189.

Tadalafil vs bozentan lub vs iloprost lub vs treprostynil (porównanie bezpośrednie – II rzut); tadalafil + iloprost vs sildenafil + iloprost lub vs bozentan lub vs iloprost lub vs treprostynil (porównanie bezpośrednie – II rzut); tadalafil + iloprost, sildenafil + iloprost, bozentan, iloprost, treprostynil (badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego – II rzut)

Brak badań klinicznych.

Bozentan vs placebo (porównanie bezpośrednie; badania RCT – I rzut)

- [21] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Mar 21;346(12):896-903.
- [22] Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001 Oct 6;358(9288):1119-23.
- [23] Badesch DB, Bodin F, Channick RN, et al. Complete results of the first randomized, placebo-controlled study of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, in pulmonary arterial hypertension. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 2002. Vol. 63, Issue 4, pp 227-246.
- [24] Galiè N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Jun 21;371(9630):2093-100.
- [25] Simonneau G., Galia N., Hoeper M.M. et al. An Interim Analysis Of Long-Term Outcomes In Patients Treated With Bosentan In The Double-Blind Or Open-Label Extension To The Early Trial [Abstract]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011. Vol. 183, Issue Meeting Abstracts, pp. A5886.
- [26] Hoeper M., Galie N., Rubin L. et al. Predictive factors of clinical worsening in functional class II patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the EARLY trial of bosentan [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress, Berlin, Germany, October 4-8.*
- [27] Simonneau G., Galie N., Hoeper M.M. et al. Bosentan delays time to clinical worsening (TTCW) and improves haemodynamics in who class II pulmonary arterial hypertension (PAH) patients: EARLY study results [Abstract]. *European Respiratory Journal* 2007. Vol. 30, Issue Suppl 51, pp. 249s [1591].
- [28] Rubin L.J., Simonneau G., Hoeper M.M. et al. Bosentan improves hemodynamics in patients receiving background sildenafil treatment: results from early, a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007. Vol. 132, Issue 4, pp. 487. <http://meeting.chestpubs.org/cgi/content/abstract/132/4/487>, grudzień 2012.

Iloprost vs placebo (porównanie bezpośrednie; badanie RCT – I rzut)

- [29] Olschewski H, Simonneau G, Galiè N. et al. (Aerosolized Iloprost Randomized Study Group.) Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Aug 1;347(5):322-9.
- [30] Olschewski H, Hoeper MM, Behr J et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med.* 2010 May;104(5):731-40.

Treprostynil vs placebo (porównanie bezpośrednie; badania RCT – I rzut)

- [31] Simonneau G, Barst RJ, Galie N. et al. (Treprostinil Study Group). Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 15;165(6):800-4.
- [32] McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ. et al. (Treprostinil Study Group). Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003 Feb;41(2):293-9.

B. Badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania tadalafilu

Kontynuacja randomizowanego badania klinicznego o akronimie PHIRST-1 – badanie otwarte o akronimie PHIRST-2

- [33] Oudiz RJ, Brundage BH, Galiè N, et al. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Aug 21;60(8):768-74.

- [34] NCT00549302. Study the Safety and Effectiveness of Tadalafil on High Blood Pressure in the Blood Vessel Going From the Heart to the Lungs. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00549302?term=NCT00549302%26rank=1>, grudzień 2012.

Kontynuacja randomizowanego badania klinicznego o akronimie SUPER-1 – badanie otwarte o akronimie SUPER-2

- [35] Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al. Long-Term Treatment with Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension: SUPER-2. Chest 2011, 140: 5, 1274-83.

Badania kliniczne otwarte, nierandomizowane

- [36] Rustscheff S, Wilske J, Bjermer L. Tadalafil 20 mg to 40 mg given every second day is effective in secondary pulmonary hypertension. Chest (2011) 140:4 MEETING ABSTRACT.

Opisy przypadków

- [37] Affuso F, Palmieri EA, Di Conza P, et al. Tadalafil improves quality of life and exercise tolerance in idiopathic pulmonary arterial hypertension. International Journal of Cardiology 2006; 108, 3 (14): 429-431.
- [38] Neki NS. Oral tadalafil in the management of primary pulmonary hypertension. Journal, Indian Academy of Clinical Medicine (2007) 8:3 (240-241).
- [39] Katsuragi S, Hara M, Mizote I, et al. Adjunctive tadalafil therapy for managing pulmonary hypertension in a patient with obesity hypoventilation syndrome. Journal of Cardiology Cases (2011) 4: 2 (e126-e128).

C. Badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania: syldenafil + iloprost, bozentan, iloprost, treprostynil w leczeniu II rzutu nadciśnienia tętniczego

Syldenafil + iloprost, treprostynil

Brak badań klinicznych.

Badanie bez grupy kontrolnej dotyczące bozentanu

- [40] Keogh AM., McNeil KD., Włodarczyk J., et al. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. J Heart Lung Transplant. 2007 Feb;26(2):181-7.
- [41] Strange G., Keogh A.M., Williams T.J., et al. Bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: the relationship between improvements in 6 minute walk distance and quality of life. Respiriology. 2008 Sep;13(5):674-82.

Opis przypadku dotyczący bozentanu

- [42] Fruhwald F.M., Kjellström B., Perthold W., et al. Hemodynamic observations in two pulmonary hypertensive patients changing treatment from inhaled iloprost to the oral endothelin-antagonist bosentan. J Heart Lung Transplant. 2005 May;24(5):631-4.

Opis przypadku dotyczący iloprostu

- [43] Ahmadi-Simab K., Lamprecht P., Gross W. Successful therapy of bosentan-refractory pulmonary arterial hypertension (PAH) with inhalative iloprost. Clin Exp Rheumatol. 2005 May-Jun;23(3):402-3.

D. Badania nieopublikowane (w toku)

- [44] NCT01066845. Post Marketing Observational Study in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01066845?term=NCT01066845&rank=1>, grudzień 2012.
- [45] NCT01305252. A 48-week Study of the Effect of Dual Therapy (Inhaled Treprostinil and Tadalafil) Versus Mono-therapy (Tadalafil), 2 FDA Approved Pulmonary Hypertension Medications, <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01305252?term=%28tadalafil+OR+adcirca%29+AND+arterial+pulmonary+hypertension&rank=6>, grudzień 2012.

E. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [46] Charakterystyka produktu leczniczego; Adcirca®.
- [47] Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR).

FDA

- [48] Food and Drug Administration; *The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program*. FDA Press Release. FDA Announces Revisions to Labels for Cialis, Levitra and Viagra. October 18, 2007.

Health Canada

- [49] Health Canada: Association of the erectile dysfunction medications Cialis® (tadalafil), Levitra® (vardenafil hydrochloride) and Viagra® (sildenafil citrate) with visual problems. 2006.

F. Opracowania (badania) wtórne [przeglądy systematyczne, meta-analiza, analiza zbiorcza]

- [50] Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA. Tadalafil: in pulmonary arterial hypertension. *Drugs* 2010 Mar 5; 70 (4): 479-88.
- [51] Arif SA, Poon H. Tadalafil: A long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Clinical Therapeutics* (2011) 33: 8 (993-1004).
- [52] Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, et al. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research* (2010) 11 Article Number: 12.
- [53] Katz SD. Tadalafil: the evidence for its clinical potential in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Core Evid.* 2008 Jul 31;2(4):225-31.
- [54] Zhu B., Wang L., Sun L. et al. Combination therapy improves exercise capacity and reduces risk of clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2012 60:4 (342-346).
- [55] Savarese G., Paolillo S., Costanzo P., et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: A meta-analysis of 22 randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2012 60:13 (1192-1201).
- [56] Fox B.D., Shimony A., Langleben D. Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Cardiology* 2011 108:8 (1177-1182).

G. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [57] Bai Y., Sun L., Hu S., et al. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Cardiology* 2012 120:3 (157-165).
- [58] Rosenzweig E.B. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2010 11:1 (127-132).
- [59] Montani D, Chamaus MC. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *Adv Ther.* 2009 Sep; 26 (9): 813-25.
- [60] Palmineri EA, Affuso F, Fazio S, et al. Tadalafil in primary pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2004; 141: 743-744.
- [61] Tay ELW, Geok-Mui MK, Poh-Hoon MC, et al. Sustained benefit of tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension with prior response to sildenafil: a case series of 12 patients. *Int J Cardiol* 2008; 125: 416-417.
- [62] Bendayan D, Shitrit D, Kramer MR. Combination therapy with prostacyclin and tadalafil for severe pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Respirology* 2008; 13: 916-918.
- [63] Abraham T, Wu G, Vastey F, et al. Role of Combination Therapy in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Pharmacotherapy* (2010) 30: 4 (390-404).
- [64] Archer SL, Michelakis ED. An evidence-based approach to the management of pulmonary arterial hypertension. *Current Opinion in Cardiology* (2006) 21: 4 (385-392).
- [65] Klinger JR. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Review of Respiratory Medicine* (2011) 5: 3 (315-328).
- [66] Olin JW, Jang J, Jaff MR, et al. The top 12 advances in vascular medicine. *Journal of Endovascular Therapy* (2004) 11:SUPPL. 2 (II21-II31).
- [67] Abman SH, Ivy DD. Recent progress in understanding pediatric pulmonary hypertension. *Current Opinion in Pediatrics* (2011) 23: 3 (298-304).
- [68] Ashworth AJ. Enhanced recovery from respiratory infection following treatment with a PDE-5 inhibitor: A single case study. *Primary Care Respiratory Journal* (2012) 21: 1 (17).
- [69] Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: Baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest* (2010) 137: 2 (376-387).
- [70] Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, et al. Updated Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* (2009) 54:1 SUPPL. 1 (S78-S84).

- [71] Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation* (2012) 125: 1 (113-122).
- [72] Bremer HC, Kreisel W, Roecker K, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors lower both portal and pulmonary pressure in portopulmonary hypertension: A case report. *Journal of Medical Case Reports* (2007) 1 Article Number: 46.
- [73] Buckley MS, Staib RL, Wicks LM, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors in management of pulmonary hypertension: safety, tolerability, and efficacy. *Drug, Healthcare and Patient Safety* (2010) 2: 1 (151-161).
- [74] Channick RN. Pulmonary hypertension: Classification and treatment Canadian. *Journal of Cardiology* (2010) 26: SUPPLB (5B-11B).
- [75] Chen HC, Wang CS, Chuang SH, et al. Pulmonary embolism after tadalafil ingestion. *Pharmacy World and Science* (2008) 30: 5 (610-612).
- [76] Visperas JC, Kradin R, Channick R. Advanced pulmonary arteriopathy in a patient with exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Chest* (2011) 140: 4 MEETING ABSTRACT.
- [77] Faruqi S, Fathi H, Morice AH. Combination of sitaxentan and tadalafil for idiopathic pulmonary arterial hypertension following relapse on bosentan. *International Journal of Cardiology* (2010) 144: 3 (e43-e45).
- [78] Tapsos VF, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest*. 2006 Mar;129(3):683-8.
- [79] Frumkin L. Tadalafil and Pulmonary Arterial Hypertension. *Clinical Therapeutics* (2012) 34: 1 (257).
- [80] Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *European Heart Journal* (2010) 31, 2080–2086.
- [81] Galiè N, Barst R, Brundage B, et al. Long-term outcomes of patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease as compared with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension treated with tadalafil. *Chest* (2011) 140: 4 MEETING ABSTRACT.
- [82] Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *International Journal of Cardiology* (2011) 154:SUPPL. 1 (S20-S33).
- [83] Hachulla E, Denton CP. Early intervention in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: an essential component of disease management. *Eur Respir Rev* 2010 Dec; 19(118): 314-20.
- [84] Houtchens J, Martin D, Klinger JR. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Medicine* (2011) Article Number: 845864.
- [85] Ivy D. Advances in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Current Opinion in Cardiology* (2012) 27: 2 (70-81).
- [86] Johnson SR, Brode SK, Mielniczuk LM, et al. Dual therapy in IPAH and SSC-PAH. A qualitative systematic review. *Respiratory Medicine* (2012) 106: 5 (730-739).
- [87] Lourenço AP, Fontoura D, Henriques-Coelho T, et al. Current pathophysiological concepts and management of pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology* (2012) 155: 3 (350-361).
- [88] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology* (2009) 53: 17 (1573-1619).
- [89] Sitbon O, Simonneau G. Optimal management of severe pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review* (2011) 20: 122 (254-261).
- [90] Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. Initial Experience With Tadalafil in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Pediatric Cardiology* (2012) (1-6).
- [91] Tamura Y, Ono T, Kawakami T, et al. Arterial methemoglobin level predicts therapeutic effectiveness of the PDE5 inhibitors in patients with in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *BMC Pharmacology* (2011) 11 SUPPL. 1.
- [92] Vega-Coca MD, Flores S, Bautista J. Budget impact of the implementation of a treatment protocol for pulmonary arterial hypertension in a referral hospital. *Value in Health* (2011) 14: 7 (A372).
- [93] Voswinckel R, Reichenberger F, Gall H, et al. Therapy of pulmonary arterial hypertension. *Internist* (2009) 50: 9 (1101-1110).
- [94] Sastry BKS, Narasimhan C, Krishna Reddy N, et al. Clinical Efficacy of Sildenafil in Primary Pulmonary Hypertension A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Crossover Study. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 43, No. 7, 2004.

- [95] Shim JK, Choi YS, Oh YJ, et al. Effect of oral sildenafil citrate on intraoperative hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing valvular heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 1420-5.
- [96] Singh TP, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *American Heart Journal* 2006. Volume 151, Number 4, 851 e1-e5.
- [97] Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term Use of Sildenafil in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest* 2008; 134: 229-236.
- [98] Azzouni F, Abu samra K. Are Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors Associated with Vision-Threatening Adverse Events? A Critical Analysis and Review of the Literature. *J Sex Med* 2011; 8: 2894–2903.
- [99] White RJ, Wade M, Arneson C. Intravenous treprostinil reduced angiotensin-2 levels during 12 weeks of blinded therapy: a study of 11 biomarkers in pulmonary arterial hypertension [Abstract]. *American Thoracic Society International Conference*, May 16-21, 2008, Toronto. A288.
- [100] Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Addition of Sildenafil to Long-Term Intravenous Epoprostenol Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521-530.
- [101] Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Long-Term Oral Sildenafil Added To Intravenous Epoprostenol Therapy Improves Outcomes In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 181; 2010: A3332.
- [102] Bharani A, Mathew V, Sahu A, Lunia B. The efficacy and tolerability of sildenafil in patients with moderate-to-severe pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 2003; 55: 55-59.
- [103] Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Target of Phosphodiesterase-5 Inhibition in a 1-Year Study. *Circulation* 2011; 124: 164-174.
- [104] Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil Improves Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Systolic Heart Failure and Secondary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2007; 116: 1555-1562.
- [105] Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, et al. Sildenafil Prevents Rebound Pulmonary Hypertension after Withdrawal of Nitric Oxide in Children. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 174. pp 1042–1047, 2006.
- [106] Singh SD, Singh MK, Singh NB, et al. Short-term results tadalafil in severe pulmonary arterial hypertension. *Indian Heart J* 2005; 57: 565-593.
- [107] Soliz A, Concha E, Romero F. Oral Sildenafil Treatment as Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Multicenter Randomized Trial. *PAS 2009 - Pediatric Academic Societies*.
- [108] Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. A Controlled Trial of Sildenafil in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620-8.
- [109] Zisman DA. The STEP-IPF Trial: Sildenafil Trial Of Exercise Performance In Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 181; 2010: A3992.
- [110] Waxman A, Chen SY, Boulanger L, et al. Adherence to Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension - A Real-World Analysis. *Chest*. 2011; 140: 736A.
- [111] Waxman A, Chen SY, Boulanger L, et al. Evaluation of Factors Associated with Adherence to Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *JMCP Journal of Managed Care Pharmacy* September 2011 Vol. 17, No. 7: 559.
- [112] Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F. et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 2002 Apr 2;136(7):515-22.
- [113] Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT. et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jul 2;42(1):158-64.
- [114] Denton CP, Pope JE, Peter HH. et al.: Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases *Ann Rheum Dis* 2008;67:1222-1228.
- [115] Olschewski H, Hoepfer MM, Behr J et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2010 May;104(5):731-40.
- [116] Barst RJ., Mubarak KK., Machado RF. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies. *Br J Haematol*. 2010 May;149(3):426-35.
- [117] Simonneau G., Galie N., Hoepfer M.M. et al. Predictive factors of clinical worsening in functional class II patients in the EARLY trial of Bosentan [Abstract]. *American Thoracic Society International Conference*, May 16-21, 2008, Toronto. A918[#C37].

H. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [118] Charakterystyka produktu leczniczego; Revatio®.
- [119] Wytyczne oceny technologii medycznych HTA, www.aotm.gov.pl, grudzień 2012.
- [120] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, grudzień 2012.
- [121] Analiza problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej. Analiza problemu decyzyjnego opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k., grudzień 2012.
- [122] Kamiński K. Nadciśnienie płucne – aktualne spojrzenie na przyczyny i diagnostykę. *Kardiol Op Fakt* 2010; 1: 87–97.
- [123] Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenia nadciśnienia płucnego. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS), przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT). *Kardiol Pol* 2009; 67 (11) supl. 7: 491-544.
- [124] Damps-Konstańska I, Konstański Z, Jassem E. Leczenie nadciśnienia płucnego. *Wiad Lek* 2007; 60(11–12): 545–549.
- [125] Cisowska M, Lewczuk J. Aktualne spojrzenie na patofizjologię tętniczego nadciśnienia płucnego. *Pol. Merkuriusz Lek* 2007; 22 (130): 286-290.
- [126] 6-minutowy test chodu jako narzędzie do monitorowania przebiegu klinicznego nadciśnienia płucnego (PH) i innych jednostek chorobowych. www.kardiologiainwazyjna.pl, grudzień 2012.
- [127] Sobkowicz B. Leczenie nadciśnienia płucnego – terażniejszość, przyszłość, sytuacja w Polsce. *Kardiol Op Fakt* 2011; 1: 86–92.
- [128] Opis programu zdrowotnego „Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego (TNP) (ICD-10 I 27, I 27.0)”. Załącznik nr B.31. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2012 r.
- [129] Torbicki A. Sildenafil i inni: Obowiązkowe lektury uzupełniające. [Komentarz do artykułu pt. Stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego]. *Kardiol Dypl* 2010; 9 (4): 22-29.
- [130] 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.
- [131] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna* 2008.
- [132] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50: 683– 691.
- [133] Song F, Altman DG, Glenny AM, et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003 Mar 1; 326 (7387): 472.
- [134] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, et al. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Med Care* 2007 Oct; 45 (10 Supl 2): S166-172.
- [135] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, et al. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009 Jun; 63 (6): 841 - 854.
- [136] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004 Oct 30; 23 (20): 3105-3124.
- [137] Song F, Glenny AM, Altman DG. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Control Clin Trials* 2000 Oct; 21 (5): 488-497.
- [138] Charakterystyka produktu leczniczego Ventavis®.
- [139] Świerad M, Zakliczyński M, Maruszewski M, et al. Ocena odwracalności nadciśnienia płucnego oczekiwanym standardem diagnostycznym i prognostycznym na oddziałach kardiologicznych w Polsce. *Kardiol Pol* 2009; 67 (1): 106-109.
- [140] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–30.
- [141] Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104–9.
- [142] D’Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 115 (5), 343–349 (1991).
- [143] Kuźnica-Wiatr M, Podolec P. Tętnicze nadciśnienie płucne - praktyczne implikacje konsensusu z Dana Point. *Kardiol Dypl* 2010; 9 (3): 12-14, 16-18, 20-21.

- [144] Szyszka A. Sesja IV – Varia - sesja interdyscyplinarna. Nadciśnienie płucne. Przew Lek 2008; 1: 84-86.
- [145] McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126: 78S–92S.
- [146] McLaughlin VV, Suissa S. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. The Power of Clinical Registries of Rare Diseases Circulation 2010; 122: 126–8.
- [147] Czajkowski M, Gniot J, Dąbrowski W, et al. Pierwotne nadciśnienie płucne w praktyce klinicznej. Adv Clin Exp Med 2006, 15, 3, 527-534.
- [148] Agencja Oceny Technologii Medycznych; Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 55/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.
- [149] Agencja Oceny Technologii Medycznych; Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 56/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sitaksentan (Thelin®)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.
- [150] Eli Lilly and Company. ADCIRCA (tadalafil) tablets for oral administration: US prescribing information [online]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022332lbl.pdf [Accessed 2009 Oct 7], grudzień 2012.
- [151] http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf, grudzień 2012.
- [152] Falk JA, Philip KJ, Schwarz ER. The emergence of oral tadalafil as a once-daily treatment for pulmonary arterial hypertension. Vascular Health and Risk Management 2010; 6 273–280.
- [153] Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2009; 30: 394–403.
- [154] Torres F. Systematic review of randomised, double-blind clinical trials of oral agents conducted in patients with pulmonary arterial hypertension. Int J Clin Pract, October 2007, 61, 10, 1756-1765.
- [155] Wrishko RE, Dingemans J, Yu A, et al. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. J Clin Pharmacol. 2008 May;48(5):610-8.
- [156] Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego na rok 2009 POLKARD, Warszawa, 2009 r. str. 23. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/polkrad_06012010.pdf, grudzień 2012.
- [157] Projekt programu lekowego NFZ – „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem”.
- [158] Badanie ankietowe przeprowadzone w lipcu 2012 r. z [REDACTED].
- [159] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych.
- [160] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusewicz W, et al. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. Lek w Polsce. 2012; 03: 26-33.
- [161] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [162] Charakterystyka produktu leczniczego Tracleer®.
- [163] Charakterystyka produktu leczniczego Remodulin®.

14. Spis tabel, schematów i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, opracowań (badań) wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) stosowania tadalafilu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej.	43
Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie tadalafilu z syldenafilem [1], tadalafilu z placebo [2]-[13], syldenafilu z placebo [14]-[20] oraz badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego tadalafilu z komparatorami [21], [22]-[23], [24]-[28], [29]-[30], [31], [32] (bozentan, iloprost, treprostynil) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w I rzucie leczenia.	45
Tabela 3. Poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie testu 6MWD w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.	54
Tabela 4. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.	56
Tabela 5. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego - poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO [4] vs [14].	56
Tabela 6. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.	57
Tabela 7. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły pozostałe analizowane punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej oceniane w badaniach o akronimach PHIRST-1 i SUPER-1; populacja ITT [4], [14].	58
Tabela 8. Poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie testu 6MWD po 16 tygodniach leczenia (populacja ogólna) [2].	59
Tabela 9. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły pozostałe analizowane punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej oceniane w badaniu o akronimie PHIRST-1 po 16 tygodniach leczenia (populacja ogólna) [2].	60
Tabela 10. Zmiany punktacji w skali oceniającej jakość życia (SF-36), w odniesieniu do wartości początkowych [6].	62
Tabela 11. Zmiany punktacji w skali oceniającej jakość życia (EQ-5D), w odniesieniu do wartości początkowych [6].	62
Tabela 12. Średnia zmian punktacji w skali oceniającej jakość życia (SF-36) po 12 tygodniu leczenia w odniesieniu do wartości początkowych [20].	64
Tabela 13. Ryzyko wystąpienia bólu głowy w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.	67
Tabela 14. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia bólu głowy [4] vs [14].	68
Tabela 15. Ryzyko wystąpienia bólu pleców w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.	68
Tabela 16. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia bólu pleców [4] vs [14].	69
Tabela 17. Ryzyko wystąpienia mięśni pleców w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.	69
Tabela 18. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia bólu mięśni [4], [14].	70
Tabela 19. Ryzyko wystąpienia bólu kończyn w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.	70
Tabela 20. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia bólu kończyn [4] vs [14].	71
Tabela 21. Ryzyko wystąpienia niestrawności w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.	71
Tabela 22. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia niestrawności [4] vs [14].	72
Tabela 23. Ryzyko wystąpienia biegunki w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.	72
Tabela 24. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia biegunki [4] vs [14].	73

Tabela 25. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia twarzy w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.	73
Tabela 26. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia zaczerwienienia [4] vs [14].	74
Tabela 27. Ryzyko wystąpienia krwawienia z błony śluzowej nosa w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego; tadalafil w dawce 40 mg/dobę [4] lub syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [14] vs placebo.	74
Tabela 28. Porównanie pośrednie tadalafilu względem syldenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia krwawienia z błony śluzowej nosa [4] vs [14].	75
Tabela 29. Ryzyko wystąpienia pozostałych działań niepożądanych w leczeniu I rzutu w grupie badanej leczonej tadalafil w dawce 40 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [4].	75
Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w grupie badanej leczonej tadalafil w dawce 40 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w ramach leczenia I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego (populacja ogólna) [2].	77
Tabela 31. Ryzyko wystąpienia pozostałych działań niepożądanych w leczeniu I rzutu w grupie badanej leczonej syldenafitem w dawce 20 mg/ 3 razy na dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [14].	78
Tabela 32. Omówienie wyników i wniosków z badania o akronimie PHIRST-2 [2], [33]-[34].	81
Tabela 33. Omówienie wyników i wniosków z badania o akronimie SUPER-2 [35].	86
Tabela 34. Raportowane działania niepożądane związane ze stosowaniem tadalafilu [46].	99
Tabela 35. Słowa kluczowe użyte podczas przeszukiwania medycznych baz danych.	145
Tabela 36. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (data wyszukania: 28.12.2012).	146
Tabela 37. Strategia i wynik wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania tadalafilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (data wyszukania: 28.12.2012).	148
Tabela 38. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukiwania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania tadalafilu względem wybranych komparatorów w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (terapia I i II rzutu).	149
Tabela 39. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> w odniesieniu do badań pierwotnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania tadalafilu względem syldenafilu (I rzut) oraz bozentanu, iloprostu, treprostynilu (II rzut), jak również stosowania tadalafilu z iloprostem względem syldenafilu z iloprostem oraz bozentanu, iloprostu, treprostynilu w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (data wyszukania: 28.12.2012) – porównanie bezpośrednie.	150
Tabela 40. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> w odniesieniu do badań pierwotnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania tadalafilu w ramach leczenia I lub II rzutu oraz duoterapii (tadalafil + iloprost) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (data wyszukania: 28.12.2012) – porównanie pośrednie.	156
Tabela 41. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> w odniesieniu do badań pierwotnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania komparatorów dla tadalafilu (syldenafilu w ramach leczenia I rzutu oraz duoterapii syldenafil + iloprost, bozentanu, iloprostu, treprostynilu w leczeniu II rzutu) u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (data wyszukania: 28.12.2012) – porównanie pośrednie.	159
Tabela 42. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania tadalafilu (Adcirca®) oraz syldenafilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA wg klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej.	183
Tabela 43. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Revatio® (syldenafil) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [118].	188
Tabela 44. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Ventavis® (iloprost) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [138].	191

Tabela 45. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Tracleer® (bozentan) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [162].	194
Tabela 46. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania tadalafilu i syldenafilu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (terapia I rzutu).	197
Tabela 47. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania tadalafilu oraz bozentanu, iloprostu, treprostynilu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (terapia I rzutu).	206
Tabela 48. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania m.in. tadalafilu względem syldenafilu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w m.in. III klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej [1].	218
Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania m.in. tadalafilu względem syldenafilu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w m.in. III klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej [1].	219
Tabela 50. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania tadalafilu względem placebo w ramach leczenia I rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (badanie o akronimie PHIRST-1) [2]-[13].	220
Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania tadalafilu względem placebo w ramach leczenia I rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (badanie o akronimie PHIRST-1) [2]-[13] (na podstawie referencji [2] – populacja ogólna).	222
Tabela 52. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania tadalafilu względem placebo w ramach leczenia I rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (badanie o akronimie PHIRST-1) [2]-[13] (na podstawie referencji [4] - populacja nieotrzymująca bozentanu).	224
Tabela 53. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania syldenafilu względem placebo w ramach leczenia I rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (badanie o akronimie SUPER-1) [14]-[20].	225
Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania syldenafilu względem placebo w ramach leczenia I rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (badanie o akronimie SUPER-1) [14]-[20].	226
Tabela 55. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie BREATHE-1 dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [21].	227
Tabela 56. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie BREATHE-1 dotyczącego zastosowania bozentanu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [21].	228
Tabela 57. Charakterystyka badania klinicznego Channick et al. dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [22]-[23].	229
Tabela 58. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym Channick et al. dotyczącym zastosowania bozentanu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [22]-[23].	230
Tabela 59. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie EARLY dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [24]-[28].	231
Tabela 60. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie EARLY dotyczącego zastosowania bozentanu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [24]-[28].	232
Tabela 61. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie AIR dotyczącego zastosowania iloprostu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [29]-[30].	233
Tabela 62. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie AIR dotyczącego zastosowania iloprostu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [29]-[30].	234
Tabela 63. Charakterystyka badania klinicznego Simmoneau et al. dotyczącego zastosowania treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [31].	235
Tabela 64. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym Simonneau et al. dotyczącym zastosowania treprostynilu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [31].	236
Tabela 65. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego McLaughlin V.V. et al. dotyczącego zastosowania treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [32].	236
Tabela 66. Charakterystyka kontynuacji randomizowanego badania klinicznego (o akronimie PHIRST-1) – badanie o akronimie PHIRST-2 dotyczące zastosowania tadalafilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [2], [33]-[34].	237
Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów biorących udział w kontynuacji randomizowanego badania klinicznego (o akronimie PHIRST-1) – badanie o akronimie PHIRST-2 [2], [33]-[34] (na podstawie referencji [33]).	239

Tabela 68. Charakterystyka kontynuacji randomizowanego badania klinicznego (o akronimie SUPER-1) – badanie o akronimie SUPER-2 dotyczące zastosowania sylденаfilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [35].	240
Tabela 69. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów biorących udział w kontynuacji randomizowanego badania klinicznego (o akronimie SUPER-1) – badanie o akronimie SUPER-2 [35].	241
Tabela 70. Charakterystyka badania klinicznego bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania tadalafilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [36].	241
Tabela 71. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania tadalafilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [37].	242
Tabela 72. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania tadalafilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [38].	242
Tabela 73. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania tadalafilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [39].	243
Tabela 74. Charakterystyka badania klinicznego bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym; badanie o akronimie VITAL [40]-[41].	243
Tabela 75. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu klinicznym Keogh A.M. et al., 2007[40].	244
Tabela 76. Wyjściowa charakterystyka populacji uwzględnionej w subanalizie Strange G. et al., 2008 [41].	244
Tabela 77. Charakterystyka badania klinicznego (opis przypadków) dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [42].	245
Tabela 78. Charakterystyka badania klinicznego (opis przypadku) dotyczącego zastosowania iloprostu w leczeniu II rzutu u pacjentki z tętniczym nadciśnieniem płucnym o ciężkim przebiegu [43].	245
Tabela 79. Charakterystyka badań nieopublikowanych [44], [45].	246
Tabela 80. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne [36].	247
Tabela 81. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – opisy przypadków [37], [38], [39].	248
Tabela 82. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania bozentanu lub iloprostu w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego [40]-[41], [42], [43].	251
Tabela 83. Charakterystyka opracowań wtórnych [50]-[56].	255
Tabela 84. Wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa bozentanu w bezpośrednim porównaniu z placebo raportowane w badaniu klinicznym o akronimie BREATHE-1 [21] oraz badaniu Channick et al. [22]-[23].	267
Tabela 85. Wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iloprostu podawanego drogą wziewną w bezpośrednim porównaniu z placebo raportowane w badaniu klinicznym o akronimie AIR [29]-[30].	269
Tabela 86. Wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa treprostynilu podawanego w postaci infuzji podskórnej w bezpośrednim porównaniu z placebo raportowane w badaniu klinicznym [31].	270
Tabela 87. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [1], [2]-[13], [14]-[20], [21].	272
Tabela 88. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [22]-[23], [24]-[28], [29]-[30], [31], [32].	273
Tabela 89. Ocena jakości dowodów z badań, w których pośrednio porównywano stosowanie tadalafilu z syldenafilem w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego.	274
Tabela 90. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	275
Tabela 91. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> .	275
Tabela 92. Opis skali GRADE.	275
Tabela 93. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	276
Tabela 94. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	276
Tabela 95. Formularz ekstrakcji danych z badań.	276

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej.	165
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu w porównaniu z syldenafilem stosowanych w ramach leczenia I rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej – porównanie bezpośrednie.	166

Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu w porównaniu z bozentanem stosowanych w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie bezpośrednie. .167	167
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu w porównaniu z iloprestem stosowanych w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie bezpośrednie. .168	168
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu w porównaniu z treprostynilem stosowanych w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie bezpośrednie.169	169
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprestem w porównaniu do sylденаfilu z iloprestem stosowanych w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie bezpośrednie.....170	170
Schemat 7. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprestem w porównaniu do bozentanu stosowanych w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie bezpośrednie.171	171
Schemat 8. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprestem w porównaniu do iloprostu stosowanych w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie bezpośrednie.172	172
Schemat 9. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprestem w porównaniu do treprostynilu stosowanych w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie bezpośrednie.173	173
Schemat 10. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu stosowanego w ramach leczenia I lub II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie pośrednie.174	174
Schemat 11. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprestem w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie pośrednie.175	175
Schemat 12. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) sylденаfilu stosowanego w ramach leczenia I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie pośrednie.176	176
Schemat 13. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) sylденаfilu w skojarzeniu z iloprestem w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie pośrednie.177	177
Schemat 14. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) bozentanu w ramach leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie pośrednie.178	178
Schemat 15. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) iloprostu w ramach leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie pośrednie.179	179
Schemat 16. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) treprostynilu w ramach leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie pośrednie.180	180

Spis wykresów

Wykres 1. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sylденаfilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - poprawy klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego [4], [14].262

Wykres 2. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sydenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia bólu głowy [4], [14].	262
Wykres 3. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sydenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia bólu pleców [4], [14].	263
Wykres 4. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sydenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia bólu mięśni [4], [14].	263
Wykres 5. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sydenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia bólu kończyn [4], [14].	264
Wykres 6. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sydenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia niestrawności [4], [14].	264
Wykres 7. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sydenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia biegunki [4], [14].	265
Wykres 8. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sydenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia zaczerwienienia twarzy [4], [14].	265
Wykres 9. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sydenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia krwawienia z błony śluzowej nosa [4], [14].	266

15. Aneks

15.1. Przegląd medycznych baz danych

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa):

- tadalafilu (produkt leczniczy Adcirca[®]) podawanego w monoterapii w porównaniu z monoterapiami: sydenafilem (terapia I rzutu) oraz bozentanem, iloprostem i treprostynilem (terapia II rzutu),
- tadalafilu (produktu leczniczego Adcirca[®]) podawanego w skojarzeniu z iloprostem w porównaniu z sydenafilem stosowanym również w skojarzeniu z iloprostem (komparator podstawowy) oraz w porównaniu z bozentanem, iloprostem i treprostynilem (terapia II rzutu)

w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej podawanych.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [119] i *Cochrane Collaboration* [120] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [130]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz EMTREE (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Pierwotnym wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 3 osoby (K.Ł., R.S., N.W.), a aktualizację wyszukiwania przeprowadziły równolegle 2 osoby (J.W., N.W.). Ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 99%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 13-21.06 2012 roku oraz 28.12.2012 roku (data ostatniego wyszukania - aktualizacji). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

15.1.1.Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych)

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* oraz *Database of Abstracts of Reviews of Effects*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych, dotyczących tadalafilu (Adcirca®) podawanego w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (terapia I i II rzutu).

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych).

Tabela 35. Słowa kluczowe użyte podczas przeszukiwania medycznych baz danych.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Pulmonary Hypertension OR Arterial Pulmonary Hypertension OR Pulmonary Artery Hypertension OR Hypertensive Pulmonary Vascular Disease OR Lung Arterial Hypertension OR Lung Artery Hypertension OR Pulmonary Hypertensive Disease OR Pulmonary Hypertensive Diseases OR Pulmonary Hypertensive Disorder OR Pulmonary Hypertensive Disorders OR Ayerza Syndrome OR Ayerza-Arrilaga Syndrome OR Ayerza Arrilaga Syndrome</i>
AND	
Rodzaj interwencji wnioskowana	<i>Adcirca OR tadalafil OR Lilly brand of tadalafil OR IC351 OR IC-351 OR IC 351 OR Cialis OR gf 196960 OR gf196960 OR Forzest OR 2 methyl 6 (3, 4 methylenedioxyphenyl) 12, 12a dihydro 6h pyrazino [1', 2':1, 2] pyrido [5, 4 b] indole 1, 4 (2h, 3h) Dione OR 6 (1, 3 benzodioxol 5 yl) 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12a octahydro 2 methylpyrazino [2', 1':6, 1] pyrido [3, 4 b] indole 1, 4 dione) OR 36 horas OR Tardanafil OR Zyalis OR Zydalis</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna)	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora – pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania	<i>Baza PubMed – badania wtórne: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic reviews Baza Embase – badania wtórne: Humans, Meta-Analysis, Systematic review Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język publikacji	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategię wyszukiwania wraz z jej wynikami zaprezentowano poniżej.

Tabela 36. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: Medline, Embase, Cochrane w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (data wyszukiwania: 28.12.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>(Pulmonary Hypertension)^{1,3} pulmonary AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	40 424	70 867	717
#2	<i>(Arterial Pulmonary Hypertension OR Pulmonary Artery Hypertension)^{1,3} arterial AND pulmonary AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR pulmonary AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	20 632	25 028	427
#3	<i>(Hypertensive Pulmonary Vascular Disease)^{1,3} hypertensive AND pulmonary AND vascular AND ('disease'/exp OR disease)²</i>	40 493	3 148	74
#4	<i>(Lung Arterial Hypertension OR Lung Artery Hypertension)^{1,3} 'lung'/exp OR lung AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR 'lung'/exp OR lung AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	15 161	27 269	272
#5	<i>(Pulmonary Hypertensive Disease OR Pulmonary Hypertensive Diseases)^{1,3} pulmonary AND hypertensive AND ('disease'/exp OR disease) OR pulmonary AND hypertensive AND ('diseases'/exp OR diseases)²</i>	44 041	4 495	123
#6	<i>(Pulmonary Hypertensive Disorder OR Pulmonary Hypertensive Disorders)^{1,3} pulmonary AND hypertensive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR pulmonary AND hypertensive AND disorders²</i>	44 020	1 018	87
#7	<i>(Ayerza Syndrome)^{1,3} ayerza AND ('syndrome'/exp OR syndrome)²</i>	40 429	40	0
#8	<i>(Ayerza-Arrilaga Syndrome OR Ayerza Arrilaga Syndrome)^{1,3} 'ayerza arrilaga' AND ('syndrome'/exp OR syndrome) OR ayerza AND arrilaga AND ('syndrome'/exp OR syndrome)²</i>	40 424	1	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8^{1,2,3}	44 381	77 011	784
Interwencja wnioskowana (tadalafil)				
#10	<i>(Tadalafil)^{1,3} 'tadalafil'/exp OR tadalafil²</i>	1 084	3 561	20
#11	<i>(Adcirca)^{1,3} 'adcirca'/exp OR adcirca²</i>	7	3 433	1
#12	<i>(Lilly brand of tadalafil OR tadalafil lilly)^{1,3} lilly AND brand AND of AND ('tadalafil'/exp OR tadalafil) OR 'tadalafil'/exp OR tadalafil AND lilly²</i>	1 084	591	5
#13	<i>(IC351 OR IC-351 OR IC 351)^{1,3} 'ic351'/exp OR ic351 OR 'ic 351'/exp OR 'ic 351' OR ic AND 351²</i>	1 087	696	6
#14	<i>(gf 196960 OR gf196960)^{1,3} gf AND 196960 OR 'gf196960'/exp OR gf196960²</i>	1	3 433	0
#15	<i>(Cialis)^{1,3}</i>	1 101	3 453	5

	'cialis'/exp OR cialis ²			
#16	(Forzest) ^{1,3} 'forzest'/exp OR forzest ²	0	3 433	0
#17	(2 methyl 6 (3, 4 methylenedioxyphenyl) 12, 12a dihydro 6h pyrazino [1', 2':1, 2] pyrido [5, 4 b] indole 1, 4 (2h, 3h) Dione) ¹	0	-	-
#18	(6 (1, 3 benzodioxol 5 yl) 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12a octahydro 2 methylpyrazino [2', 1':6, 1] pyrido [3, 4 b] indole 1, 4 dione) ¹	0	-	-
#19	(36 horas) ^{1,3} 36 AND horas ²	5	34	2
#20	(Tardanafil) ^{1,3} 'tardanafil'/exp OR tardanafil ²	0	3 433	0
#21	(Zyalis OR Zydalis) ^{1,3} 'zyalis'/exp OR zyalis OR 'zydalis'/exp OR zydalis ²	0	3 433	0
#22	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21¹ #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #19 OR #20 OR #21^{2,3}	1 110	4 247	28
Razem				
#23	#9 AND #22	129	654	6
#24	#23*	52	20	-
#25	#24**	43	20	-

Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment. * zastosowane filtry: **baza PubMed** - Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; **baza Embase** - Humans, Meta-Analysis, Systematic review, tylko Embase; **baza Cochrane** – nie stosowano (Word variations have been searched). ** zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: **baza PubMed, Embase** – English, French, German, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, w których oceniano efekty kliniczne tadalafilu w leczeniu chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

15.1.2. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych dodatkowych bazach

Przeprowadzono wyszukiwanie w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych, dotyczących stosowania tadalafilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (terapia I i II rzutu). W przypadku baz danych, w których wyszukiwanie całej frazy nie dawało rezultatów, przeszukiwanie zawężano jedynie do nazwy chemicznej (*tadalafil*) oraz/lub nazwy handlowej preparatu (Adcirca®) i/lub problemu zdrowotnego (*pulmonary hypertension/ nadciśnienie płucne*).

Tabela 37. Strategia i wynik wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania tadalafilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (data wyszukania: 28.12.2012).

Baza	Słowa kluczowe	Wynik
Agencja Oceny Technologii Medycznych; AOTM	<i>tadalafil OR adcirca</i>	0
Agency for Healthcare Research and Quality; AHRQ	<i>(tadalafil OR adcirca)</i>	7
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CADTH	<i>(tadalafil OR adcirca)</i>	5
Centre for Reviews and Dissemination; CRD	<i>(tadalafil OR adcirca)</i>	13
European Medicines Agency; EMA	<i>(tadalafil OR adcirca)</i>	793
Food and Drug Administration; FDA	<i>(tadalafil OR adcirca)</i>	492
Health Canada	<i>tadalafil AND pulmonary hypertension</i>	2
International Network of Agencies for Health Technology Assessment; INAHTA	<i>tadalafil AND pulmonary hypertension</i>	14
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	<i>tadalafil OR adcirca</i>	0
National Institute for Health and Clinical Excellence; NICE	<i>(tadalafil OR adcirca)</i>	4
National Institute for Health Research; Health Technology Assessment Programme; NIHR HTA	<i>(tadalafil OR adcirca)</i>	0
Thompson Micromedex®	<i>tadalafil AND pulmonary hypertension</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	<i>tadalafil OR adcirca</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; URPL	<i>tadalafil OR adcirca</i>	28
www.clinicaltrials.gov	<i>(tadalafil OR adcirca) AND arterial pulmonary hypertension</i>	17
http://www.lillytrials.com	<i>tadalafil OR adcirca</i>	0

Nie stosowano filtrów automatycznych celem zwiększania czułości strategii wyszukiwania.

Podsumowanie: W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w innych bazach danych zidentyfikowano publikacje, które zostały włączone do analizy klinicznej. Zidentyfikowane publikacje dotyczyły: pierwotnych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa tadalafilu, a także części odnalezionych poprzednio opracowań (badań) wtórnych. Dodatkowo, zidentyfikowano również badania nieopublikowane dotyczące oceny efektów klinicznych stosowania tadalafilu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

15.1.3.Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych – porównanie bezpośrednie

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane*) w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania:

- tadalafilu względem sydenafilu (terapia I rzutu) oraz bozentanu, iloprostu, treprostynilu (terapia II rzutu),
- tadalafilu z iloprostem względem sydenafilu z iloprostem (komparator podstawowy) oraz bozentanu, iloprostu, treprostynilu (terapia II rzutu).

w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej.

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

Tabela 38. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania tadalafilu względem wybranych komparatorów w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (terapia I i II rzutu).

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Pulmonary Hypertension OR Arterial Pulmonary Hypertension OR Pulmonary Artery Hypertension OR Hypertensive Pulmonary Vascular Disease OR Lung Arterial Hypertension OR Lung Artery Hypertension OR Pulmonary Hypertensive Disease OR Pulmonary Hypertensive Diseases OR Pulmonary Hypertensive Disorder OR Pulmonary Hypertensive Disorders OR Ayerza Syndrome OR Ayerza-Arrilaga Syndrome OR Ayerza Arrilaga Syndrome</i>
AND	
Rodzaj interwencji wnioskowanej (tadalafil – I lub II rzut)	<i>Adcirca OR tadalafil OR Lilly brand of tadalafil OR IC351 OR IC-351 OR IC 351 OR Cialis OR gf 196960 OR gf196960 OR Forzest OR 2 methyl 6 (3, 4 methylenedioxyphenyl) 12, 12a dihydro 6h pyrazino [1', 2':1, 2] pyrido [5, 4 b] indole 1, 4 (2h, 3h) Dione OR 6 (1, 3 benzodioxol 5 yl) 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12a octahydro 2 methylpyrazino [2', 1':6, 1] pyrido [3, 4 b] indole 1, 4 dione) OR 36 horas OR Tardanafil OR Zyalis OR Zydalis</i>
Rodzaj interwencji wnioskowanej (tadalafil + iloprost – II rzut)	Słowa kluczowe dla tadalafilu AND <i>Iloprost OR Ciloprost OR Ventavis OR CoTherix Brand of Iloprost OR ilomedin OR ilomedine OR ZK-36374 OR ZK 36374 OR ZK36374 OR sh 401 OR sh401 OR shl 401 a OR shl 401a OR sh401a OR (5 [7 hydroxy 6 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 yn 1 yl) 149icycle [3.3.0] octan 3 ylidene] pentanoic acid OR hexahydro 5 hydroxy 4 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 ynyl) delta2 (1h), delta pentalenevaleric acid)</i>
AND	
Komparator - sydenafil (I rzut)	<i>sildenafil OR Revatio OR desmethylsildenafil OR Desmethyl sildenafil OR homosildenafil OR UK 92480-10 OR UK-92,480-10 OR acetildenafil OR Viagra OR UK 92480-10 OR UK-92,480-10 OR uk 92480 OR uk 92480 10 OR uk92480 OR uk92480 10 OR Hydroxyhomosildenafil OR aphrodit OR edegra OR ejertol OR erectol OR erilin OR eroxim OR patrex OR penegra OR rigix OR ripol OR sildefil OR supra OR vigin OR vizarsin OR zwagra OR 1-((3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate) OR (5 [2 ethoxy 5 (4 methyl 1 piperazynylsulfonyl) phenyl] 6, 7 dihydro 1 methyl 3 propyl 1h pyrazolo [4, 3 d] pyrimidin 7 one OR Pfizer brand 1 of sildenafil citrate OR Abbott brand of sildenafil citrate OR Pfizer brand 2 of sildenafil citrate</i>
Komparator - sydenafil + iloprost (II rzut)	Słowa kluczowe dla sydenafilu AND Słowa kluczowe dla iloprostu
Komparator – bozentan	<i>Bosentan OR Tracleer OR Actelion brand of bosentan monohydrate OR</i>

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
(II rzut)	<i>Ro 47-0203 OR Ro-47-0203 OR ro 47 0203 OR ro 470203 OR ro47-0203 OR ro47 0203 OR ro470203 OR 4-t-butyl-N-(6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl)benzenesulfonamide OR 4 tert butyl n [6 (2 hydroxyethoxy) 5 (2 methoxyphenoxy) 2, 2' bipyrimidin 4 yl] benzenesulfonamide</i>
Komparator – iloprost (II rzut)	Słowa kluczowe dla iloprostu
Komparator – treprostynil (II rzut)	<i>Treprostinil OR Remodulin OR UT15 compound OR UT-15 OR tyvaso OR bw 15au OR bw15au OR lrx 15 OR lrx15 OR u 62840 OR u62840 OR ut 15 OR ut15 OR 15au81 OR 2 [2, 3, 3a, 4, 9, 9a hexahydro 2 hydroxy 1 (3 hydroxyoctyl) 1h benz [f] inden 5 yloxy] acetic acid OR 9 deoxy 3, 7 (1', 3' interphenylene) 2', 9 methano 3 oxa 4, 5, 6 trino 13, 14 dihydroprostaglandin F1</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania	<i>Baza PubMed – badania pierwotne: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports Baza Embase – badania pierwotne: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język publikacji	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategię wyszukiwania wraz z jej wynikami zaprezentowano poniżej.

Tabela 39. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: Medline, Embase, Cochrane w odniesieniu do badań pierwotnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania tadalafilu względem sydenafilu (I rzut) oraz bozentanu, iloprostu, treprostynilu (II rzut), jak również stosowania tadalafilu z iloprostem względem sydenafilu z iloprostem oraz bozentanu, iloprostu, treprostynilu w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (data wyszukania: 28.12.2012) – porównanie bezpośrednie.

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>(Pulmonary Hypertension)^{1,3} pulmonary AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	40 424	70 867	1 241
#2	<i>(Arterial Pulmonary Hypertension OR Pulmonary Artery Hypertension)^{1,3} arterial AND pulmonary AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR pulmonary AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	20 632	25 028	751
#3	<i>(Hypertensive Pulmonary Vascular Disease)^{1,3} hypertensive AND pulmonary AND vascular AND ('disease'/exp OR disease)²</i>	40 493	3 148	22
#4	<i>(Lung Arterial Hypertension OR Lung Artery Hypertension)^{1,3} 'lung'/exp OR lung AND arterial AND ('hypertension'/exp OR</i>	15 161	27 269	227

	<i>hypertension</i>) OR <i>'lung'/exp</i> OR <i>lung</i> AND (<i>'artery'/exp</i> OR <i>artery</i>) AND (<i>'hypertension'/exp</i> OR <i>hypertension</i>) ²			
#5	<i>(Pulmonary Hypertensive Disease OR Pulmonary Hypertensive Diseases)</i> ^{1,3} <i>pulmonary</i> AND <i>hypertensive</i> AND (<i>'disease'/exp</i> OR <i>disease</i>) OR <i>pulmonary</i> AND <i>hypertensive</i> AND (<i>'diseases'/exp</i> OR <i>diseases</i>) ²	44 041	4 495	63
#6	<i>(Pulmonary Hypertensive Disorder OR Pulmonary Hypertensive Disorders)</i> ^{1,3} <i>pulmonary</i> AND <i>hypertensive</i> AND (<i>'disorder'/exp</i> OR <i>disorder</i>) OR <i>pulmonary</i> AND <i>hypertensive</i> AND <i>disorders</i> ²	44 020	1 018	6
#7	<i>(Ayerza Syndrome)</i> ^{1,3} <i>ayerza</i> AND (<i>'syndrome'/exp</i> OR <i>syndrome</i>) ²	40 429	40	0
#8	<i>(Ayerza-Arrilaga Syndrome OR Ayerza Arrilaga Syndrome)</i> ^{1,3} <i>'ayerza arrilaga'</i> AND (<i>'syndrome'/exp</i> OR <i>syndrome</i>) OR <i>ayerza</i> AND <i>arrilaga</i> AND (<i>'syndrome'/exp</i> OR <i>syndrome</i>) ²	40 424	1	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 ^{1,2,3}	44 381	77 011	1 318
Interwencja wnioskowana (tadalafil); I lub II rzut				
#10	<i>(Tadalafil)</i> ^{1,3} <i>'tadalafil'/exp</i> OR <i>tadalafil</i> ²	1 084	3 561	177
#11	<i>(Adcirca)</i> ^{1,3} <i>'adcirca'/exp</i> OR <i>adcirca</i> ²	7	3 433	0
#12	<i>(Lilly brand of tadalafil OR tadalafil lilly)</i> ^{1,3} <i>lilly</i> AND <i>brand</i> AND of AND (<i>'tadalafil'/exp</i> OR <i>tadalafil</i>) OR <i>'tadalafil'/exp</i> OR <i>tadalafil</i> AND <i>lilly</i> ²	1 084	591	8
#13	<i>(IC351 OR IC-351 OR IC 351)</i> ^{1,3} <i>'ic351'/exp</i> OR <i>ic351</i> OR <i>'ic 351'/exp</i> OR <i>'ic 351'</i> OR <i>ic</i> AND <i>351</i> ²	1 087	696	8
#14	<i>(gf 196960 OR gf196960)</i> ^{1,3} <i>gf</i> AND <i>196960</i> OR <i>'gf196960'/exp</i> OR <i>gf196960</i> ²	1	3 433	0
#15	<i>(Cialis)</i> ^{1,3} <i>'cialis'/exp</i> OR <i>cialis</i> ²	1 101	3 453	10
#16	<i>(Forzest)</i> ^{1,3} <i>'forzest'/exp</i> OR <i>forzest</i> ²	0	3 433	0
#17	<i>(2 methyl 6 (3, 4 methylenedioxyphenyl) 12, 12a dihydro 6h pyrazino [1', 2':1, 2] pyrido [5, 4 b] indole 1, 4 (2h, 3h) Dione)</i> ¹	0	-	-
#18	<i>(6 (1, 3 benzodioxol 5 yl) 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12a octahydro 2 methylpyrazino [2', 1':6, 1] pyrido [3, 4 b] indole 1, 4 dione)</i> ¹	0	-	-
#19	<i>(36 horas)</i> ^{1,3} <i>36</i> AND <i>horas</i> ²	5	34	9
#20	<i>(Tardanafil)</i> ^{1,3} <i>'tardanafil'/exp</i> OR <i>tardanafil</i> ²	0	3 433	0
#21	<i>(Zyalis OR Zydalis)</i> ^{1,3} <i>'zyalis'/exp</i> OR <i>zyalis</i> OR <i>'zydalis'/exp</i> OR <i>zydalis</i> ²	0	3 433	0
#22	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 ¹ #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #19 OR #20 OR #21 ^{2,3}	1 110	4 247	194
Komparator (sildenafil); I rzut				
#23	<i>(Sildenafil)</i> ^{1,3} <i>'sildenafil'/exp</i> OR <i>sildenafil</i> ²	5 047	13 797	673

#24	(Revatio) ^{1,3} 'revatio'/exp OR revatio ²	5 049	13 446	2
#25	(Desmethylsildenafil OR Desmethyl sildenafil) ^{1,3} desmethylsildenafil OR desmethyl AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) ²	5 047	37	4
#26	Homosildenafil ^{1,2,3}	5 048	24	0
#27	(UK 92480-10 OR UK-92,480-10 OR uk 92480 OR uk 92480 10 OR uk92480 OR uk92480 10) ^{1,3} 'uk'/exp OR uk AND '92480 10' OR 'uk 92,480 10' OR 'uk'/exp OR uk AND 92480 OR 'uk'/exp OR uk AND 92480 AND 10 OR 'uk92480'/exp OR uk92480 AND 10 ²	5 048	10 660	0
#28	(Acetildenafil) ^{1,2,3}	5 047	20	0
#29	Viagra ^{1,3} 'viagra'/exp OR Viagra ²	5 162	13 535	121
#30	(Hydroxyhomosildenafil) ^{1,2,3}	5 048	19	0
#31	(aphrodit OR edegra OR ejertol OR erectol OR erilin OR erolim OR patrex OR penegra OR rigix OR ripol OR sildefil OR supra OR vigain OR vizarsin OR zwagra) ^{1,3} 'aphrodit'/exp OR aphrodit OR 'edegra'/exp OR edegra OR 'ejertol'/exp OR ejertol OR 'erectol'/exp OR erectol OR 'erilin'/exp OR erilin OR 'erolim'/exp OR erolim OR 'patrex'/exp OR patrex OR 'penegra'/exp OR penegra OR 'rigix'/exp OR rigix OR 'ripol'/exp OR ripol OR 'sildefil'/exp OR sildefil OR supra OR 'vigain'/exp OR vigain OR 'vizarsin'/exp OR vizarsin OR 'zwagra'/exp OR zwagra ²	9 124	24 552	263
#32	(1-((3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate) OR (5 [2 ethoxy 5 (4 methyl 1 piperazinylsulfonyl) phenyl] 6, 7 dihydro 1 methyl 3 propyl 1h pyrazolo [4, 3 d] pyrimidin 7 one) ¹ '1-((3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1h-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate) or (5 [2 ethoxy 5 (4 methyl 1 piperazinylsulfonyl) phenyl] 6, 7 dihydro 1 methyl 3 propyl 1h pyrazolo [4, 3 d] pyrimidin 7 one' ²	0	0	-
#33	(Pfizer brand 1 of sildenafil citrate OR Abbott brand of sildenafil citrate OR Pfizer brand 2 of sildenafil citrate) ^{1,3} pfizer AND brand AND 1 AND of AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) AND ('citrate'/exp OR citrate) OR abbot AND brand AND of AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) AND ('citrate'/exp OR citrate) OR pfizer AND brand AND 2 AND of AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) AND ('citrate'/exp OR citrate) ²	5 047	0	-
#34	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33^{1,2} #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31³	14 279	24 975	947
Razem (tadalafil vs sildenafil; I rzut)				
#35	#22 AND #34	559	2 603	37
#36	#9 AND #35	90	546	3
#37	#36*	10	24	-
#38	#37**	9	23	-
Komparator (bozentan); II rzut				

#39	<i>Bosentan</i> ^{1,3} 'bosentan'/exp OR bosentan ²	1 883	5 309	137
#40	<i>Tracleer</i> ^{1,3} 'tracleer'/exp OR tracleer ²	1 884	5 144	1
#41	<i>Actelion brand of bosentan monohydrate</i> ^{1,3} actelion AND brand AND of AND 'bosentan'/exp AND monohydrate ²	1 883	0	0
#42	Ro 47-0203 OR Ro-47-0203 OR ro 47 0203 OR ro 470203 OR ro47-0203 OR ro47 0203 OR ro470203 ^{1,3} ro AND '47 0203' OR 'ro 47 0203'/exp OR ro AND 47 AND 0203 OR ro AND 470203 OR 'ro47 0203'/exp OR ro47 AND 0203 OR 'ro470203'/exp ²	1 890	5 143	4
#43	4-t-butyl-N-(6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl)benzenesulfonamide OR 4 tert butyl n [6 (2 hydroxyethoxy) 5 (2 methoxyphenoxy) 2, 2' bipyrimidin 4 yl] benzenesulfonamide ¹	0	-	-
#44	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43¹ #39 OR #40 OR #41 OR #42^{2,3}	1 891	5 310	139
Razem (tadalafil vs bozentan; II rzut)				
#45	#22 AND #44	52	409	6
#46	#9 AND #45	23	365	5
#47	#46*	7	24	-
#48	#47**	7	1	-
Komparator (iloprost); II rzut				
#49	<i>Iloprost</i> ^{1,3} 'iloprost'/exp OR iloprost ²	2 368	5 569	255
#50	<i>Ciloprost</i> ^{1,3} 'ciloprost'/exp OR ciloprost ²	2 369	5 336	0
#51	<i>Ventavis</i> ^{1,3} 'ventavis'/exp OR ventavis ²	2 369	5 336	0
#52	<i>CoTherix Brand of Iloprost</i> ^{1,3} cotherix AND brand AND of AND ('iloprost'/exp OR iloprost) ²	2 368	0	0
#53	<i>ilomedin OR ilomedine</i> ^{1,3} 'ilomedin'/exp OR ilomedin OR 'ilomedine'/exp OR ilomedine ²	27	5 343	4
#54	ZK-36374 OR ZK 36374 OR ZK36374 ^{1,3} 'zk 36374'/exp OR 'zk 36374' OR zk AND 36374 OR 'zk36374'/exp OR zk36374 ²	2 373	5 342	5
#55	sh 401 OR sh401 OR shl 401 a OR shl 401a OR shl401a ^{1,3} sh AND 401 OR 'sh401'/exp OR sh401 OR shl AND 401 AND a OR shl AND 401a OR 'shl401a'/exp OR shl401a ²	46	5 336	17
#56	5 [7 hydroxy 6 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 yn 1 yl) bicyclo [3.3.0] octan 3 ylidene] pentanoic acid OR hexahydro 5 hydroxy 4 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 ynyl) delta2 (1h), delta pentalenevaleric acid ¹	0	-	-
#57	#49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56¹ #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55^{2,3}	2 431	5 577	275
Razem (tadalafil vs iloprost; II rzut)				
#58	#22 AND #57	7	315	55
#59	#9 AND #58	7	280	7

#60	#59*	0	15	-
#61	#60**	0	15	-
Komparator (treprostynil); II rzut				
#62	Treprostynil ^{1,3} 'treprostynil'/exp OR treprostynil ²	272	1 323	32
#63	Remodulin ^{1,3} 'remodulin'/exp OR remodulin ²	274	1 295	1
#64	UT15 compound OR UT-15 OR ut 15 OR ut15 ^{1,3} 'ut15'/exp OR ut15 AND compound OR 'ut 15'/exp OR 'ut 15' OR ut AND 15 OR 'ut15'/exp OR ut15 ²	290	22 457	130
#65	tyvaso ^{1,3} 'tyvaso'/exp OR tyvaso ²	2	1 292	0
#66	bw 15au OR bw15au OR 15au81 ^{1,3} bw AND 15au OR 'bw15au'/exp OR bw15au OR '15au81'/exp OR 15au81 ²	18 676	1 294	0
#67	lrx 15 OR lrx15 ^{1,3} lrx AND 15 OR 'lrx15'/exp OR lrx15 ²	5	1 309	0
#68	u 62840 OR u62840 ^{1,3} u AND 62840 OR 'u62840'/exp OR u62840 ²	9	1 297	0
#69	2 [2, 3, 3a, 4, 9, 9a hexahydro 2 hydroxy 1 (3 hydroxyoctyl) 1h benz [f] inden 5 yloxy] acetic acid OR 9 deoxy 3, 7 (1', 3' interphenylene) 2', 9 methano 3 oxa 4, 5, 6 trinor 13, 14 dihydroprostaglandin F1 ¹	0	-	-
#70	#62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69¹ 62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68^{2,3}	18 974	22 514	162
Razem (tadalafil vs treprostynil; II rzut)				
#71	#22 AND #70	20	290	0
#72	#9 AND #71	7	260	0
#73	#72*	0	14	-
#74	#73**	0	14	-
Interwencja wnioskowana (duopterapia: tadalafil + iloprost); II rzut				
#75	#22 AND #57	7	315	0
Komparator (duoterapia: syldenafil + iloprost); II rzut				
#76	#34 AND #57	131	1 298	7
Razem (tadalafil + iloprost vs syldenafil + iloprost; II rzut)				
#77	#75 AND #76	7	305	0
#78	#9 AND #77	7	276	0
#79	#78*	0	15	-
#80	#79**	0	15	-
Razem (tadalafil + iloprost vs bozentan; II rzut)				
#81	#75 AND #44	7	288	0
#82	#9 AND #81	7	265	0
#83	#82*	0	15	-
#84	#83**	0	15	-
Razem (tadalafil + iloprost vs iloprost; II rzut)				
#85	#75 AND #57	7	315	0
#86	#9 AND #85	7	280	0

#87	#86*	0	15	-
#88	#87**	0	15	-
Razem (tadalafil + iloprost vs treprostynil; II rzut)				
#89	#75 AND #70	5	239	0
#90	#9 AND #89	5	232	0
#91	#90*	0	12	-
#92	#91	0	12	-

Central Register of Controlled Trials. *zastosowane filtry: **baza Pubmed** - Human, Clinical trials, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; **baza Embase**: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial, tylko Embase; **baza Cochrane** – nie stosowano (Word variations have been searched). ** zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: baza **PubMed, EMBASE** – English, French, German, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kliniczne bezpośrednio porównujące tadalafil z syldenafilem w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego m.in. w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych (Ghofrani et al.). W badaniu tym oceniano jedynie zmiany parametrów hemodynamicznych. W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie ponownego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego (tadalafil vs sildenafil) z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Ponadto, nie odnaleziono żadnych pierwotnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących tadalafil z bozentanem, iloprostem, treprostynilem w terapii II rzutu oraz porównujących bezpośrednio duoterapię (tadalafil + iloprost) z syldenafilem podawanym w skojarzeniu z iloprostem, bozentanem, iloprostem, treprostynilem w analizowanym wskazaniu w terapii II rzutu. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

15.1.4.Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych – porównanie pośrednie

W ramach ponownego przeszukania medycznych baz danych pod kątem identyfikacji pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu lub tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem poszukiwano zarówno badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego w ramach leczenia I i II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej, jak również badań o niższej wiarygodności dotyczących ocenianej interwencji wnioskowanej w określonym wyżej wskazaniu. W celu identyfikacji wszystkim potencjalnych komparatorów, które mogą zostać

wykorzystane przy porównaniu pośrednim przeprowadzono szerokie wyszukiwanie nie ograniczając się do słów kluczowych dla komparatora.

Tabela 40. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: Medline, Embase, Cochrane w odniesieniu do badań pierwotnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania tadalafilu w ramach leczenia I lub II rzutu oraz duoterapii (tadalafil + iloprost) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (data wyszukiwania: 28.12.2012) – porównanie pośrednie.

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>(Pulmonary Hypertension)</i> ^{1,3} <i>pulmonary AND ('hypertension'/exp OR hypertension)</i> ²	40 424	70 867	1 241
#2	<i>(Arterial Pulmonary Hypertension OR Pulmonary Artery Hypertension)</i> ^{1,3} <i>arterial AND pulmonary AND ('hypertension'/exp OR hypertension)</i> <i>OR pulmonary AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)</i> ²	20 632	25 028	751
#3	<i>(Hypertensive Pulmonary Vascular Disease)</i> ^{1,3} <i>hypertensive AND pulmonary AND vascular AND ('disease'/exp OR disease)</i> ²	40 493	3 148	22
#4	<i>(Lung Arterial Hypertension OR Lung Artery Hypertension)</i> ^{1,3} <i>'lung'/exp OR lung AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR 'lung'/exp OR lung AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)</i> ²	15 161	27 269	227
#5	<i>(Pulmonary Hypertensive Disease OR Pulmonary Hypertensive Diseases)</i> ^{1,3} <i>pulmonary AND hypertensive AND ('disease'/exp OR disease) OR pulmonary AND hypertensive AND ('diseases'/exp OR diseases)</i> ²	44 041	4 495	63
#6	<i>(Pulmonary Hypertensive Disorder OR Pulmonary Hypertensive Disorders)</i> ^{1,3} <i>pulmonary AND hypertensive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR pulmonary AND hypertensive AND disorders</i> ²	44 020	1 018	6
#7	<i>(Ayerza Syndrome)</i> ^{1,3} <i>ayerza AND ('syndrome'/exp OR syndrome)</i> ²	40 429	40	0
#8	<i>(Ayerza-Arrilaga Syndrome OR Ayerza Arrilaga Syndrome)</i> ^{1,3} <i>'ayerza arrilaga' AND ('syndrome'/exp OR syndrome) OR ayerza AND arrilaga AND ('syndrome'/exp OR syndrome)</i> ²	40 424	1	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 ^{1,2,3}	44 381	77 011	1 318
Interwencja wnioskowana (tadalafil); I lub II rzut				
#10	<i>(Tadalafil)</i> ^{1,3} <i>'tadalafil'/exp OR tadalafil</i> ²	1 084	3 561	177
#11	<i>(Adcirca)</i> ^{1,3} <i>'adcirca'/exp OR adcirca</i> ²	7	3 433	0
#12	<i>(Lilly brand of tadalafil OR tadalafil lilly)</i> ^{1,3} <i>lilly AND brand AND of AND ('tadalafil'/exp OR tadalafil) OR 'tadalafil'/exp OR tadalafil AND lilly</i> ²	1 084	591	8
#13	<i>(IC351 OR IC-351 OR IC 351)</i> ^{1,3}	1 087	696	8

	<i>'ic351'/exp OR ic351 OR 'ic 351'/exp OR 'ic 351' OR ic AND 351²</i>			
#14	<i>(gf 196960 OR gf196960)^{1,3} gf AND 196960 OR 'gf196960'/exp OR gf196960²</i>	1	3 433	0
#15	<i>(Cialis)^{1,3} 'cialis'/exp OR cialis²</i>	1 101	3 453	10
#16	<i>(Forzest)^{1,3} 'forzest'/exp OR forzest²</i>	0	3 433	0
#17	<i>(2 methyl 6 (3, 4 methylenedioxyphenyl) 12, 12a dihydro 6h pyrazino [1', 2':1, 2] pyrido [5, 4 b] indole 1, 4 (2h, 3h) Dione)¹</i>	0	-	-
#18	<i>(6 (1, 3 benzodioxol 5 yl) 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12a octahydro 2 methylpyrazino [2', 1':6, 1] pyrido [3, 4 b] indole 1, 4 dione)¹</i>	0	-	-
#19	<i>(36 horas)^{1,3} 36 AND horas²</i>	5	34	9
#20	<i>(Tardanafil)^{1,3} 'tardanafil'/exp OR tardanafil²</i>	0	3 433	0
#21	<i>(Zyalis OR Zydalis)^{1,3} 'zyalis'/exp OR zyalis OR 'zydalis'/exp OR zydalis²</i>	0	3 433	0
#22	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21¹ #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #19 OR #20 OR #21^{2,3}	1 110	4 247	194
Razem - interwencja wnioskowana (tadalafil); I lub II rzut				
#23	#9 AND #22	129	654	23
#24	#23*	25	39	-
#25	#24**	24	38	-
Iloprost (substancja stosowana w duoterapii z tadalafillem)				
#26	<i>Iloprost^{1,3} 'iloprost'/exp OR iloprost²</i>	2 368	5 569	255
#27	<i>Ciloprost^{1,3} 'ciloprost'/exp OR ciloprost²</i>	2 369	5 336	0
#28	<i>Ventavis^{1,3} 'ventavis'/exp OR ventavis²</i>	2 369	5 336	0
#29	<i>CoTherix Brand of Iloprost^{1,3} cotherix AND brand AND of AND ('iloprost'/exp OR iloprost)²</i>	2 368	0	0
#30	<i>ilomedin OR ilomedine^{1,3} 'ilomedin'/exp OR ilomedin OR 'ilomedine'/exp OR ilomedine²</i>	27	5 343	4
#31	<i>ZK-36374 OR ZK 36374 OR ZK36374^{1,3} 'zk 36374'/exp OR 'zk 36374' OR zk AND 36374 OR 'zk36374'/exp OR zk36374²</i>	2 373	5 342	5
#32	<i>sh 401 OR sh401 OR shl 401 a OR shl 401a OR shl401a^{1,3} sh AND 401 OR 'sh401'/exp OR sh401 OR shl AND 401 AND a OR shl AND 401a OR 'shl401a'/exp OR shl401a²</i>	46	5 336	17
#33	<i>(5 [7 hydroxy 6 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 yn 1 yl) 157icycle [3.3.0] octan 3 ylidene] pentanoic acid OR hexahydro 5 hydroxy 4 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 ynyl) delta2 (1h), delta pentalenevaleric acid)¹ '5[7 hydroxy 6 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 yn 1 yl) icycle [3.3.0] octan 3 ylidene] pentanoic acid or hexahydro 5 hydroxy 4 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 ynyl) delta2 (1h), delta pentalenevaleric</i>	0	-	-

	<i>acid^{1,2}</i>			
#34	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33^{1,2} #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32³	2 431	5 577	275
Interwencja wnioskownana (duopterapia: tadalafil + iloprost); II rzut				
#35	#22 AND #34	7	315	0
Razem – interwencja wnioskownana (duopterapia: tadalafil + iloprost); II rzut				
#36	#9 AND #35	7	280	0
#37	#36*	0	15	-
#38	#37**	0	15	-

Central Register of Controlled Trials. * zastosowane filtry: **baza Pubmed** - *Human, Clinical trials, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports*; **baza Embase**: *Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial*, tylko *Embase*; **baza Cochrane** – nie stosowano (*Word variations have been searched*). ** zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: **baza PubMed, EMBASE** – *English, French, German, Polish*.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania tadalafilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w celu poprawy zdolności wysiłkowej w bezpośrednim porównaniu do placebo (badanie o akronimie PHIRST-1). Dodatkowo zidentyfikowano również badania o niższej wiarygodności (kontynuacja randomizowanego badania klinicznego o akronimie PHIRST-1 – badanie o akronimie PHIRST-2; badanie bez grupy kontrolnej oraz opisy przypadków), które zostały włączone do niniejszej analizy. Nie odnaleziono żadnych pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu podawanego w monoterapii lub tadalafilu stosowanego z iloprostem w analizowanym wskazaniu w terapii II rzutu. W związku z powyższym przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem tadalafilu oraz duoterapii tadalafilu z iloprostem a wybranymi komparatorami (syldenafil + iloprost, bozentan, iloprost, treprostynil) w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego jest obecnie niemożliwe. Dodatkowo nie zidentyfikowano również żadnych badań klinicznych dotyczących duoterapii (tadalafil + iloprost), zatem przeprowadzenie porównania czy zestawienia danych względem wybranych komparatorów zarówno w I, jak i II rzucie leczenia w tym przypadku nie będzie możliwe.

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego efektów klinicznych tadalafilu z wybranymi komparatorami (bozentan, iloprost, treprostynil) w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego (brak badań klinicznych) oraz zidentyfikowaniu randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania tadalafilu w leczeniu I rzutu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego poprzez wspólny komparator (placebo) w odniesieniu do analizowanych preparatów stosowanych w ramach I rzutu leczenia. Ponadto, podjęto również próbę identyfikacji badań klinicznych dotyczących zastosowania

komparatorów (syldenafil + iloprost, bozentan, iloprost, treprostynil) w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Ponieważ, w przypadku tadalafilu zidentyfikowano badanie RCT oceniające jego efektywność kliniczną tylko względem placebo, będzie ono stanowić poszukiwany komparator wspólny w przypadku badań dotyczących zastosowania: sildenafilu w leczeniu I rzutu, bozentanu, iloprostu, treprostynilu w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. W przypadku duoterapii sildenafil + iloprost nie zastosowano ograniczenia dla komparatora wspólnego, ponieważ jak wspomniano powyżej przeprowadzenie porównania czy zestawienia danych względem tadalafilu z iloprostem będzie nie możliwe ze względu na brak badań. W przypadku zastosowania sildenafilu z iloprostem poszukiwano jakichkolwiek badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną tej duoterapii w analizowanym wskazaniu. Ponadto, autorzy opracowania nie zdecydowali się na ograniczenia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych do rzutu leczenia (I lub II) w ramach porównania pośredniego z uwagi na małą liczbę dostępnych doniesień naukowych dotyczących terapii tętniczego nadciśnienia płucnego, posiadającego status choroby ultrazadkiej. Założono, że potencjalnie przydatne do porównania pośredniego badania kliniczne (I rzut, jak również badania dotyczące II rzutu leczenia), w ramach których oceniano efekty kliniczne wybranych komparatorów zostaną wyodrębnione w drodze selekcji publikacji odnalezionych w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych.

Tabela 41. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: Medline, Embase, Cochrane w odniesieniu do badań pierwotnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania komparatorów dla tadalafilu (sildenafilu w ramach leczenia I rzutu oraz duoterapii sildenafil + iloprost, bozentanu, iloprostu, treprostynilu w leczeniu II rzutu) u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (data wyszukiwania: 28.12.2012) – porównanie pośrednie.

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>(Pulmonary Hypertension)^{1,3} pulmonary AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	40 424	70 867	1 241
#2	<i>(Arterial Pulmonary Hypertension OR Pulmonary Artery Hypertension)^{1,3} arterial AND pulmonary AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR pulmonary AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	20 632	25 028	751
#3	<i>(Hypertensive Pulmonary Vascular Disease)^{1,3} hypertensive AND pulmonary AND vascular AND ('disease'/exp OR disease)²</i>	40 493	3 148	22
#4	<i>(Lung Arterial Hypertension OR Lung Artery Hypertension)^{1,3} 'lung'/exp OR lung AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR 'lung'/exp OR lung AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	15 161	27 269	227

#5	<i>(Pulmonary Hypertensive Disease OR Pulmonary Hypertensive Diseases) ^{1,3}</i> <i>pulmonary AND hypertensive AND ('disease'/exp OR disease) OR pulmonary AND hypertensive AND ('diseases'/exp OR diseases) ²</i>	44 041	4 495	63
#6	<i>(Pulmonary Hypertensive Disorder OR Pulmonary Hypertensive Disorders) ^{1,3}</i> <i>pulmonary AND hypertensive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR pulmonary AND hypertensive AND disorders ²</i>	44 020	1 018	6
#7	<i>(Ayerza Syndrome) ^{1,3}</i> <i>ayerza AND ('syndrome'/exp OR syndrome) ²</i>	40 429	40	0
#8	<i>(Ayerza-Arrilaga Syndrome OR Ayerza Arrilaga Syndrome) ^{1,3}</i> <i>'ayerza arrilaga' AND ('syndrome'/exp OR syndrome) OR ayerza AND arrilaga AND ('syndrome'/exp OR syndrome) ²</i>	40 424	1	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 ^{1,2,3}	44 381	77 011	1 318
Komparator wspólny do porównania pośredniego (placebo)				
#10	<i>Placebo OR placebos ^{1,3}</i> <i>'placebo'/exp OR placebo OR 'placebos'/exp OR placebos ²</i>	159 763	301 481	128 133
Komparator (syldenafil); I rzut				
#11	<i>(Sildenafil) ^{1,3}</i> <i>'sildenafil'/exp OR sildenafil ²</i>	5 047	13 797	673
#12	<i>(Revatio) ^{1,3}</i> <i>'revatio'/exp OR revatio ²</i>	5 049	13 446	2
#13	<i>(Desmethylsildenafil OR Desmethyl sildenafil) ^{1,3}</i> <i>desmethylsildenafil OR desmethyl AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) ²</i>	5 047	37	4
#14	<i>Homosildenafil ^{1,2,3}</i>	5 048	24	0
#15	<i>(UK 92480-10 OR UK-92,480-10 OR uk 92480 OR uk 92480 10 OR uk92480 OR uk92480 10) ^{1,3}</i> <i>'uk'/exp OR uk AND '92480 10' OR 'uk 92,480 10' OR 'uk'/exp OR uk AND 92480 OR 'uk'/exp OR uk AND 92480 AND 10 OR 'uk92480'/exp OR uk92480 AND 10 ²</i>	5 048	10 660	0
#16	<i>(Acetildenafil) ^{1,2,3}</i>	5 047	20	0
#17	<i>Viagra ^{1,3}</i> <i>'viagra'/exp OR Viagra ²</i>	5 162	13 535	121
#18	<i>(Hydroxyhomosildenafil) ^{1,2,3}</i>	5 048	19	0
#19	<i>(aphroditil OR edegra OR ejertol OR erectol OR erilin OR eroxim OR patrex OR penegra OR rigix OR ripol OR sildefil OR supra OR vigain OR vizarsin OR zwagra) ^{1,3}</i> <i>'aphroditil'/exp OR aphroditil OR 'edegra'/exp OR edegra OR 'ejertol'/exp OR ejertol OR 'erectol'/exp OR erectol OR 'erilin'/exp OR erilin OR 'erolim'/exp OR erolim OR 'patrex'/exp OR patrex OR 'penegra'/exp OR penegra OR 'rigix'/exp OR rigix OR 'ripol'/exp OR ripol OR 'sildefil'/exp OR sildefil OR supra OR 'vigain'/exp OR vigain OR 'vizarsin'/exp OR vizarsin OR 'zwagra'/exp OR zwagra ²</i>	9 124	24 552	263
#20	<i>(1-((3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate) OR (5 [2 ethoxy 5 (4 methyl 1 piperazynylsulfonyl) phenyl] 6, 7 dihydro 1 methyl 3 propyl 1h pyrazolo [4, 3 d] pyrimidin 7 one) ¹</i> <i>'1-((3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1h-pyrazolo(4,3-</i>	0	0	-

	<i>d</i>)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate) or (5 [2 ethoxy 5 (4 methyl 1 piperazinylsulfonyl) phenyl] 6, 7 dihydro 1 methyl 3 propyl 1h pyrazolo [4, 3 d] pyrimidin 7 one' ²			
#21	(Pfizer brand 1 of sildenafil citrate OR Abbott brand of sildenafil citrate OR Pfizer brand 2 of sildenafil citrate) ^{1,3} pfizer AND brand AND 1 AND of AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) AND ('citrate'/exp OR citrate) OR abbott AND brand AND of AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) AND ('citrate'/exp OR citrate) OR pfizer AND brand AND 2 AND of AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) AND ('citrate'/exp OR citrate) ²	5 047	0	-
#22	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 ^{1,2} #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #21 ³	14 279	24 975	947
Razem (syildenafil vs placebo); I rzut				
#23	#10 AND #22	623	2 279	474
#24	#9 AND #23	94	708	57
#25	#24*	52	116	-
#26	#25**	52	113	-
Iloprost; II rzut				
#27	<i>Iloprost</i> ^{1,3} 'iloprost'/exp OR <i>iloprost</i> ²	2 368	5 569	255
#28	<i>Ciloprost</i> ^{1,3} 'ciloprost'/exp OR <i>ciloprost</i> ²	2 369	5 336	0
#29	<i>Ventavis</i> ^{1,3} 'ventavis'/exp OR <i>ventavis</i> ²	2 369	5 336	0
#30	<i>CoTherix Brand of Iloprost</i> ^{1,3} cotherix AND brand AND of AND ('iloprost'/exp OR <i>iloprost</i>) ²	2 368	0	0
#31	<i>ilomedin</i> OR <i>ilomedine</i> ^{1,3} 'ilomedin'/exp OR <i>ilomedin</i> OR 'ilomedine'/exp OR <i>ilomedine</i> ²	27	5 343	4
#32	<i>ZK-36374</i> OR <i>ZK 36374</i> OR <i>ZK36374</i> ^{1,3} 'zk 36374'/exp OR 'zk 36374' OR zk AND 36374 OR 'zk36374'/exp OR <i>zk36374</i> ²	2 373	5 342	5
#33	<i>sh 401</i> OR <i>sh401</i> OR <i>shl 401 a</i> OR <i>shl 401a</i> OR <i>shl401a</i> ^{1,3} <i>sh</i> AND 401 OR 'sh401'/exp OR <i>sh401</i> OR <i>shl</i> AND 401 AND a OR <i>shl</i> AND 401a OR 'shl401a'/exp OR <i>shl401a</i> ²	46	5 336	17
#34	(5 [7 hydroxy 6 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 yn 1 yl) 16]icyclic [3.3.0] octan 3 ylidene] pentanoic acid OR hexahydro 5 hydroxy 4 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 ynyl) delta2 (1h), delta pentalenevaleric acid) ¹ '5 [7 hydroxy 6 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 yn 1 yl) icycle [3.3.0] octan 3 ylidene] pentanoic acid or hexahydro 5 hydroxy 4 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 ynyl) delta2 (1h), delta pentalenevaleric acid' ²	0	-	-
#35	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 ^{1,2} #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 ³	2 431	5 577	275
Komparator (syildenafil + iloprost); II rzut				
#36	#22 AND #35	131	1 298	7
Razem (syildenafil + iloprost); II rzut				

#37	#36	131	1 298	7
#38	#9 AND #37	119	1 185	6
#39	#38*	35	63	-
#40	#39**	33	63	-
Komparator (bozentan); II rzut				
#41	<i>Bosentan</i> ^{1,3} 'bosentan'/exp OR bosentan ²	1 883	5 309	137
#42	<i>Tracleer</i> ^{1,3} 'tracleer'/exp OR tracleer ²	1 884	5 144	1
#43	<i>Actelion brand of bosentan monohydrate</i> ^{1,3} actelion AND brand AND of AND 'bosentan'/exp AND monohydrate ²	1 883	0	0
#44	<i>Ro 47-0203 OR Ro-47-0203 OR ro 47 0203 OR ro 470203 OR ro47-0203 OR ro47 0203 OR ro470203</i> ^{1,3} ro AND '47 0203' OR 'ro 47 0203'/exp OR ro AND 47 AND 0203 OR ro AND 470203 OR 'ro47 0203'/exp OR ro47 AND 0203 OR 'ro470203'/exp ²	1 890	5 143	4
#45	<i>4-t-butyl-N-(6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl)benzenesulfonamide</i> OR <i>4 tert butyl n [6 (2 hydroxyethoxy) 5 (2 methoxyphenoxy) 2, 2' bipyrimidin 4 yl] benzenesulfonamide</i> ¹	0	-	-
#46	#41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45¹ #41 OR #42 OR #43 OR #44^{2,3}	1 891	5 310	139
Razem (bozentan vs placebo); II rzut				
#47	#10 AND #46	149	916	72
#48	#9 AND #47	85	666	37
#49	#48*	39	111	-
#50	#49**	39	109	-
Razem (iloprost vs placebo); II rzut				
#51	#10 AND #35	106	611	104
#52	#9 AND #51	18	385	9
#53	#52*	7	53	-
#54	#53**	7	52	-
Komparator (treprostynil); II rzut				
#55	<i>Treprostynil</i> ^{1,3} 'treprostynil'/exp OR treprostynil ²	272	1 323	32
#56	<i>Remodulin</i> ^{1,3} 'remodulin'/exp OR remodulin ²	274	1 295	1
#57	<i>UT15 compound OR UT-15 OR ut 15 OR ut15</i> ^{1,3} 'ut15'/exp OR ut15 AND compound OR 'ut 15'/exp OR 'ut 15' OR ut AND 15 OR 'ut15'/exp OR ut15 ²	290	22 457	130
#58	<i>tyvaso</i> ^{1,3} 'tyvaso'/exp OR tyvaso ²	2	1 292	0
#59	<i>bw 15au OR bw15au OR 15au81</i> ^{1,3} bw AND 15au OR 'bw15au'/exp OR bw15au OR '15au81'/exp OR 15au81 ²	18 676	1 294	0
#60	<i>lrx 15 OR lrx15</i> ^{1,3} lrx AND 15 OR 'lrx15'/exp OR lrx15 ²	5	1 309	0
#61	<i>u 62840 OR u62840</i> ^{1,3}	9	1 297	0

	<i>u AND 62840 OR 'u62840'/exp OR u62840²</i>			
#62	<i>2 [2, 3, 3a, 4, 9, 9a hexahydro 2 hydroxy 1 (3 hydroxyoctyl) 1h benz [f] inden 5 yloxy] acetic acid OR 9 deoxy 3, 7 (1', 3' interphenylene) 2', 9 methano 3 oxa 4, 5, 6 trinor 13, 14 dihydroprostaglandin F1¹</i>	0	-	-
#63	#55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62¹ #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61^{2,3}	18 974	22 514	162
Razem (treprostynil vs placebo); II rzut				
#64	#10 AND #63	348	982	28
#65	#9 AND #64	25	314	10
#66	#65*	13	39	-
#67	#66**	13	39	-

Central Register of Controlled Trials. * zastosowane filtry: **baza Pubmed** - Human, Clinical trials, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; **baza Embase**: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial, tylko Embase; **baza Cochrane** – nie stosowano (*Word variations have been searched*). ** zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: baza **PubMed**, **EMBASE** – English, French, German, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne umożliwiające przeprowadzenie porównania bezpośredniego syldenafilu z placebo (badanie o akronimie SUPER-1) – badanie potencjalnie przydatne do porównania pośredniego z tadalafil w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. Ponadto zidentyfikowano i uwzględniono badanie stanowiące kontynuację badania o akronimie SUPER-1 – badanie o akronimie SUPER-2.

Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych dotyczących zastosowania duoterapii – syldenafil + iloprost w analizowanym wskazaniu (brak jakichkolwiek badań klinicznych).

Ponadto, nie odnaleziono również badań klinicznych randomizowanych lub o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, które oceniały zastosowanie bozentanu, iloprostu czy treprostynilu w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. W trakcie wyszukiwania zidentyfikowano jednak badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania bozentanu (badanie bez grupy kontrolnej, opisy przypadków) oraz iloprostu (opis przypadku) w II rzucie leczenia, które zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

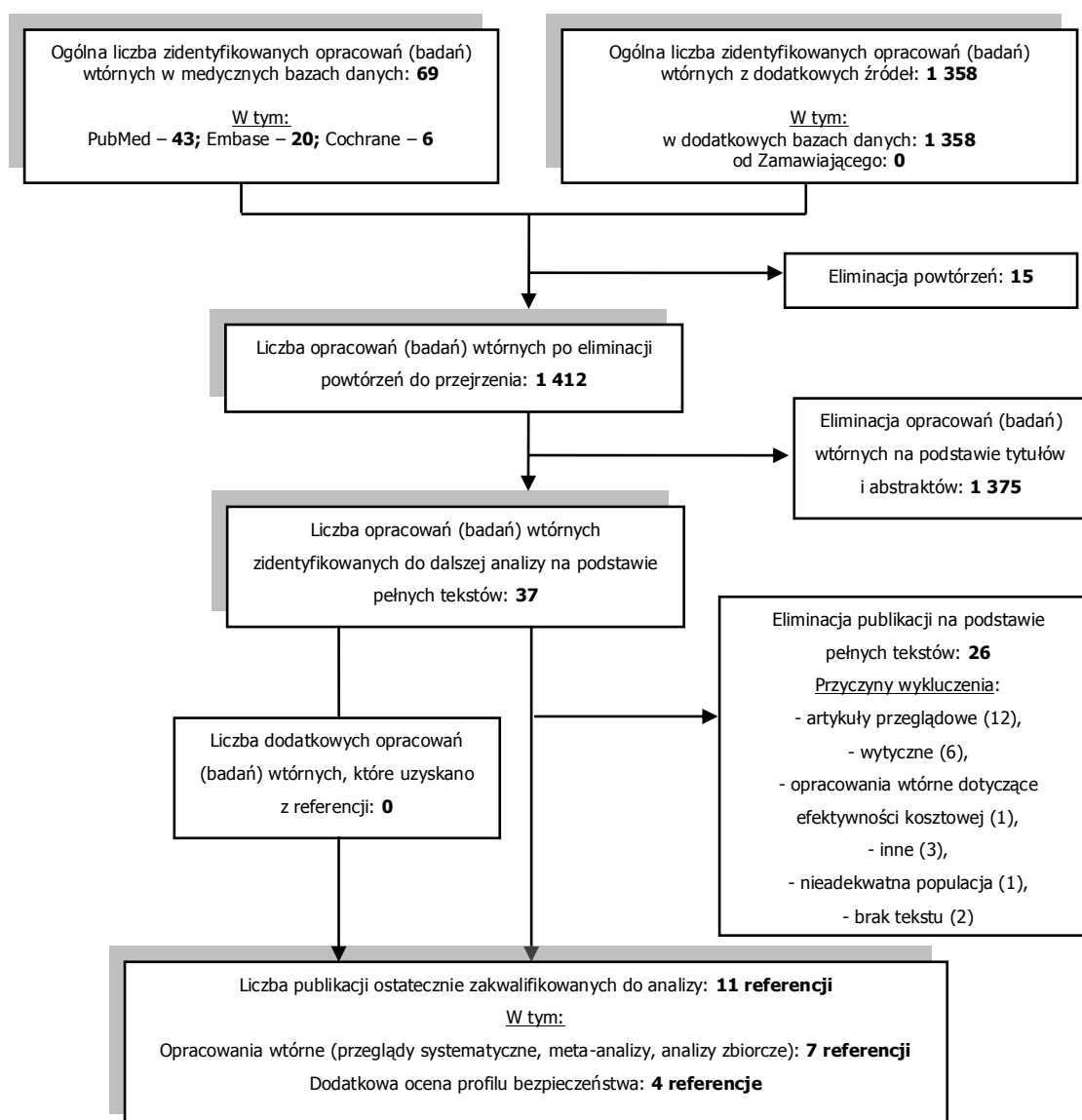
Z uwagi na małą liczbę dostępnych doniesień naukowych dotyczących II rzutu terapii tętniczego nadciśnienia płucnego zdecydowano, że w ramach niniejszego opracowania przeprowadzone porównanie tadalafilu z wybranymi komparatorami w I rzucie leczenia. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące zastosowania bozentanu z placebo, 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające

zastosowanie iloprostu z placebo oraz 2 badania kliniczne dotyczące zastosowania treprostynilu względem placebo (2 badania) w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. Badania te zostaną wykorzystane jako badania potencjalnie przydatne do porównania pośredniego tadalafilu z wybranymi komparatorami.

15.1.4. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

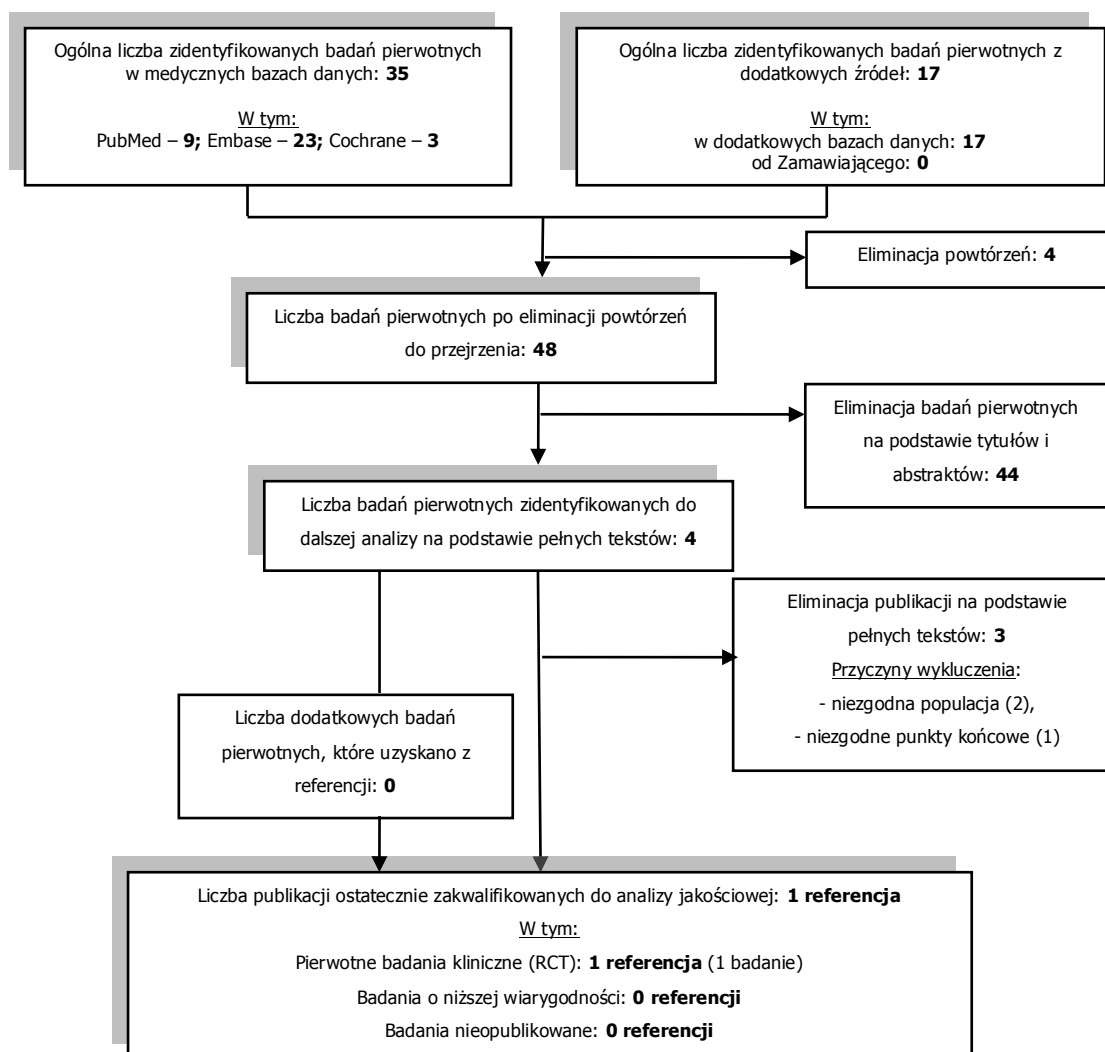
W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych.

Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ badań klinicznych).



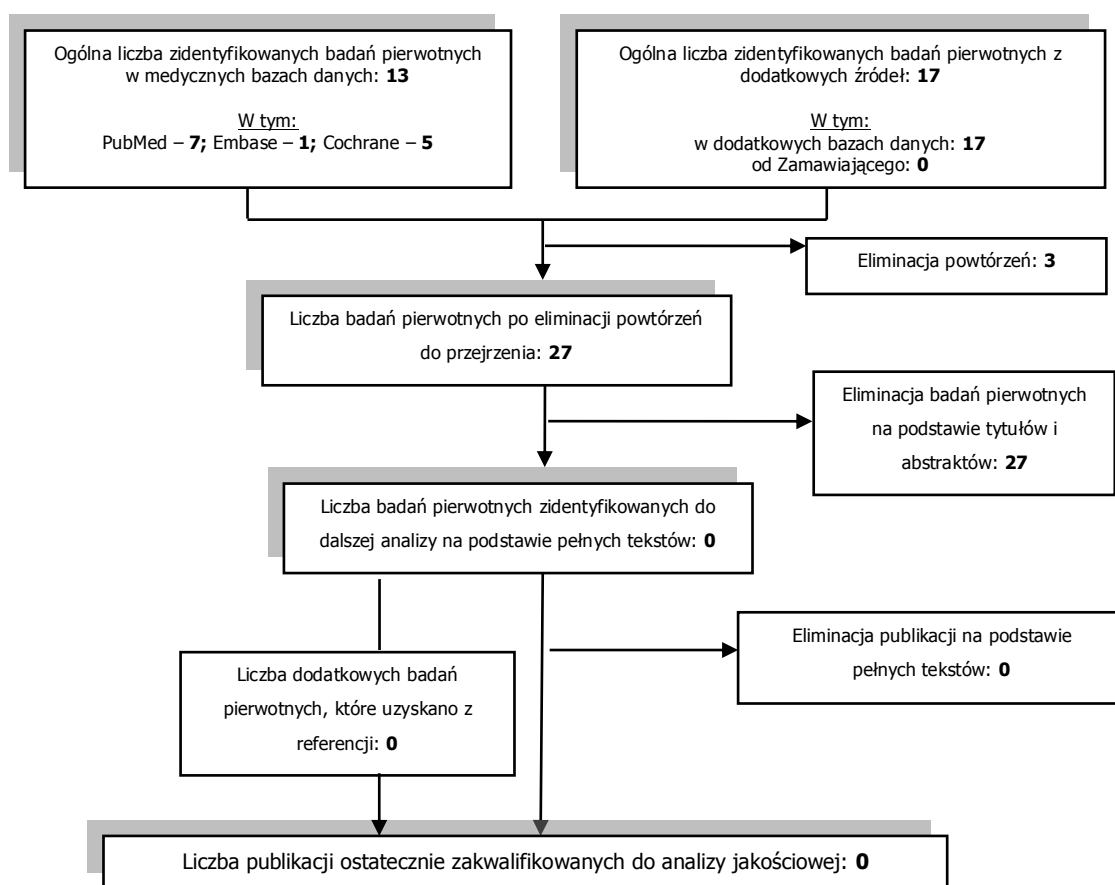
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono siedem opracowań (badań) wtórnych o charakterze meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56]. Ponadto zidentyfikowano również 4 opracowania włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [46], [47], [48], [49]. Warto podkreślić, że referencja [50] została omówiona również w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa tadalafilu.



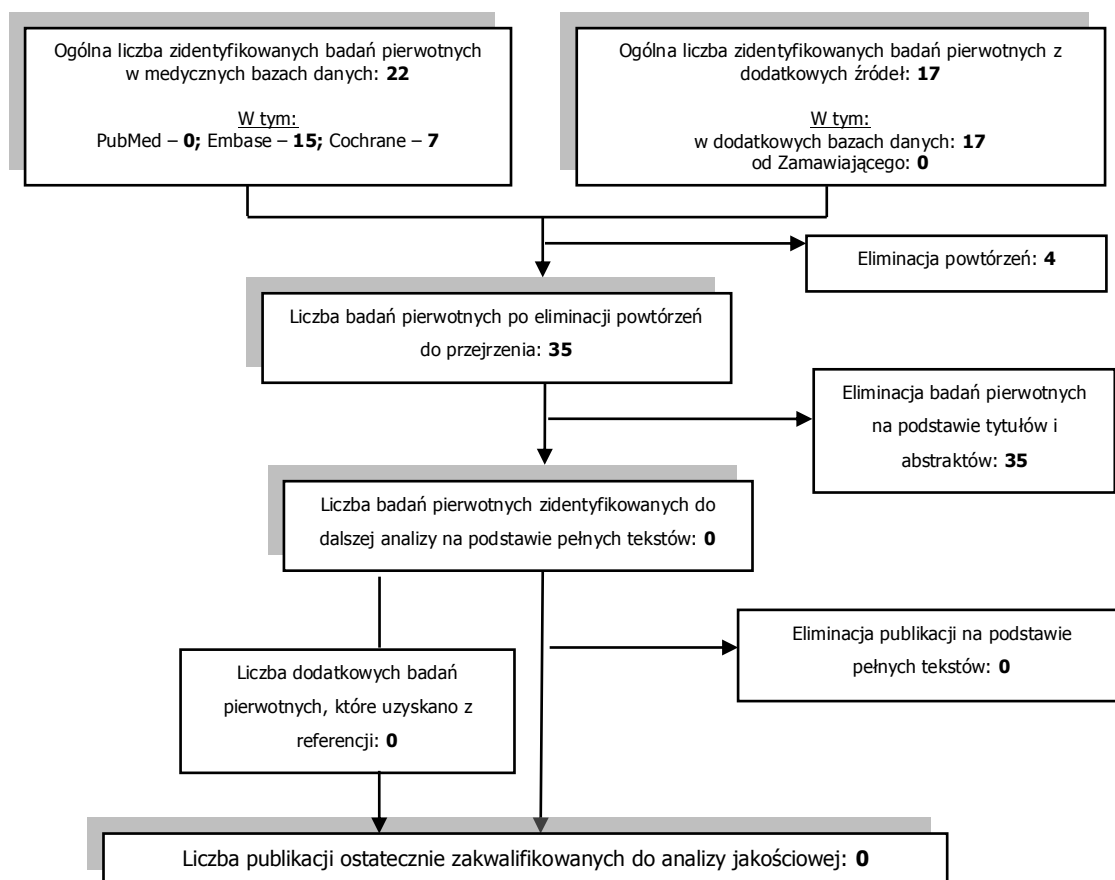
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu w porównaniu z syldenafilem stosowanych w ramach leczenia I rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej – porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono jedno badanie kliniczne, w którym oceniano krótkotrwały wpływ podawania różnych dawek m.in. tadalafilu lub syldenafilu na zmiany parametrów hemodynamicznych u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym [1]. Ponieważ nie odnaleziono żadnych badań klinicznych o wyższym stopniu wiarygodności dowodów (w badaniu [1], oceniano zastępcze punkty końcowe, co uniemożliwia wnioskowanie odnośnie efektów klinicznych tadalafilu w bezpośrednim porównaniu z syldenafilem), zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego analizowanych opcji terapeutycznych poprzez wspólny komparator.



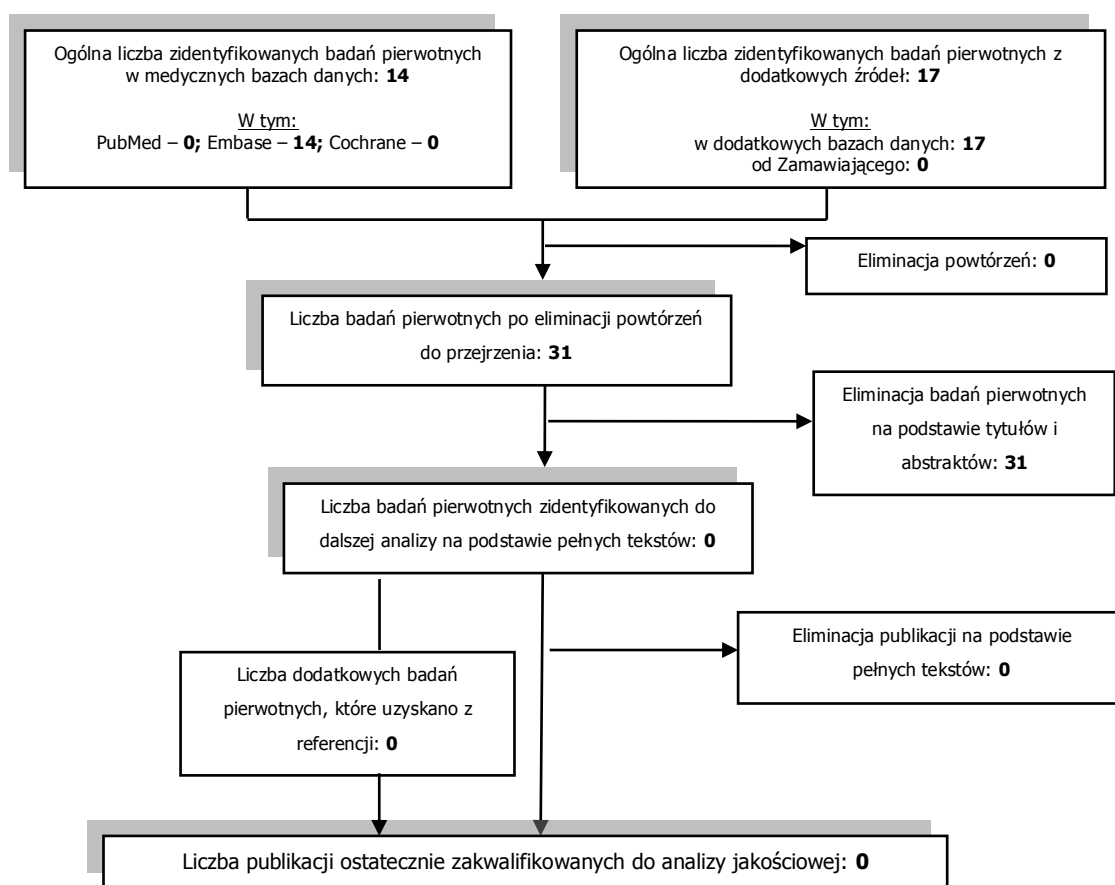
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu w porównaniu z bozentanem stosowanych w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania tadalafilu względem bozentanu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (II rzut leczenia). Nie zidentyfikowano również badań bezpośrednio porównujących obie substancje w I rzucie leczenia.



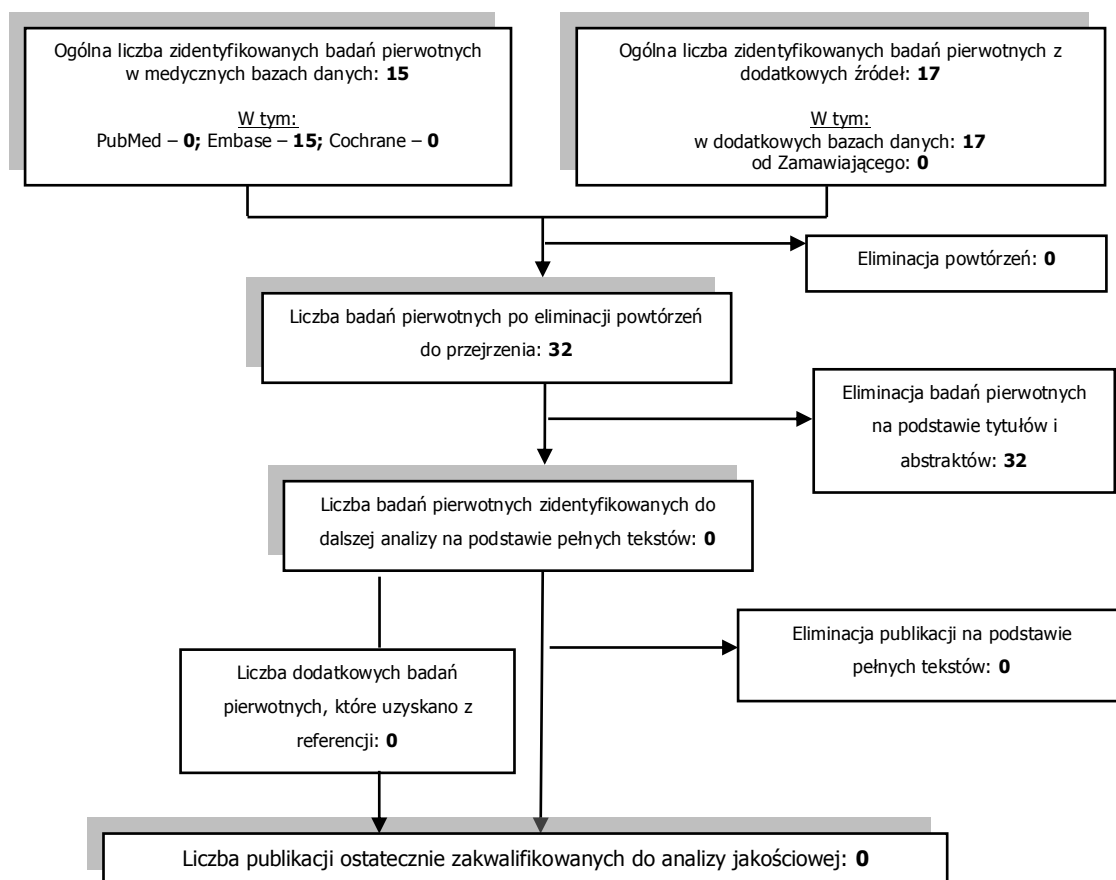
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) talafilu w porównaniu z iloprostem stosowanych w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania talafilu względem iloprostu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (II rzut leczenia). Nie zidentyfikowano również badań bezpośrednio porównujących obie substancje w I rzucie leczenia.



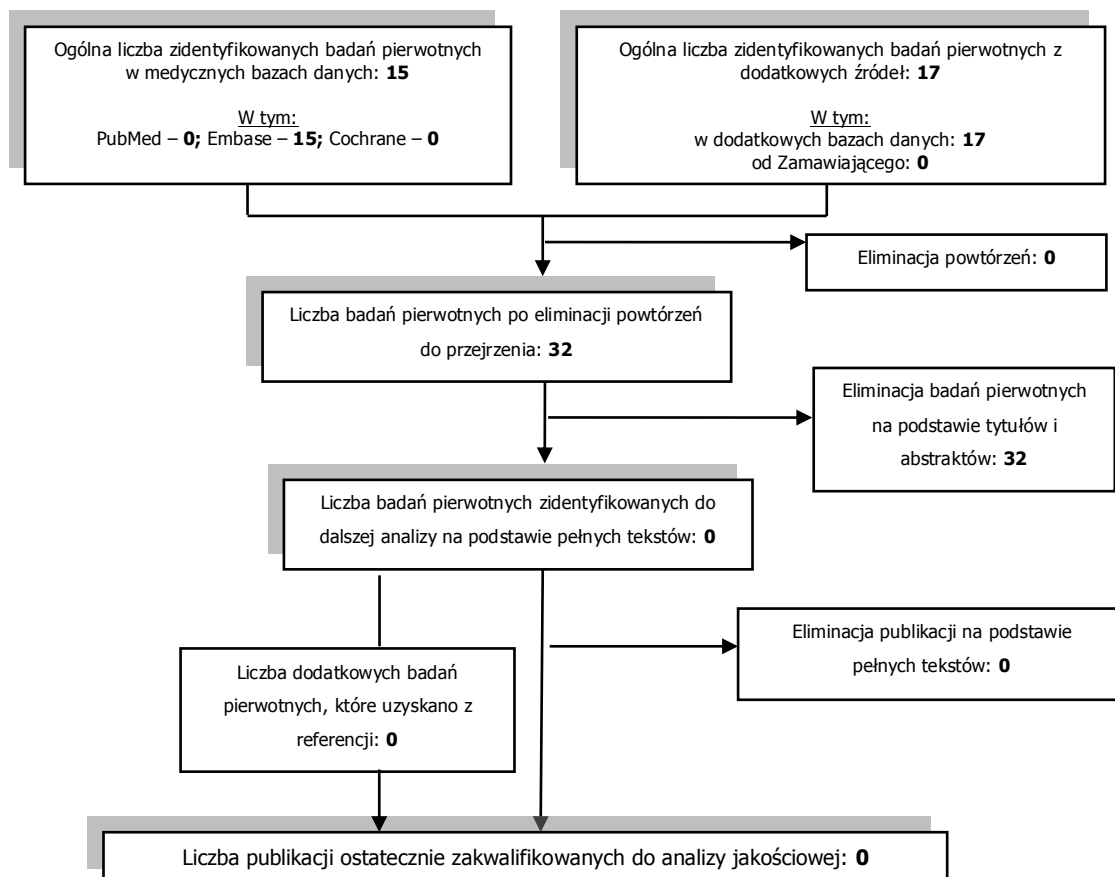
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu w porównaniu z treprostynilem stosowanych w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania tadalafilu względem treprostynilu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (II rzut leczenia). Nie zidentyfikowano również badań bezpośrednio porównujących obie substancje w I rzucie leczenia.



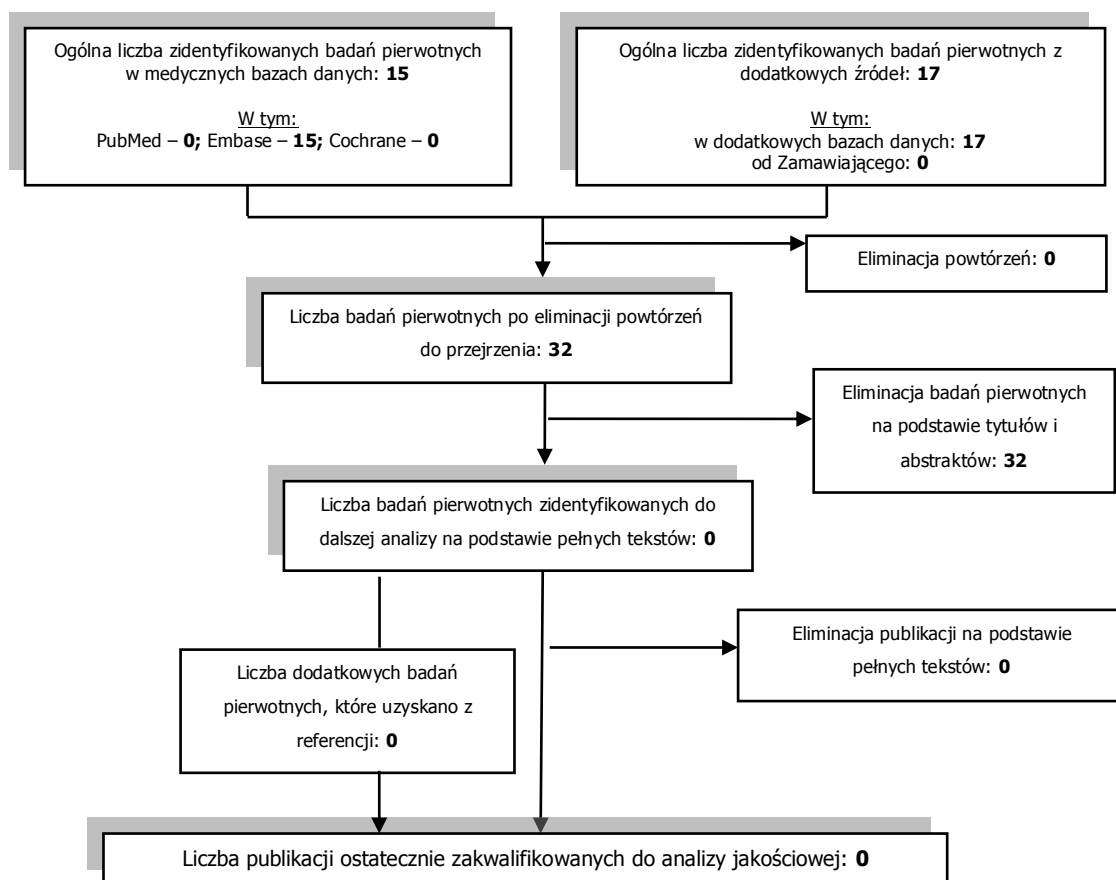
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprestem w porównaniu do syldenafilu z iloprestem stosowanych w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania duoterapii tadalafil + iloprost względem duoterapii syldenafil + iloprost w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (II rzut leczenia). Nie zidentyfikowano również badań bezpośrednio porównujących obie duoterapie w I rzucie leczenia.



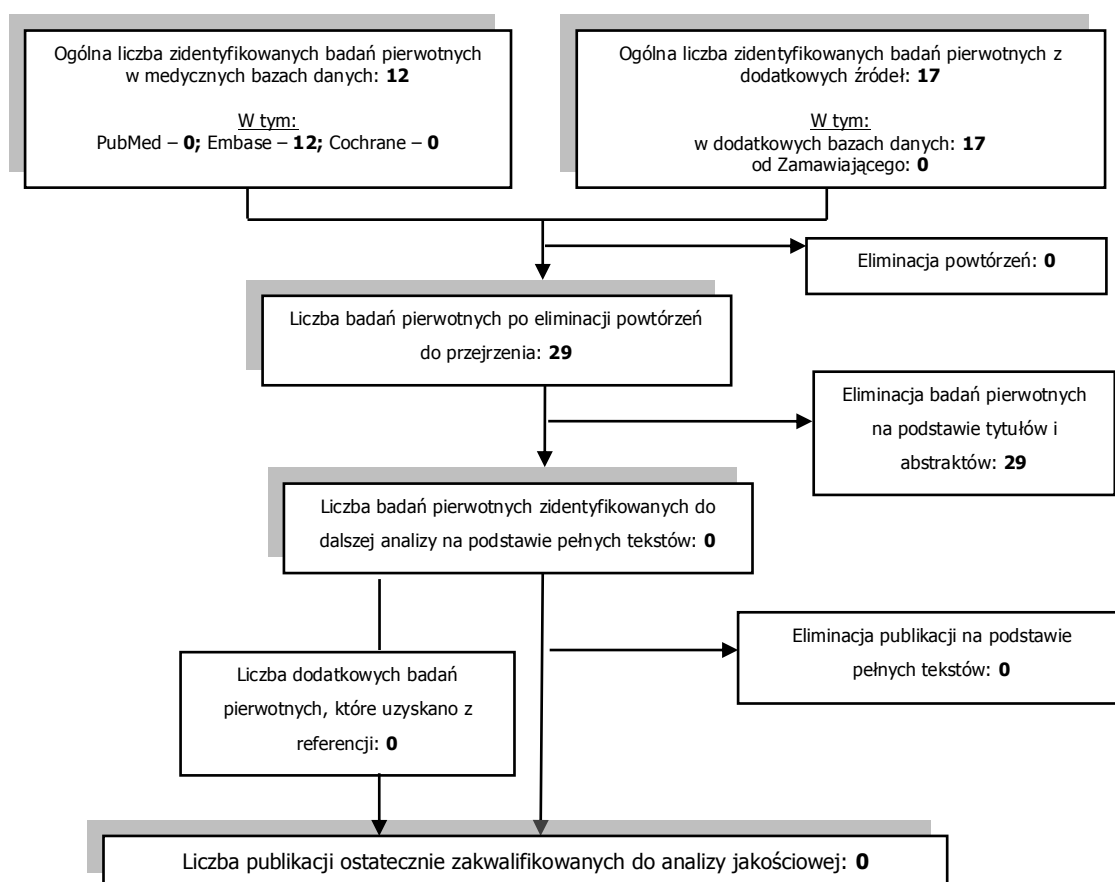
Schemat 7. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem w porównaniu do bozentanu stosowanych w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania duoterapii tadalafil + iloprost względem bozentanu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (II rzut leczenia). Nie zidentyfikowano również badań bezpośrednio porównujących analizowane substancje w I rzucie leczenia.



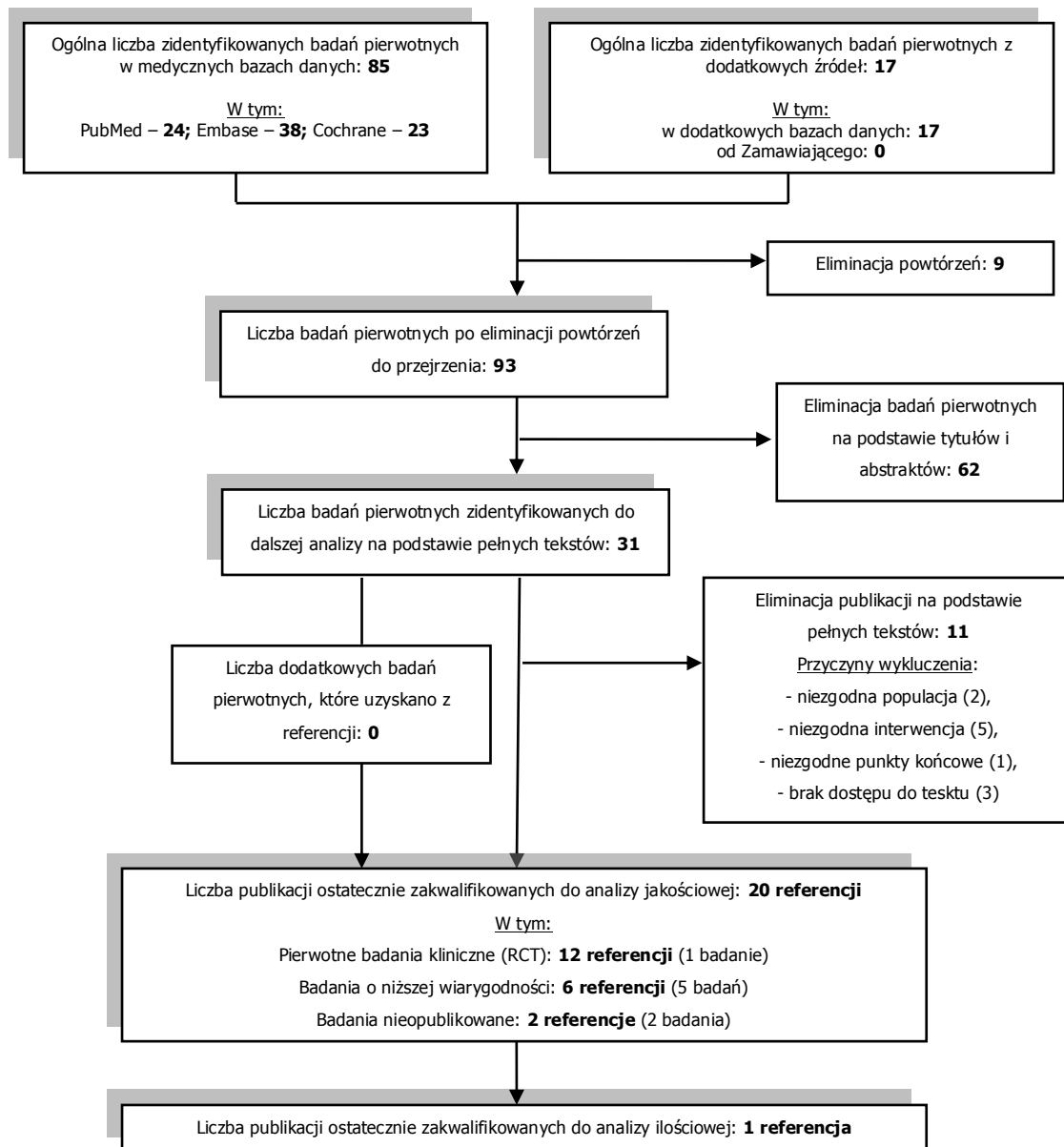
Schemat 8. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem w porównaniu do iloprostu stosowanych w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania duoterapii tadalafil + iloprost względem iloprostu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (II rzut leczenia). Nie zidentyfikowano również badań bezpośrednio porównujących analizowane substancje w I rzucie leczenia.



Schemat 9. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprestem w porównaniu do treprostynilu stosowanych w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie bezpośrednie.

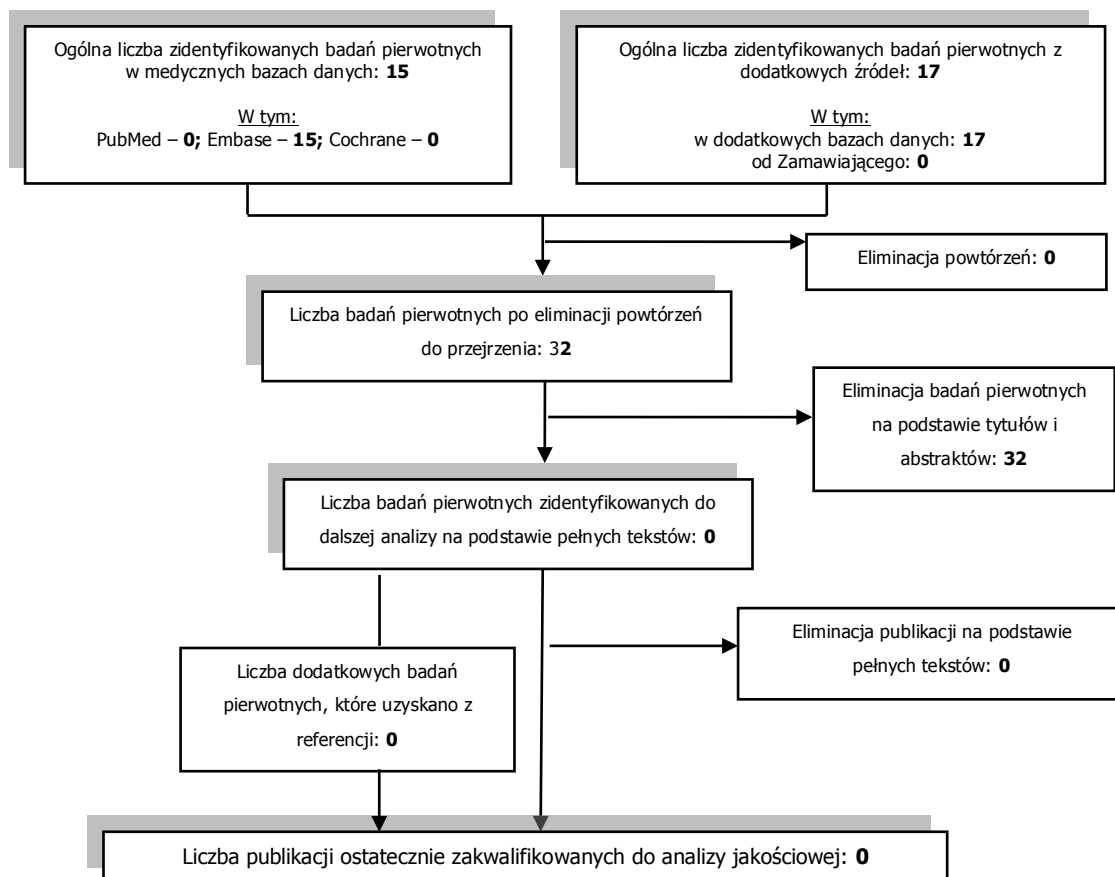
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania duoterapii tadalafil + iloprost względem treprostynilu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (II rzut leczenia). Nie zidentyfikowano również badań bezpośrednio porównujących analizowane substancje w I rzucie leczenia.



Schemat 10. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu stosowanego w ramach leczenia I lub II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie pośrednie.

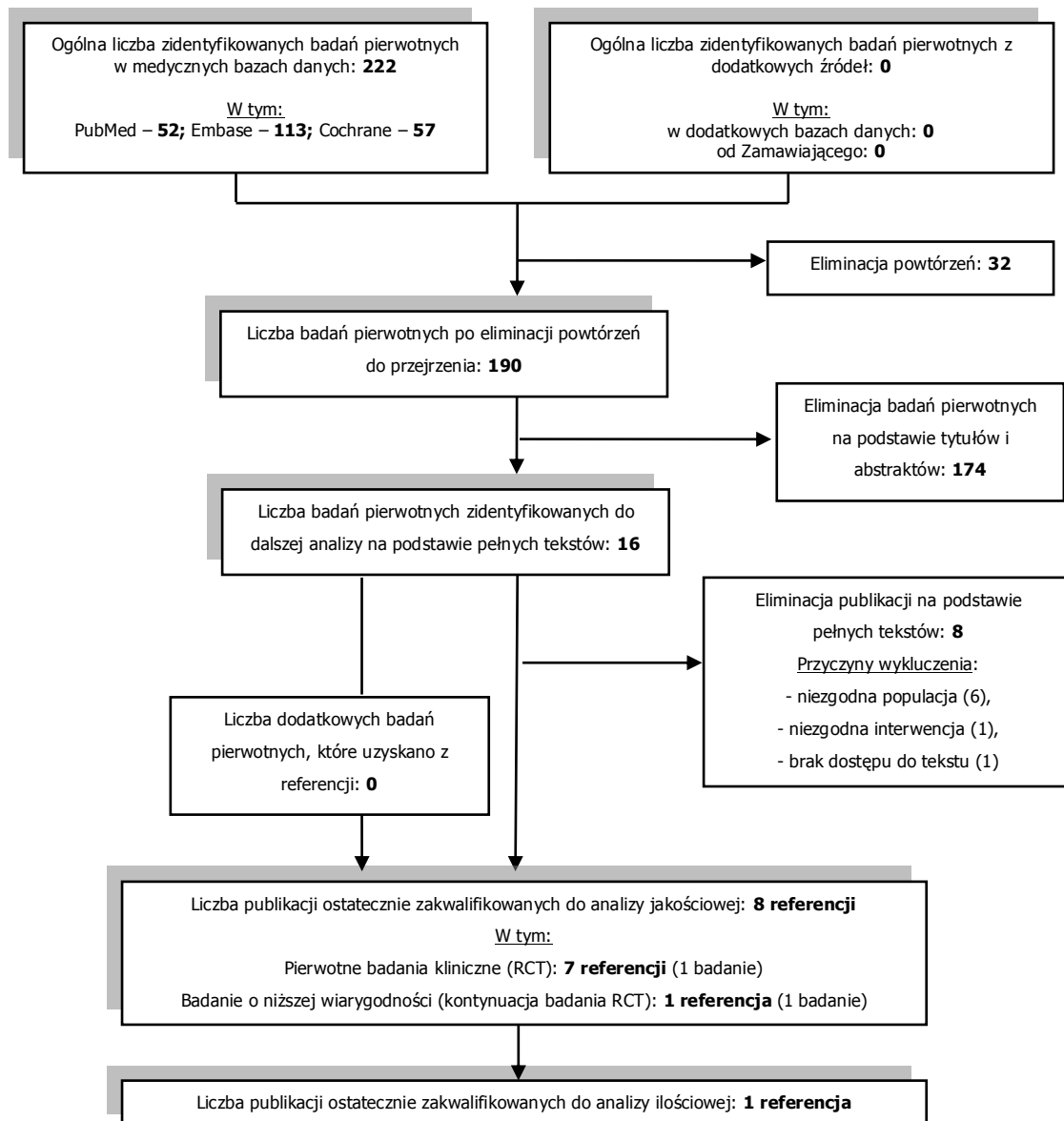
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie PHIRST-1 (opisane w 12 publikacjach), bezpośrednio porównujące tadalafil z placebo w analizowanym wskazaniu w ramach terapii I rzutu: [2]-[13]. Ponadto zidentyfikowano: kontynuację randomizowanego badania o akronimie PHIRST-1 – badanie o akronimie PHIRST-2 opisane w referencjach [2], [33]-[34]; 4 badania o niższej wiarygodności (1 otwarte, nierandomizowane badanie

kliniczne [36], 3 opisy przypadków [37], [38], [39]) oraz 2 badania nieopublikowane [44], [45]. Nie zidentyfikowano badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu w leczeniu II rzutu.



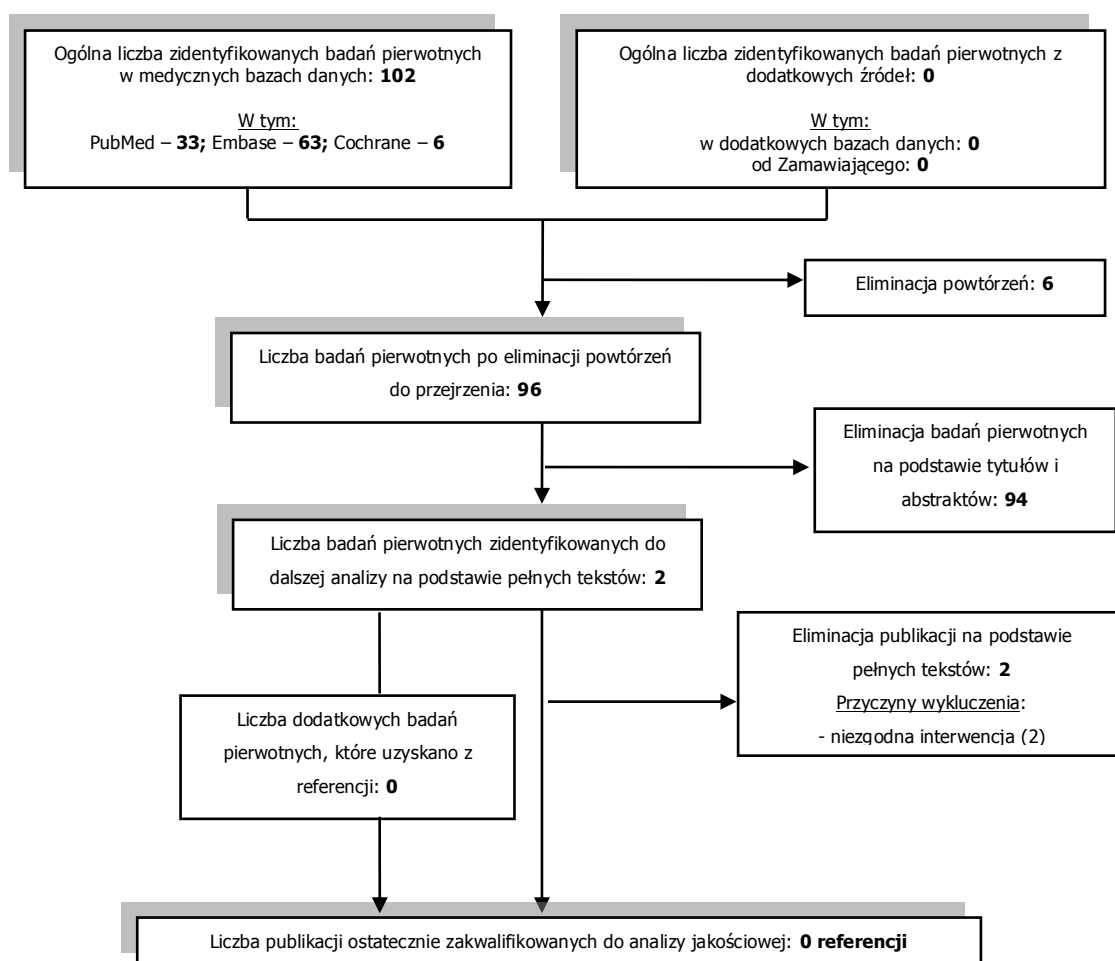
Schemat 11. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych dotyczących zastosowania duoterapii tadalafil + iloprost w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (II rzut leczenia). Nie zidentyfikowano również innych badań oceniających analizowaną duoterapię.



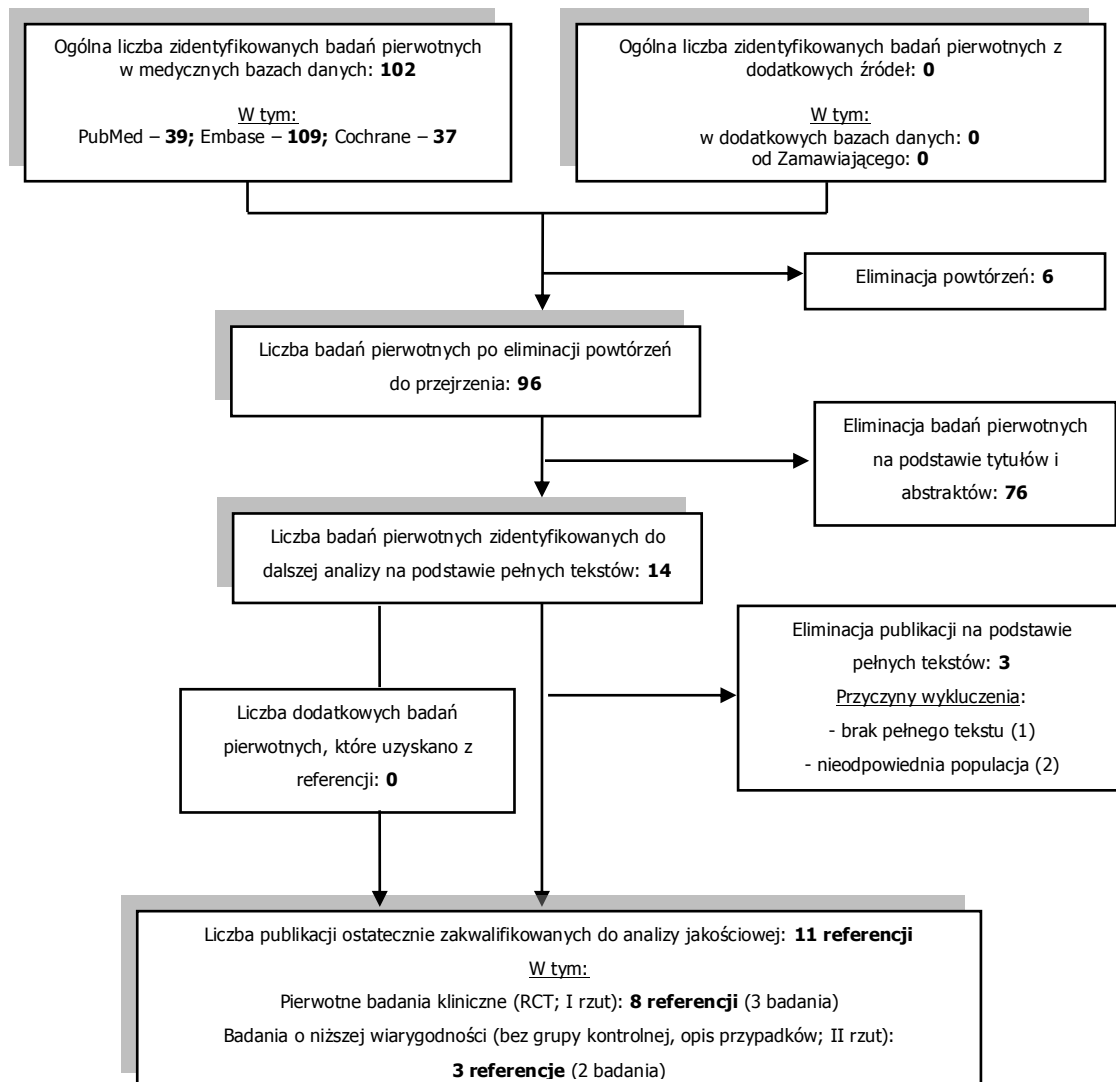
Schemat 12. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) syldenafilu stosowanego w ramach leczenia I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono jedno, randomizowane badanie kliniczne o akronimie SUPER-1 (opisane w 7 publikacjach), bezpośrednio porównujące syldenafil z placebo w ramach terapii I rzutu w analizowanym wskazaniu: [14]-[20]. Ponadto, zidentyfikowano i uwzględniono w ramach niniejszej analizy kontynuację randomizowanego badania klinicznego o akronimie SUPER-1 – badanie SUPER-2 opisane w referencji [35].



Schemat 13. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) sydenafilu w skojarzeniu z iloprostem w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie pośrednie.

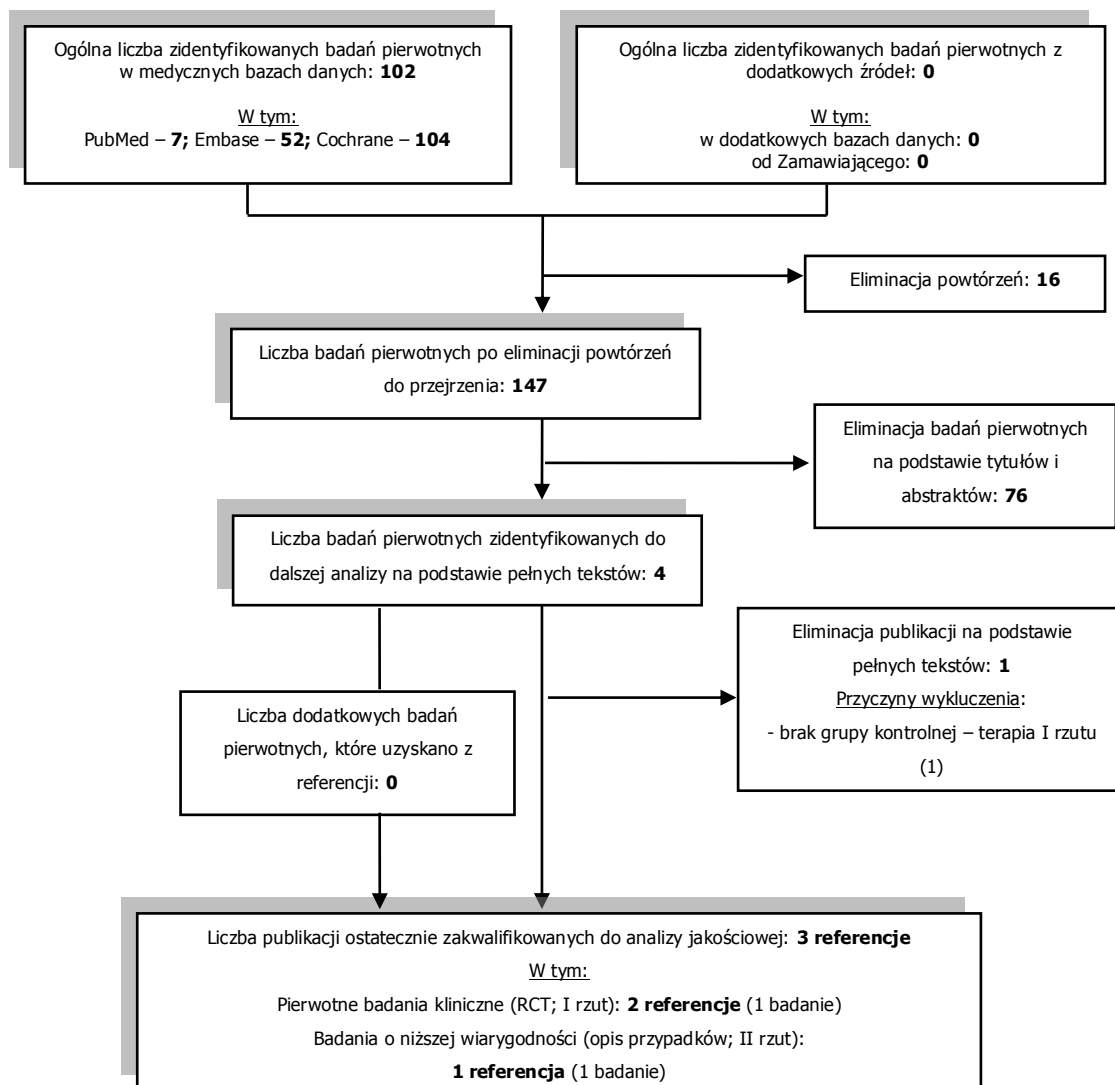
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych dotyczących zastosowania duoterapii sydenafil + iloprost w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (II rzut leczenia). Nie zidentyfikowano również innych badań oceniających analizowaną duoterapię.



Schemat 14. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) bozentanu w ramach leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych z grupą kontrolną dotyczących zastosowania bozentanu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (II rzut leczenia). Zidentyfikowano natomiast 2 badania (opisane w 3 referencjach) o niższej wiarygodności, w których oceniano efektywność kliniczną bozentanu w analizowanym wskazaniu w II rzucie leczenia [40]-[41] (badanie bez grupy kontrolnej), [42] opis przypadków. Ponadto, zidentyfikowano również randomizowane badania kliniczne porównujące zastosowanie

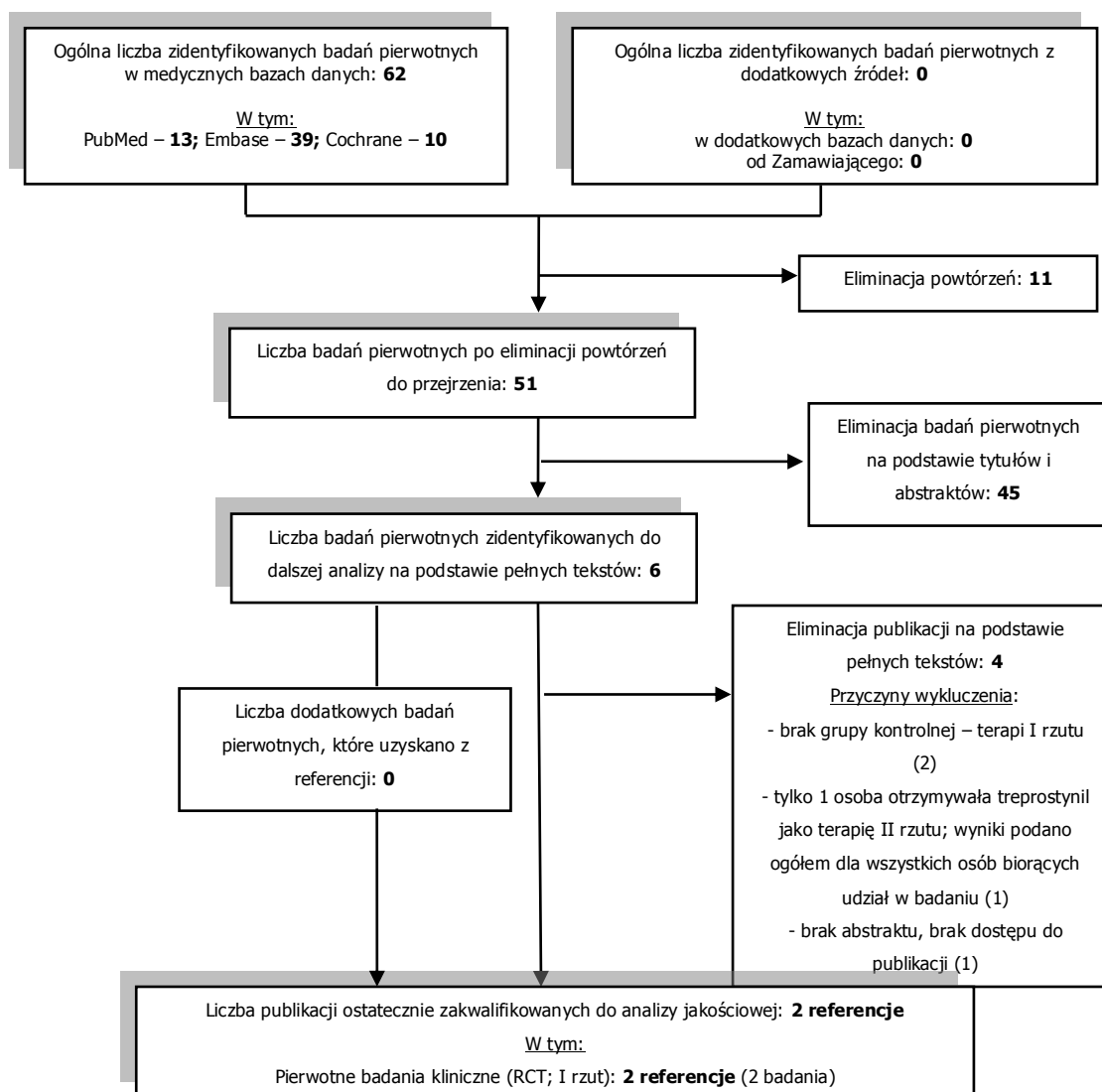
bozentanu z placebo w I rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, które włączono do analizy klinicznej [21], [22]-[23], [24]-[28].



Schemat 15. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) iloprostu w ramach leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych z grupą kontrolną dotyczących zastosowania iloprostu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (II rzut leczenia). Zidentyfikowano natomiast 1 badanie o niższej wiarygodności, w którym oceniano efektywność kliniczną iloprostu w analizowanym wskazaniu w II rzucie leczenia [43] (opis

przypadków). Ponadto, zidentyfikowano również randomizowane badanie kliniczne porównujące zastosowanie iloprostu z placebo w I rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, które włączono do analizy klinicznej [29]-[30].



Schemat 16. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) treprostinilu w ramach leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych – porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych z grupą kontrolną oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania iloprostu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu

poprawy zdolności wysiłkowej (II rzut leczenia). Zidentyfikowano natomiast randomizowane badania kliniczne porównujące zastosowanie treprostynilu z placebo w I rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, które włączono do analizy klinicznej [31], [32].

15.2. Tabelaiczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej

W analizie klinicznej uwzględniono publikacje dotyczące zastosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów sklasyfikowanych do III klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (w leczeniu I lub II rzutu) w celu poprawy zdolności wysiłkowej w populacji dorosłych pacjentów.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji, w których tadalafil oraz wybrane komparatory:

- stosowano w terapii innych rodzajów nadciśnienia płucnego niż tętnicze nadciśnienie płucne (innych niż należących do 1. klasy według klasyfikacji klinicznej nadciśnienia płucnego),
- stosowano w populacji dzieci,
- stosowano u zdrowych ochotników,
- stosowano w terapii innych schorzeń,
- testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych,
- komparatory uwzględnione w analizie podawano w sposób inny niż w postaci inhalacji z nebulizatora w przypadku iloprostu lub w postaci ciągłej infuzji podskórnej w przypadku treprostynilu,
- komparatory uwzględnione w analizie podawano jako terapie wspomagające (tzw. add-on) w leczeniu z innymi preparatami stosowanymi w tętnicznym nadciśnieniu płucnym lub stosowano w leczeniu skojarzonym (w przypadku bozentanu, iloprostu, treprostynilu),
- stosowano w ramach tzw. przejścia z leczenia jednym preparatem na leczenie drugim preparatem, które nie następowało np. w związku z progresją choroby – czyli nie można uznać je za leczenie II rzutu (lecznie pierwszym preparatem były stopniowo wycofywane i jednocześnie wprowadzano drugi preparat, stopniowo zwiększając jego dawki by ostatecznie leczyć już tylko drugim preparatem).

Spośród opracowań (badań) wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, przeglądu systematycznego czy raportu HTA.

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

Tabela 42. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania tadalafilu (Addcirca®) oraz sylденаfilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA wg klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Niezgodna interwencja lub jednoczesne stosowanie innych technologii	[62] Bendayan et al. 2008; [60] Palmineri et al. 2004; [61] Tay et al. 2008; [77] Faruqi 2010; [80] Galie 2010; [95] Shim 2006; [100] Simmoneau 2008; [101] Simmoneau 2010;
Brak grupy kontrolnej (leczenie I rzutu)	[112] Ghofrani H.A. et al., 2002, [113] Ghofrani H.A. et al., 2003, [114] Denton C.P. et al., 2008; [115] Olschewski H. et al., 2010,
Nieadekwatna populacja (np. dzieci lub inny rodzaj tętniczego nadciśnienia płucnego)	[71] Barst 2012; [72] Bremer 2007; [75] Chen 2008; [90] Takatsuki 2012; [91] Tamura 2011; [96] Singh 2006; [97] Suntharalingam 2008; [104] Lewis 2007; [105] Namachivayam 2006; [107] Soliz 2009; [108] Zisman 2010; [116] Barst R.J. et al., 2010
Punkty końcowe niezgodne z tymi analizowanymi w ramach opracowania	[94] Sastry 2004; [103] Guazzi 2011;
Artykuły przeglądowe	[59] Montani 2009; [65] Klinger 2011; [67] Abman 2011; [73] Buckley 2010; [74] Channick 2010; [83] Hachulla 2010; [84] Houtchens 2011; [85] Ivy 2012; [87] Lourenço 2012; [89] Sitbon 2011; [93] Voswinckel 2009; [98] Azzouni 2011;
Wytyczne	[63] Abraham 2010; [64] Archer 2006; [66] Olin 2004; [70] Barst 2009; [82] Ghofrani 2011; [88] McLaughlin 2009;
Opracowania wtórne dotyczące efektywności kosztowej	[92] Vega-Coca 2011;
Brak dostępu do pełnego tekstu	[57] Bai Y et al. 2012; [58] Rosenzweig EB et al. 2011; [76] Visperas 2011; [81] Galie 2011; [99] White R.J. et al. 2008; [106] Singh 2005; [109] Zisman 2010a; [110] Waxman 2011a; [111] Waxman 2011; [86] Johnson 2011; [102] Bharani 2003; [117] Simonneau G. et al. 2008
Inne (listy do redakcji, rejestry)	[68] Ashworth 2012; [69] Badesch 2010; [79] Frumkin 2012.
Badania odonlezione do celów oceny efektów klinicznych komparatorów – w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego	Badania dotyczące treprostynilu: [78] Tapson VF. Et al. 2006 (tylko 1 pacjent włączony do badania otrzymywał wcześniej terapii bozentanem; wyniki podano ogólnie dla wszystkich pacjentów włączonych do badania)

15.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych

15.3.1. Analizowana technologia wnioskowana – tadalafil (Adcirca®)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcirca® (tadalafil) firmy Eli Lilly [46].

Grupa farmakoterapeutyczna: G – Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe, G04 - Leki stosowane w urologii, BE – Leki stosowane w zaburzeniach wzrodu.

kod ATC: **G04BE08.**

Mechanizm działania:

Tadalafil jest silnym, selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5, enzymu uczestniczącego w rozkładzie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Tętnicze nadciśnienie płucne wiąże się z zaburzeniem uwalniania tlenu azotu ze śródbłonka naczyń krwionośnych i w konsekwencji zmniejszenie stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń płucnych. PDE5 jest dominującym typem fosfodiesterazy obecnym w naczyniach krwionośnych płuc. Zahamowanie aktywności PDE5 przez tadalafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP, w wyniku czego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych rozluźniają się i następuje rozszerzenie naczyń krwionośnych płuc.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana (tabletka).

Pomarańczowe tabletki w kształcie migdała, z oznaczeniem „4467” na jednej ze stron.

Wskazania do stosowania:

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego klasy II i III według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej u dorosłych:

- leczenie idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego,
- leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z kolagenowym schorzeniem naczyń.

Dawkowanie i sposób podawania:

Zalecana dawka produktu leczniczego Adcirca® wynosi 40 mg (2 x 20 mg) przyjmowane doustnie raz na dobę niezależnie od posiłku.

Mężczyźni w wieku podeszłym: ta grupa pacjentów nie wymaga specjalnych zmian dawkowania leku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: w przypadku łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek zaleca się stosowanie leku w dawce początkowej nieprzekraczającej 20 mg podawanych raz w ciągu doby. Dawka ta jednak może zostać zwiększona do 40 mg/dobę. Zmiana dawki uzależniona jest od skuteczności leku oraz tolerancji pacjenta na zastosowaną terapię. W grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Adcirca®.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: w grupie pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią marskości wątroby (klasa A i B według klasyfikacji Child Pugh'a) zaleca się rozpoczęcie terapii od pojedynczej dawki 10 mg/dobę, a następnie dawkę można zwiększyć do 20 mg/dobę. Należy zaznaczyć, iż doświadczenia kliniczne w tej grupie pacjentów są ograniczone, dlatego lekarz przepisujący lek powinien bardzo dokładnie ocenić stosunek korzyści do ewentualnego ryzyka wynikających z zastosowania terapii tadalafillem. W grupie pacjentów z ciężką marskością wątroby (klasa C według klasyfikacji Child Pugh'a) nie zaleca się stosowania tadalafilu ze względu na brak badań klinicznych oceniających skuteczność i profil bezpieczeństwa leku w tejże populacji chorych.

Dzieci i młodzież: brak danych dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w populacji pacjentów poniżej 18 roku życia.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni,
- ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mm Hg),
- jednoczesne stosowanie organicznych azotanów w jakiegokolwiek postaci,
- utrata wzroku w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5.

Działania niepożądane:

Działania niepożądane związane z podaniem produktu leczniczego Adcirca® zostały szczegółowo omówione w rozdziale 8. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa niniejszego opracowania poświęconym dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Holandia

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/08/476/005-006

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 październik 2008 r.

15.3.2. Interwencje alternatywne – komparatory

Sildenafil (Revatio®)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Revatio® firmy Pfizer Limited [118].

Grupa farmakoterapeutyczna: G – Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe, G04 - Leki stosowane w urologii, BE – Leki stosowane w zaburzeniach wzroku

kod ATC: **G04BE03**

Mechanizm działania:

Sildenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny fosfodiesterazy typu 5, enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten, występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Sildenafil zwiększa stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych co powoduje ich rozkurcz. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, dwuwypukłe, powlekane tabletki oznaczone „PFIZER” z jednej i „RVT 20” z drugiej strony.

Wskazania do stosowania:

Leczenie pacjentów z nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa II i III, lek stosuje się w celu poprawy zdolności wysiłkowej:

- leczenie pierwotnych postaci nadciśnienia płucnego,
- leczenie wtórnych postaci nadciśnienia płucnego związanych z chorobami tkanki łącznej.

Dawkowanie i sposób podawania:

Zalecana dawka produktu leczniczego Revatio® wynosi 20 mg trzy razy na dobę. Tabletki powinny być przyjmowane co 6-8 godzin wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego. W przypadku, gdy pacjent zapomni przyjąć lek, powinien zrobić to jak najszybciej i następnie kontynuować normalne dawkowanie; nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej.

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek lub łagodną bądź umiarkowaną niewydolnością wątroby; w przypadku złej tolerancji leku należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę wyłącznie po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- jednoczesne stosowanie leków będących źródłem tlenu azotu (takimi jak azotan amylu) czy azotanów,
- jednoczesne stosowanie leków będących inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, ritonawir),
- utrata wzroku w jednym oku w wyniku nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5.

Bezpieczeństwo stosowania syldenafilu nie było badane w następujących podgrupach pacjentów i z tego względu stosowanie syldenafilu u tych pacjentów jest przeciwwskazane: pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby, pacjenci po ostatnio przeżytym udarze mózgu, zawale mięśnia sercowego oraz ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg).

Działania niepożądane:

W głównym kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym stosowania produktu Revatio® u pacjentów z nadciśnieniem płucnym, 207 pacjentów otrzymywało produkt Revatio® w dawkach od 20 mg do 80 mg trzy razy na dobę, 70 pacjentom podawano placebo. Czas trwania badania wynosił 12 tygodni. 259 pacjentów, którzy ukończyli badanie główne wzięło udział w przedłużonym, długoterminowym badaniu. Badano maksymalne dawki do 80 mg podawane 3 razy na dobę (czterokrotnie więcej od zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę) (N=149 pacjentów leczonych przez co najmniej rok, 101 z nich przyjmowało dawkę 80 mg trzy razy na dobę). Ogólna częstość przerywania leczenia u pacjentów stosujących syldenafil w zalecanej dawce dobowej 20 mg trzy razy na dobę była niska (2,9%) i taka sama, jak w przypadku placebo (2,9%). Działania niepożądane, które wystąpiły u >1% pacjentów leczonych produktem Revatio® i były częstsze (różnica >1%) u pacjentów leczonych produktem Revatio® w badaniu głównym lub połączonych wynikach dla produktu Revatio® z obu badań kontrolowanych placebo u osób z nadciśnieniem płucnym z zastosowaniem dawek 20 mg, 40 mg lub 80 mg trzy razy na dobę, są wymienione w poniższej tabeli według klasy i częstości występowania (bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$) lub nieznanne (niemożliwe do oszacowania na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstość

występowania działania niepożądanego została przedstawiona w kolejności malejącego znaczenia. Doniesienia z badań porejstracyjnych zostały przedstawione czcionką pochyłą.

Tabela 43. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Revatio® (sildenafil) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [118].

Układ narządowy (klasyfikacja MedDRA)	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie tkanki podskórnej, grypa, zapalenie zatok niesklasyfikowane inaczej (ang. <i>not otherwise specified</i> - NOS)	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość niesklasyfikowana inaczej (NOS)	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zatrzymanie płynów	Często
Zaburzenia psychiczne	bezsenność, lęk	Często
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	Bardzo często
	migrena niesklasyfikowana inaczej NOS, drżenie, parestezje, uczucie palenia niesklasyfikowane inaczej (NOS), niedoczulica	Często
Zaburzenia oka	krwawienie do siatkówki, zaburzenia widzenia niesklasyfikowane inaczej (NOS), niewyraźne widzenie, światłowstręt, chromatopsja, widzenie na niebiesko, podrażnienie oka, przekrwienie oczu/czerwone oczy	Często
	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy	Często
	<i>nagła utrata słuchu*</i>	Częstość nieznaną
Zaburzenia naczyniowe	nagle zaczerwienienie twarzy	Bardzo często
	<i>niedociśnienie</i>	Częstość nieznaną
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	zapalenie oskrzeli niesklasyfikowane inaczej (NOS), krwawienie z nosa, katar niesklasyfikowany inaczej (NOS), kaszel, przekrwienie śluzówki nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, niestrawność	Bardzo często
	zapalenie żołądka niesklasyfikowane inaczej (NOS), zapalenie żołądka i jelit niesklasyfikowane inaczej, choroba refluksowa, żylaki odbytu, rozdęcie brzucha, suchość w ustach	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łyśnienie, rumień, nocne poty	Często
	<i>wysypka skórna</i>	Częstość nieznaną
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle kończyn	Bardzo często
	bóle mięśniowe, bóle pleców	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ginekomastia	Niezbyt często
	<i>priapizm, wydłużenie czasu erekcji</i>	Częstość nieznaną
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	Często

*Nagle osłabienie słuchu lub jego całkowita utrata były zgłaszane w niewielkiej liczbie przypadków w badaniach porejstracyjnych i klinicznych, w których stosowano inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5), w tym sildenafil.

Po wprowadzeniu produktu na rynek do zdarzeń/działań niepożądanych zgłaszanych z nieznaną częstością u pacjentów przyjmujących sildenafil w celu leczenia zaburzeń wzrodu u mężczyzn (ang. *male erectile dysfunction*, MED) należały zaburzenia oka: nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), zamknięcie naczyń siatkówki, ubytki pola widzenia.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Wielka Brytania

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/05/318/002

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 października 2005 r.

Data wydania przedłużenia pozwolenia: 28 października 2010 r.

Iloprost (Ventavis®)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Ventavis® firmy Bayer Schering Pharma AG [138].

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory agregacji płytek krwi z wyjątkiem heparyny,

kod ATC: **B01AC11.**

Mechanizm działania:

Iloprost, substancja czynna produktu leczniczego Ventavis®, jest syntetycznym analogiem prostacykliny. W badaniach *in vitro* zaobserwowano takie działania farmakologiczne leku, jak: hamowanie agregacji płytek krwi, przylegania płytek krwi i reakcji uwalniania, rozszerzenie tętniczek i żyłek, wzrost gęstości naczyń włosowatych i zmniejszenie podwyższonej przepuszczalności naczyń wywołanej przez mediatory, takie jak serotonina lub histamina w krążeniu w najmniejszych naczyniach, stymulacja endogennego potencjalnego działania fibrynolitycznego.

Działania farmakologiczne po podaniu w inhalacji produktu leczniczego Ventavis®: bezpośrednie rozszerzenie naczyń łożyska tętniczego płuc występuje z jednoczesną znaczną poprawą ciśnienia w tętnicach płucnych, zmniejszeniem płucnego oporu naczyniowego, zwiększeniem rzutu serca oraz poprawą saturacji mieszanej krwi żyłnej.

Postać farmakologiczna:

Klarowny, bezbarwny roztwór do inhalacji z nebulizatora.

Wskazania do stosowania

W celu poprawy wydolności wysiłkowej i zmniejszenia objawów u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA.

Dawkowanie i sposób podawania:

Produkt leczniczy Ventavis[®] jest przeznaczony do inhalacji z nebulizatora. Zaleca się podawanie dawki 2,5 mikrograma lub 5,0 mikrogramów iloprostu (podawanego w inhalacji przez ustnik nebulizatora), rozpoczynając od podania mniejszej dawki 2,5 mikrograma w pierwszej inhalacji, a następnie w drugiej inhalacji podając 5,0 mikrogramów. W przypadku słabej tolerancji dawki 5,0 mikrogramów, dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma. Dawkę przeznaczoną na jedną inhalację, należy podawać 6 do 9 razy na dobę, zgodnie z indywidualnymi potrzebami i tolerancją pacjenta. Czas trwania terapii uzależniony jest od stanu klinicznego pacjenta, jak również oceny lekarza prowadzącego. Pogorszenie stanu podczas terapii iloprostem jest przesłanką do rozpoczęcia dożylnego leczenia prostacykliną.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża i laktacja,
- stany, w których wpływ produktu Ventavis[®] na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np. aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnętrzny),
- ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa,
- zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- niewyrównana niewydolność serca niekontrolowana przez lekarza,
- ciężkie zaburzenia rytmu serca; zaburzenia naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy,
- nadciśnienie płucne spowodowane chorobą zarostową żył,
- wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązane z nadciśnieniem płucnym.

Działania niepożądane:

Po podaniu iloprostu, poza miejscowymi działaniami niepożądanymi wynikającymi z jego podania za pomocą inhalacji, takimi jak nasilony kaszel, występują działania niepożądane związane z właściwościami farmakologicznymi prostacyklin. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi w trakcie badań klinicznych były: rozszerzenie naczyń (w tym niedociśnienie), ból głowy i nasilony kaszel. Działania niepożądane przedstawione poniżej określono na podstawie danych zebranych z badań klinicznych fazy II i III z udziałem 131 pacjentów przyjmujących lek. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Działania niepożądane, które były zgłaszane tylko w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu do obrotu i dla których na podstawie danych z badań klinicznych nie mogła być określona częstość występowania, są wymienione w

kolumnie „Częstość nieznana”. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 44. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Ventavis® (iloprost) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [138].

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	-
Zaburzenia naczyniowe	Rozszerzenie naczyń	Omdlenie Niedociśnienie	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Przypadki krwawień*	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej/ ból w klatce piersiowej Nasilony kaszel	Duszność Ból gardła i krtani i podrażnienie gardła	Skurcz oskrzeli / świszczący oddech
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Biegunka Wymioty Podrażnienie jamy ustnej i języka	Zaburzenia smaku
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból szczęki/ szczękocisk	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Wysypka	-

W populacji pacjentów, w której wysoki odsetek stanowiły osoby przyjmujące jednocześnie leki przeciwzakrzepowe, przypadki krwawień zgodnie z oczekiwaniami były bardzo częste. Częstość występowania omdleń może być związane z zaostrzeniem się choroby lub niedostateczną skutecznością produktu. Obrzęk obwodowy jest bardzo częstym objawem samej choroby, ale może również wystąpić w trakcie terapii. Wystąpienie obrzęku może być związane z zaostrzeniem przebiegu choroby lub niedostateczną skutecznością produktu leczniczego.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Bayer Schering Pharma AG, Niemcy.

Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/03/255/001, EU/1/03/255/002, EU/1/03/255/003, EU/1/03/255/004, EU/1/03/255/005, EU/1/03/255/006, EU/1/03/255/007, EU/1/03/255/008.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 września 2003 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 września 2008 r.

Bozentan (Tracleer®)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Tracleer® firmy Actelion Registration Ltd [162].

Produkt farmaceutyczny wg klasyfikacji ATC: **C02KX01**

Mechanizm działania

Bozentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny (ERA) z powinowactwem zarówno do receptorów typu A jak i B (ETA i ETB). Bozentan zmniejsza opór naczyniowy zarówno płucny, jak i ogólnoustrojowy, czego wynikiem jest zwiększenie pojemności minutowej serca, bez zwiększenia częstości akcji serca. Neurohormon endotelina-1 (ET-1) jest jednym z najsilniejszych znanych czynników naczyniokurczących i może także sprzyjać zwłóknieniu, rozrostowi komórek, przerostowi serca, przebudowie i wykazuje działanie prozapalne. Endotelina działa poprzez wiązanie z receptorami ETA i ETB, znajdującymi się w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń.

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane.

Wskazania do stosowania

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u pacjentów z III klasą czynnościową zaburzeń według klasyfikacji WHO:

- leczenie pierwotnego (idiopatycznego i dziedzicznego) tętniczego nadciśnienia płucnego,
- leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego powstałego w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych,
- leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przebiegającego z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” i zespołem Eisenmengera.

Wykazano również pewną poprawę u pacjentów z II klasą czynnościową tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO. Preparat Tracleer® jest również wskazany w ograniczaniu liczby nowych owrzodzeń na opuszkach palców u pacjentów z twardziną układową i obecnymi owrzodzeniami palców.

Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletki powlekane należy połknąć, popijając wodą. U pacjentów dorosłych, leczenie preparatem Tracleer® należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę. W przypadku pogorszenia stanu klinicznego (np. skrócenia dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego testu marszowego o co najmniej 10% w

porównaniu z pomiarem dokonany przed leczeniem) pomimo podawania preparatu Tracleer® przez co najmniej 8 tygodni (dawki docelowej przez co najmniej 4 tygodnie), należy rozważyć alternatywne sposoby leczenia. Jednakże niektórzy pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź po 8 tygodniach leczenia preparatem Tracleer®, mogą pozytywnie zareagować dopiero po dodatkowych 4 do 8 tygodniach leczenia. W przypadku wystąpienia późnego pogorszenia stanu klinicznego, pomimo leczenia preparatem Tracleer® (np. po kilku miesiącach leczenia), należy dokonać ponownej oceny leczenia. U niektórych pacjentów, którzy nie reagują na podawaną dwa razy na dobę dawkę 125 mg preparatu Tracleer®, może nieco ulec poprawie wydolność wysiłkowa, kiedy dawka zostaje zwiększona do 250 mg podawanych dwa razy na dobę. Należy ostrożnie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, mając na uwadze, że działanie toksyczne na wątrobę jest zależne od dawki

Dawkowanie w zaburzeniu czynności wątroby: U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (tj. klasa A w klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkt 5.2) nie ma konieczności dostosowania dawki. Produkt leczniczy Tracleer® jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dawkowanie w zaburzeniu czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów poddawanych hemodializie nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Dawkowanie u pacjentów w wieku podeszłym: U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh,
- wartości początkowe aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej i (lub) aminotransferazy alaninowej, większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy,
- jednoczesne stosowanie cyklosporyny A,
- ciąża,
- kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji.

Działania niepożądane

W 20 badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z różnych wskazań terapeutycznych, ogółem 2 486 pacjentów leczono bozentanem w dawkach dobowych w zakresie od 100 mg do 2000 mg, a 1 838 pacjentów otrzymywało placebo. Średni czas leczenia wynosił 45 tygodni. Najczęściej

zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leku (występującymi u co najmniej 1% pacjentów leczonych bozentanem i przy częstotliwości co najmniej 0,5% większej niż dla placebo) są ból głowy (11,5% vs 9,8%), obrzęk/zatrzymanie płynów (13,2% vs 10,9%), nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (10,9% vs 4,6%) i niedokrwistość/zmniejszenie stężenia hemoglobiny (9,9% vs 4,9%). Leczeniu bozentanem towarzyszyło zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i zmniejszenie stężenia hemoglobiny. Działania niepożądane zaobserwowane w 20 kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem bozentanu są uporządkowane zgodnie z częstością występowania, wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Zgłoszenia po wprowadzeniu preparatu do obrotu są oznaczone *kursywą*, a kategorie częstości opierają się na wskaźnikach zgłaszania zdarzeń niepożądanych dla bozentanu w 20 badaniach kontrolowanych placebo.

Tabela 45. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Tracleer® (bozentan) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [162].

Klasyfikacja układów i narządów	Niepożądane działanie	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Często
	Niedokrwistość lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny wymagające przetoczenia krwinek czerwonych	Nieznaną ¹
	Małopłytkowość	Niezbyt często
	Neutropenia, leukopenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (w tym zapalenie skóry, świąd i wysypka) ²	Często
	Anafilaksja i (lub) obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ³	Bardzo często
	Omdlenia ⁴	Często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca ⁴	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy	Często
	Niedociśnienie ⁴	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Choroba refluksowa przełyku, biegunka	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	Bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferaz związana z zapaleniem wątroby i (lub) żółtaczką	Niezbyt często
	Marskość wątroby, niewydolność wątroby	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk, zatrzymanie płynów w organizmie ⁵	Bardzo często

¹ Nie można określić częstości występowania na podstawie dostępnych danych. ² Reakcje nadwrażliwości zgłaszano u 9,9% pacjentów leczonych bozentanem i 9,1% pacjentów otrzymujących placebo. ³ Ból głowy wystąpił u 11,5% pacjentów przyjmujących bozentan i 9,8% pacjentów przyjmujących placebo. ⁴ Te typy reakcji można również powiązać z pierwotną chorobą. ⁵ Obrzęk lub zatrzymywanie płynów w organizmie wystąpił u 13,2% pacjentów przyjmujących bozentan i 10,9% pacjentów przyjmujących placebo.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki niewyjaśnionej marskości wątroby po dłuższym leczeniu preparatem Tracleer® pacjentów z wieloma współistniejącymi chorobami i leczeniem wieloma produktami leczniczymi. Zgłaszano również rzadkie przypadki niewydolności wątroby. Przypadki te potwierdzają znaczenie ścisłego przestrzegania miesięcznego harmonogramu monitorowania czynności wątroby w okresie leczenia preparatem Tracleer®.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Actelion Registration Ltd, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/02/220/001, EU/1/02/220/002, EU/1/02/220/003.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 maj 2002 roku.

Data wydania przedłużenia pozwolenia: 15 maj 2007 roku.

Treprostynil (Remodulin®)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie dokumentu *Prescribing Information* dotyczącego produktu leczniczego Remodulin® firmy United Therapeutics Corp [163].

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: **B01AC21**

Mechanizm działania

Treprostynil jest trójcyklicznym analogiem epoprostenolu o działaniu rozszerzającym naczynia tętnicze płucne i systemowe oraz hamującym agregację płytek krwi. Stabilność chemiczna treprostynilu umożliwia podawanie go w temperaturze pokojowej w roztworze fizjologicznym. Lek podawany jest dożylnie lub podskórnie.

Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia płucnego w celu poprawienia tolerancji wysiłkowej o objawów chorobowych u pacjentów znajdujących się w III klasie czynnościowej.

W Australii treprostynil został zarejestrowany jako lek sierocy do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III i IV klasie czynnościowej wg klasyfikacji NYHA, natomiast FDA dopuściła treprostynil do leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym zaliczonych do II, III i IV klasy czynnościowej według NYHA.

Postać farmaceutyczna

Roztwór do infuzji.

Dawkowanie i sposób podawania

Preparat podaje się w postaci ciągłej infuzji podskórnej za pomocą podskórnego cewnika z użyciem przenośnej pompy infuzyjnej. W przypadku wystąpienia miejscowych reakcji lub bólu w miejscu iniekcji stosuje się podawanie dożylne. Zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 ng/kg m.c./minutę. W przypadku, gdy dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana powinna zostać zmniejszona do 0,625 ng/kg m.c./minutę. Dawkę należy zwiększać w przyrostach 1,25 ng/kg m.c./minutę na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie 2,5 ng/kg m.c. /minutę na tydzień.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na lek,
- nadciśnienie płucne związane z chorobą zarostową żył,
- zastoinowa niewydolność serca,
- ciężka niewydolność wątroby (stopień C w skali Child-Pugh),
- czynna choroba wrzodowa, krwawienie śródczaszkowe, zranienia lub inne rodzaje krwawień,
- wrodzone lub nabyte wady zastawek serca z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym.

Działania niepożądane

Do najczęściej raportowanych (>3%) w badaniach klinicznych działa niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Remodulin® należą: reakcje skórne (rumień, wysypka, stwardnienie skóry) oraz ból w miejscu podawania infuzji podskórnych, bóle głowy, biegunka, nudności, bóle szczęki, nadmierne rozszerzenie naczyń krwionośnych, hipotensja, zawroty głowy, obrzęki oraz świąd. W badaniach klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne treprostynilu podawanego w postaci ciągłej infuzji podskórnej w porównaniu do placebo nie raportowano żadnych przypadków wystąpienia infekcji wynikających ze sposobu podawania leku. Obserwacje post-marketingowe wskazują na ryzyko (dokładnie nieoszacowane) wystąpienia: zapalenia zakrzepowego żył w związku z dożylnym podawaniem leku, trombocytopenii oraz bólów kostnych. Raportowano rzadkie przypadki wysypki o charakterze plamowatej lub grudkowatej, a także zapalenie tkanki łącznej.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie preparatu Remodulin® do obrotu w całej Unii Europejskiej: 26 kwiecień 2007 roku (nie odnaleziono informacji dotyczących numeru pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a także daty przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu).

15.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego

Tadalafil vs sildenafil (potencjalna możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator: placebo)

W tabeli poniżej zestawiono podobieństwa i różnice dotyczące charakterystyki pacjentów włączonych do badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego efektów klinicznych tadalafilu z refundowaną technologią opcjonalną tj. sildenafilem w leczeniu I rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. W poniższym zestawieniu wyraźnie podkreślono różnice odnośnie grup kontrolnych stanowiących tzw. wspólny komparator (placebo), które były podstawowym ograniczeniem w zakresie przeprowadzonego porównania pośredniego, i które należy wziąć pod uwagę w przypadku wyciągania wniosków z uzyskanych wyników tego porównania.

Tabela 46. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania tadalafilu i sildenafilu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (terapia I rzutu).

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
<p>Badanie o akronimie PHIRST-1 [2]-[13]</p> <p>Tadalafil vs placebo</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA</p>	<p>Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym, którzy byli lub nie byli wcześniej leczeni bozentanem. Populacja obejmowała chorych z: objawowym tętniczym nadciśnieniem płucnym; idiopatycznym, dziedzicznym lub związanym z chorobami tkanki łącznej, zakażeniem wirusem HIV lub wrodzonymi przeciekami systemowo-płucnym (np. związane z ubytkami w przegrodzie międzyprzedsionkowej lub po operacji korekcyjnej ubytku w przegrodzie międzykomorowej co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania). Pacjenci z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego: średnie, spoczynkowe ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg, naczyniowy</p>	<p>Tadalafil dobowo podawany doustnie w dawce:</p> <p>2,5 mg/dobę: N=82, 10 mg/dobę: N=80 20 mg/dobę: N=82 40 mg/dobę: N=79</p> <p>vs</p> <p>placebo: N=82.</p> <p>Dodatkowo pacjenci przyjmujący bozentan w maksymalnej, stałej dawce 125 mg stosowanej 2 razy dziennie przez co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem skryningu mogli kontynuować tą terapię w trakcie badania.</p>	<p><u>Zmiana wyniku testu 6MWD względem wartości początkowej;</u></p> <p><u>Zmiana klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO;</u></p> <p><u>Czas od randomizacji do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego definiowanego jako: zgon, przeszczep serca i/lub płuca, septosomia przedsionkowa, hospitalizacja z powodu pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego, konieczność rozpoczęcia nowej terapii, pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO);</u></p> <p><u>Zmiany nasilenia duszności w skali Borga;</u></p> <p><u>Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariuszy SF 26 w wersji 2²² oraz</u></p>	<p>Długość okresu leczenia: 16 tygodni</p> <p>Długość okresu obserwacji: 16 tygodni</p>	3

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		<p>opór płucny ≥ 3 jednostki Wooda, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej ≤ 15 mmHg; wiek: co najmniej 12 lat. Liczba pacjentów randomizowanych: N=406 Liczba pacjentów poddanych terapii: N=405: tadalafil 2,5 mg: 82/405 (20,2%)*, tadalafilu 10 mg: 80/405 (19,8%)* tadalafilu 20 mg: 82/405 (20,2%)*, tadalafilu 40 mg: 79/405 (19,5%)*, placebo: 82/405 (20,2%)*</p> <p>Wiek, średnia (SD): tadalafil 2,5 mg: 54 lata (16) tadalafilu 10 mg: 54 lata (15) tadalafil 20 mg: 53 lata (16) tadalafil 40 mg: 53 lata (15) 2. placebo: 55 lat (15)</p> <p>Patogeneza tętniczego nadciśnienia płucnego: <u>idiopatyczne/rodzinne tętnicze nadciśnienie płucne:</u> tadalafil 2,5 mg: 45/82 (55%), tadalafil 10 mg: 52/80 (65%), tadalafil 20 mg: 50/82 (61%), tadalafil 40 mg: 46/79 (58%), placebo: 54/82 (66%), <u>tętnicze nadciśnienie płucne wywołane lekami anorektycznymi:</u> tadalafil 2,5 mg: 5/82 (6%), tadalafil 10 mg: 1/80 (1%),</p>		<p>EuroQol-5D; <u>Zmiany parametrów hemodynamicznych;</u> <u>Ocena profilu bezpieczeństwa.</u></p>		

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		<p>tadalafil 20 mg: 4/82 (5%), tadalafil 40 mg: 4/79 (5%), placebo: 2/82 (2%), <u>tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobami tkanki łącznej:</u> tadalafil 2,5 mg: 16/82 (20%), tadalafil 10 mg: 23/80 (29%), tadalafil 20 mg: 21/82 (26%), tadalafil 40 mg: 19/79 (24%), placebo: 16/82 (20%), <u>tętnicze nadciśnienie płucne związane z ubytkami w przegrodzie międzyprzedsionkowej:</u> tadalafil 2,5 mg: 7/82 (9%), tadalafil 10 mg: 4/80 (5%), tadalafil 20 mg: 4/82 (5%), tadalafil 40 mg: 8/79 (10%), placebo: 9/82 (11%), <u>tętnicze nadciśnienie płucne związane z operacją korygującą ubytek przegrody międzykomorowej lub przetrwałego przewodu tętniczego utrzymujące się co najmniej przez 1 rok:</u> tadalafil 2,5 mg: 9/82 (11%), tadalafil 10 mg: 0/80 (0%), tadalafil 20 mg: 3/82 (4%), tadalafil 40 mg: 2/79 (3%), placebo: 1/82 (1%), Klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO:</p>				

15.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego



Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		<p><u>Klasa I:</u> tadalafil 2,5 mg: 1/82 (1%), tadalafil 10mg: 0/80 (0%), tadalafil 20 mg: 0/82 (0%), tadalafil 40 mg: 2/79 (3%), placebo: 1/82 (1%)</p> <p><u>Klasa II:</u> tadalafil 2,5 mg: 29/82 (35%), tadalafil 10 mg: 24/80 (30%), tadalafil 20 mg: 28/82 (34%), tadalafil 40 mg: 26/79 (33%), placebo: 23/82 (28%)</p> <p><u>Klasa III:</u> tadalafil 2,5 mg: 49/82 (60%), tadalafil 10 mg: 54/80 (68%), tadalafil 20 mg: 54/82 (66%), tadalafil 40 mg: 51/79 (65%), placebo: 56/82 (68%)</p> <p><u>Klasa IV:</u> tadalafilu 2,5 mg: 3/82 (4%), tadalafil 10 mg: 2/80 (3%), tadalafil 20 mg: 0/82 (0%), tadalafil 40 mg: 0/79 (0%), placebo: 2/82 (2%).</p> <p>Wyniki testu 6-minutowego marszu wykonanego podczas badania wstępnego [m (SD)]: tadalafil 2,5 mg: 347 (71), tadalafil 10 mg: 338 (75), tadalafil 20 mg: 338 (74),</p>				

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		<p>tadalafil 40 mg: 352 (78), placebo: 343 (84).</p> <p>Terapia towarzysząca (bozentan): tadalafil 2,5 mg/dobę: 43/82 (52%), tadalafil 10 mg/dobę: 41/80 (51%), tadalafil 20 mg/dobę: 45/82 (55%), tadalafil 40 mg/dobę: 42/79 (53%), placebo: 45/82 (55%),</p>				
<p>Badanie o akronimie SUPER-1 [14]-[20]</p> <p>Sildenafil vs placebo</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, randomizowane, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA</p>	<p>Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Populacja obejmowała chorych z: objawowym, idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym lub nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej lub występującym po operacji korekcyjnej ubytku w przegrodzie międzykomorowej co najmniej 5 lat przed włączeniem do badania. Rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego: średnie, spoczynkowe ciśnienie w tętnicy płucnej \geq 25 mmHg, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej \leq 15 mmHg.</p> <p>Liczba pacjentów poddanych randomizacji: N=278</p> <p>Liczba pacjentów poddanych terapii: N= 277: sildenafil 20 mg: 69/277 (24,9%)*, sildenafil 40 mg: 67/277 (24,2%)*, sildenafil 80 mg: 71/277 (25,6%)*, placebo: 70/277 (25,3%)*.</p> <p>Wiek, średnia (SD):</p>	<p>Sildenafil podawany doustnie w 3 dawkach po: 20 mg: N = 69, 40 mg: N = 67, 80 mg: N = 71, vs placebo: N=70.</p> <p>Pacjenci mogli przyjmować badane leki wraz z konwencjonalną terapią z wyłączeniem: epoprostenolu (dożylnie), iloprostu (dożylnie I wziewnie), bozentanu (doustnie), treprostynilu (podskórnym) oraz spuplementacji L-argininą.</p>	<p><u>Zmiana wyniku testu 6MWD względem wartości początkowych;</u> <u>Zmiany ciśnienia w tętnicy płucnej</u> <u>Zmiana klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO;</u> <u>Czas od randomizacji do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego definiowanego jako: zgon, przeszczep, hospitalizacja spowodowana przebiegiem tętniczego nadciśnienia płucnego, konieczność rozpoczęcia nowej terapii przy użyciu np. epoprostenolu dożylnie lub bozentanu doustnie;</u> <u>Zmiany nasilenia duszności w skali Borga;</u> <u>Zmiany parametrów hemodynamicznych;</u> <u>Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariuszy SF 26 w wersji 2²² oraz EuroQol-5D;</u> <u>Zmiany parametrów hemodynamicznych;</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>	<p>Długość okresu leczenia: 12 tygodni Długość okresu obserwacji: 12 tygodni</p>	3

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		<p>syldenafil 20 mg: 47 (14), syldenafil 40 mg: 51 (15), syldenafil 80 mg: 48 (15), placebo: 49 (17).</p> <p>Patogeneza tętniczego nadciśnienia płucnego:</p> <p><u>idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne:</u> syldenafil 20 mg: 44/69 (64%), syldenafil 40 mg: 43/67 (64%), syldenafil 80 mg: 46/71 (65%), placebo: 42/70 (60%);</p> <p><u>tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej takimi, jak:</u></p> <p><i>sklerodermia:</i> syldenafil 20 mg: 9/69 (13%), syldenafil 40 mg: 11/67 (16%), syldenafil 80 mg: 10/71 (14%), placebo: 8/70 (11%);</p> <p><i>układowy toczeń rumieniowaty:</i> syldenafil 20 mg: 6/69 (9%), syldenafil 40 mg: 3/67 (4%), syldenafil 80 mg: 6/71 (8%), placebo: 4/70 (6%);</p> <p><i>inne:</i> syldenafil 20 mg: 6/69 (9%), syldenafil 40 mg: 6/67 (9%), syldenafil 80 mg: 5/71 (7%), placebo: 10/70 (14%);</p> <p><u>tętnicze nadciśnienie płucne wywołane wrodzonym przeciekiem systemowo-</u></p>				

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		<p>płucnym:</p> <p>syldenafil 20 mg: 4/69 (6%), syldenafil 40 mg: 4/67 (6%), syldenafil 80 mg: 6/71 (6%), placebo: 6/70 (9%);</p> <p>Klasa czynnościowa NYHA według klasyfikacji WHO:</p> <p>Klasa I</p> <p>syldenafil 20 mg: 0/69 (0%), syldenafil 40 mg: 0/67 (0%), syldenafil 80 mg: 0/71 (0%), placebo: 1/70 (1%);</p> <p>Klasa II:</p> <p>syldenafil 20 mg: 24/69 (35%), syldenafil 40 mg: 23/67 (34%), syldenafil 80 mg: 28/71 (39%), placebo: 32/70 (46%);</p> <p>Klasa III:</p> <p>syldenafil 20 mg: 40/69 (58%), syldenafil 40 mg: 44/67 (66%), syldenafil 80 mg: 42/71 (59%), placebo: 34/70 (49%);</p> <p>Klasa IV:</p> <p>syldenafil 20 mg: 5/69 (7%), syldenafil 40 mg: 0/67 (0%), syldenafil 80 mg: 1/71 (1%), placebo: 3/70 (4%).</p> <p>Wyniki testu 6-minutowego marszu wykonanego podczas badania wstępnego [m (SD)]:</p>				

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		syldenafil 20 mg: 347 (90), syldenafil 40 mg: 345 (77), syldenafil 80 mg: 339 (79), placebo: 344 (79).				
Komentarz i podsumowanie badań, dla których przeprowadzono porównanie pośrednie						
Porównanie pośrednie: Badanie o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] vs badanie o akronimie SUPER-1 [14]-[20]	Oba badania były randomizowanymi, wielośrodkowymi próbami klinicznymi, z zaślepieniem, typu <i>superiority</i> , podtypu IIA. Jedyną różnicą w metodologii było dodatkowe wykorzystanie podwójnej imitacji (ang. <i>double dummy</i>) w badaniu o akronimie PHIRST-1 [2]-[13].	W obu badaniach pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym o zbliżonym wieku. Porównywalny odsetek pacjentów z wyjściową klasą czynnościową NYHA według klasyfikacji WHO pomiędzy interwencjami w dawkach: tadalafil 40 mg/dobę i sildenafil 20 mg/3x na dobę oraz zbliżone w obu badaniach wyniki testu 6-minutowego marszu. Porównywalna liczebność populacji biorących udział w badaniach. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w badaniu [2]-[13] dopuszczono doustną terapię bozentanem (w maksymalnej, stałej dawce 2 x 125 mg/dobę), którą stosowało około 53% pacjentów, która z kolei w próbie klinicznej [14]-[20] była jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z uczestnictwa w badaniu. Dodatkowo w obu badaniach pacjenci nie mogli stosować: <ul style="list-style-type: none"> • dożylnej terapii przy użyciu epoprostenolem, • dożylnej lub wziewnej terapii iloprostolem, 	Zarówno tadalafil jak i sildenafil stosowany zgodnie m.in. z zarejestrowanym dawkowaniem. Tadalafil 40 mg/dobę i sildenafil 20 mg/ 3x na dobę. Oba leki podawane doustnie. W grupach kontrolnych podawano placebo.	W obu badaniach ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa opierała się na tych samych punktach końcowych, zidentyfikowano natomiast niewielką różnicę dotyczącą definicji punktu końcowego: czas od randomizacji do pogorszenia stanu klinicznego. W badaniu [2]-[13] wymieniony wyżej punkt końcowy zdefiniowano jako: zgon, przeszczep serca i/lub płuca, septosomia przedsiolkowa, hospitalizacja z powodu pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego, konieczność rozpoczęcia nowej terapii, pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO), natomiast w badaniu [14]-[20] pogorszenie stanu zdefiniowano jako: zgon, przeszczep, hospitalizacja spowodowana przebiegiem tętniczego nadciśnienia płucnego, konieczność rozpoczęcia nowej terapii przy użyciu np. epoprostenolu dożylnie lub bozentanu doustnie.	Zbliżony: <ul style="list-style-type: none"> • 16 tygodni w badaniu PHIRST-1, • 12 tygodni w badaniu SUPER-1 	Identyczna

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		<ul style="list-style-type: none"> terapii treprostynilem przyjmowanym podskórnie. <p>Dodatkowo w badaniu [14]-[20] wykluczono suplementację L-argininą. Ponadto, różnice obejmowały również odsetek pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w II oraz III klasie czynnościowej według WHO, którzy zostali przydzieleni do grup kontrolnych – placebo (badanie o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] vs badanie o akronimie SUPER-1 [14]-[19], odpowiednio: 28% vs 46% dla klasy II oraz 68% vs 49% w przypadku III klasy czynnościowej), co sugeruje ograniczoną homogeniczność w odniesieniu do porównywanych pośrednio populacji.</p>				

Podsumowując, pomimo zidentyfikowanych różnic w zakresie ogólnych kryteriów włączenia chorych do referencyjnych badań klinicznych oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów analizowanych w grupach kontrolnych (wykorzystanych jako tzw. wspólny komparator - placebo) zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa tadalafilu z syldenafilem w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego, mając na uwadze ograniczenia wynikające z ww. przedstawionych różnic między poszczególnymi badaniami.

Ponadto, do celów porównania pośredniego uwzględniono tylko wyniki dotyczące zastosowania analizowanych preparatów w dawkach rejestracyjnych wynoszących: 40 mg/dobę dla tadalafilu [46] oraz 20 mg/3 razy dobę w przypadku syldenafilu [118]. Dodatkowo, w przypadku badania o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] analizowano podgrupę pacjentów nieleczonych wcześniej bozentanem (referencja [4]) tak, aby uzyskać potrzebną do porównania pośredniego porównywalność charakterystyk interwencji pomiędzy badaniem o akronimach PHIRST-1 [2]-[13] i SUPER-1 [14]-[20]. W związku z powyższym ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego tadalafilu z syldenafilem (poprzez wspólny komparator – placebo) możliwe jest dla nielicznych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO) oraz profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: bólu głowy, biegunki, bólu pleców, niestrawności, zaczerwienienia twarzy, bólu mięśni, bólu kończyn, krwawienia z nosa). Przeprowadzenie porównania pośredniego dla zmiany wyniku testu 6MWD względem wartości początkowych jest nie możliwe ze względu na bark wystarczających danych w obu badaniach. Z kolei przeprowadzenie porównania pośredniego dla „klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego” nie było możliwe ze względu na różnice w definicji tego punktu końcowego między badaniami.

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Z powodu niewielkiej liczby doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych leczenia tadalafilami, jak również jego komparatorami w terapii II rzutu nadciśnienia płucnego zdecydowano, iż niniejsza analiza zostanie uzupełniona o wyniki dla efektywności klinicznej tadalafilu w porównaniu z wybranymi komparatorami w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań bezpośrednich tadalafilu względem komparatorów (bozentanu, iloprostu, treprostynilu) w leczeniu I rzutu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Zidentyfikowano natomiast badania, które mogą zostać potencjalnie wykorzystane przy przeprowadzeniu porównań pośrednich poprzez wspólny komparator (placebo). W tabeli poniżej zestawiono podobieństwa i różnice dotyczące charakterystyki pacjentów włączonych do badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównań pośrednich efektów klinicznych tadalafilu z komparatorami tj. bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem w leczeniu I rzutu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Tadalafil vs bozentan lub vs iloprost lub vs treprostynil – I rzut leczenia (potencjalna możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator: placebo)

Tabela 47. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania tadalafilu oraz bozentanu, iloprostu, treprostynilu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (terapia I rzutu).

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Tadalafil vs placebo						
Badanie o akronimie PHIRST-1 [2]-[13]	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, którzy byli lub nie byli wcześniej leczeni bozentanem. Populacja obejmowała chorych z: objawowym tętnicznym nadciśnieniem płucnym; idiopatycznym, dziedzicznym lub związanym z chorobami tkanki łącznej, zakażeniem wirusem HIV lub wrodzonymi przeciekami systemowo-płucnym (np. związane z ubytkami w	Tadalafil dobowo podawany doustnie w dawce: 2,5 mg/dobę: N=82, 10 mg/dobę: N=80 20 mg/dobę: N=82 40 mg/dobę: N=79 vs placebo: N=82. Dodatkowo pacjenci przyjmujący	<u>Zmiana wyniku testu 6MWD względem wartości początkowej;</u> <u>Zmiana klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO;</u> <u>Czas od randomizacji do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego</u> definiowanego jako: zgon, przeszczep serca i/lub płuca, sepsis, przedślonkowa, hospitalizacja z powodu pogorszenia przebiegu tętniczego	Długość okresu leczenia: 16 tygodni Długość okresu obserwacji: 16 tygodni	3

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		<p>przegrodzie międzyprzedsionkowej lub po operacji korekcyjnej ubytku w przegrodzie międzykomorowej co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania). Pacjenci z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego: średnie, spoczynkowe ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg, naczyniowy opór płucny ≥ 3 jednostki Wooda, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej ≤ 15 mmHg; wiek: co najmniej 12 lat.</p> <p>Największy odsetek pacjentów stanowili pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym jako III klasa czynnościowa według WHO – około 60-70% osób w każdej grupie (dodatkowo około 30% pacjentów sklasyfikowano do II klasy oraz znikome odsetki pacjentów zostały sklasyfikowane jako I lub IV klasa czynnościowa według WHO).</p>	<p>bozentan w maksymalnej, stałej dawce 125 mg stosowanej 2 razy dziennie przez co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem skryningu mogli kontynuować tą terapię w trakcie badania.</p>	<p>nadciśnienia płucnego, konieczność rozpoczęcia nowej terapii, pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO);</p> <p><u>Zmiany nasilenia duszności w skali Borga;</u></p> <p><u>Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariuszy SF 26 w wersji 2²² oraz EuroQol-5D;</u></p> <p><u>Zmiany parametrów hemodynamicznych;</u></p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>		
Bozentan vs placebo						
<p>Badanie o akronimie BRATHE-1, Rubin LJ. et al. 2002 [21]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA</p>	<p><u>Ciężkie</u>, objawowe, tętnicze nadciśnienie płucne o etiologii <u>idiopatycznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej</u> (sklerodermią lub toczniem układowym) w <u>III lub IV klasie czynnościowej</u> według WHO.</p> <p>wiek: co najmniej 12 lat.</p> <p>Prawie wszyscy pacjenci zostali sklasyfikowani do III klasy czynnościowej według WHO (około 90% pacjentów z</p>	<p>bozentan w dawce 125 mg/2xdobę, N=74 lub 250 mg/2xdobę, N=70, placebo, N=69</p>	<p><u>Średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu</u> (test 6-MWD) względem wartości początkowej i skorygowana o wartości uzyskane w grupie placebo,</p> <p><u>Zmiany nasilenia duszności w skali Borga,</u></p> <p><u>Zmiany klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO,</u></p> <p><u>Czas do wystąpienia pogorszenia przebiegu</u></p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 16 tygodni</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 28 tygodni</p>	3

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		każdej grupy, tylko niewielkie odsetki pacjentów zostały sklasyfikowane jako grupa IV – poniżej 10%).		<p>klinicznego nadciśnienia płucnego (definiowanego jako: zgon, konieczność przeszczepienia płuc, hospitalizacja z powodu PAH, brak poprawy klinicznej, pogorszenie przebiegu choroby prowadzące do wycofania z dalszego udziału w badaniu, zabieg septostomii przedsionkowej konieczność zastosowania epoprostenolu),</p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>		
Channick RN. et al., 2001 [22], Badesch DB. et al., 2002 [23]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	<p>Ciężkie, objawowe, pierwotne nadciśnienie płucne lub związane z sklerodermią, w III lub IV klasie czynnościowej według WHO (klasyfikacja z 1998 r.)</p> <p>Wiek: powyżej 18 roku życia.</p> <p>Wszyscy pacjenci zostali sklasyfikowani na początku badania do III klasy czynnościowej według WHO.</p>	bozentan w dawce 62,5mg/2xdobę, następnie 125 mg/2xdobę, N=22 placebo, N=11	<p>Średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu,</p> <p>Zmiany nasilenia duszności w skali Borga,</p> <p>Zmiany klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO,</p> <p>Zmiany parametrów hemodynamicznych,</p> <p>Zwystąpienie klinicznego pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego (definiowanego jako: zgon z jakichkolwiek przyczyn, hospitalizacja z powodu komplikacji związanych z chorobą, objawowa progresja choroby),</p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni</p> <p>Okres obserwacji: 28 tygodni</p>	4
Badanie o akronimie EARLY, Galiè N. et al., 2008 [24]-[28]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp	<p>Tętnicze nadciśnienie płucne o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z: zakażeniem wirusem HIV, stosowaniem leków anorektycznych, chorobami tkanki łącznej lub chorobami immunologicznymi, ubytkiem w przegrodzie międzyprzedsionkowej o średnicy <2 cm lub</p>	bozentan 62,5mg/2xdobę, a następnie 125 mg/2xdobę, N=93, placebo, N=92.	<p>Zmiany parametrów hemodynamicznych,</p> <p>Wystąpienie klinicznego pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego (definiowanego jako: zgon z jakichkolwiek przyczyn, hospitalizacja z powodu komplikacji związanych z chorobą, objawowa progresja choroby),</p>	<p>Okres leczenia: 6 miesięcy</p> <p>Okres obserwacji: 6 miesięcy</p>	5

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	IIA	ubytkiem w przegrodzie międzykomorowej o średnicy <1 cm, otwartym przewodem tętniczym (Botalla), w II klasie czynnościowej według WHO, wiek >12 roku życia.		Profil bezpieczeństwa.		
Komentarz i podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: tadalafil vs bozentan poprzez wspólny komparator - placebo (terapia I rzutu)						
Badanie o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] vs Badanie o akronimie BRATHE-1, Rubin LJ. et al. 2002 [21]	Oba badania były randomizowanymi, wieloośrodkowymi próbami klinicznymi, z podwójnym zaślepieniem, typu <i>superiority</i> , podtypu IIA. Jedyną różnicą w metodologii było dodatkowe wykorzystanie podwójnej imitacji (ang. <i>double dummy</i>) w badaniu o akronimie PHIRST-1 [2]-[13].	W obu badaniach pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w zbliżonym wieku. Porównywalna liczebność populacji biorących udział w badaniach. Różnice w populacjach włączonych do badań w zakresie: etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego, odsetka osób sklasyfikowanego jako III klasa czynnościowa (około 60-70% vs około 90%). Różnice dotyczyły również kryteriów włączenia i wykluczenia z badań (patrz tabele w rozdziale 15.5). Ponadto, różnice obejmowały również odsetek pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym przydzielonych do poszczególnych klas czynnościowych według WHO, którzy zostali przydzieleni do grup kontrolnych – placebo (badanie o akronimie PHIRST-1 vs badanie o akronimie SUPER-1, odpowiednio – klasa I: 1% vs brak, klasy II: 28% vs brak, klasa III: 68% vs 94%, klasa IV: 2% vs 6%), co sugeruje ograniczoną homogeniczność w odniesieniu do porównywanych pośrednio	Zarówno tadalafil jak i bozentan stosowany zgodnie m.in. z zarejestrowanym dawkowaniem. Oba leki podawane doustnie. W grupach kontrolnych podawano placebo.	W obu badaniach ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa opierała się na zbliżonych punktach końcowych; różnice dotyczyły zdefiniowania punktu końcowego jakim było kliniczne pogorszenie.	<u>Identyczny okres leczenia, jednak innych okres obserwacji.</u>	Identyczna

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		populacji.				
<p>Odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy tadalafilami a bozentanem poprzez wspólny komparator (I rzut leczenia) ze względu na zidentyfikowaną różnicę dotyczącą: populacji pacjentów włączonych do obu badań (różnice w etiologiach nadciśnienia tętniczego pacjentów włączonych do badań), charakterystyki pacjentów (różnice dotyczące ciężkości tętniczego nadciśnienia płucnego oraz m.in. odsetka osób sklasyfikowanych do III klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO), kryteriów włączenia/ wykluczenia z badań, okresu obserwacji, jak również ze względu na istotne różnice dotyczące odsetka pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym przydzielonych do poszczególnych klas czynnościowych według WHO w grupie wspólnego komparatora (placebo) - co sugeruje ograniczoną homogeniczność w odniesieniu do porównywanych pośrednio populacji.</p> <p><u>Ostatecznie w ramach niniejszej analizy przedstawione zostawienie zestawienie danych z tego badania (patrz Aneks rozdział 15.10).</u></p>						
<p>Badanie o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] vs Channick RN. et al., 2001 [22], Badesch DB. et al., 2002 [23]</p>	<p>Oba badania były randomizowanymi, wielośrodkowymi próbami klinicznymi, z podwójnym zaślepieniem, typu <i>superiority</i>, podtypu IIA. Jedyną różnicą w metodologii było dodatkowe wykorzystanie podwójnej imitacji (ang. <i>double dummy</i>) w badaniu o akronimie PHIRST-1 [2]-[13].</p>	<p>W obu badaniach pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w zbliżonym wieku. Różnice w liczebności populacji biorących udział w badaniach (badanie o akronimie PHIRST-1 około 80 osób w każdej z grup vs badanie [22]-[23] około 10 osób w każdej z grup).</p> <p>Różnice w populacjach włączonych do badań w zakresie: etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego, odsetka osób sklasyfikowanego jako III klasa czynnościowa (około 60-70% vs 100%). Różnice dotyczyły również kryteriów włączenia i wykluczenia z badań (patrz tabele w rozdziale 15.5).</p> <p>Ponadto, różnice obejmowały również odsetek pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym przydzielonych do poszczególnych klas czynnościowych według WHO, którzy zostali przydzieleni do grup kontrolnych – placebo (badanie o akronimie PHIRST-1 vs badanie [22]-[23], odpowiednio – klasa I: 1% vs brak, klasy II:</p>	<p>Zarówno tadalafil jak i bozentan stosowany zgodnie m.in. z zarejestrowanym dawkowaniem. Oba leki podawane doustnie. W grupach kontrolnych podawano placebo.</p>	<p>W obu badaniach ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa opierała się na zbliżonych punktach końcowych; różnice dotyczyły zdefiniowania punktu końcowego jakim było kliniczne pogorszenie.</p>	<p>Różnice w okresie leczenia i obserwacji.</p>	<p>Zbliżona punktacja (3 vs 4)</p>

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		28% vs brak, klasa III: 68% vs 100%, klasa IV: 2% vs brak), co sugeruje ograniczoną homogeniczność w odniesieniu do porównywanych pośrednio populacji.				
<p>Odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy tadalafillem a bozentanem poprzez wspólny komparator (I rzut leczenia) ze względu na zidentyfikowaną różnicę dotyczącą: populację pacjentów włączonych do obu badań (różnice w etiologiach nadciśnienia tętniczego pacjentów włączonych do badań), charakterystyki pacjentów (różnice dotyczące ciężkości tętniczego nadciśnienia płucnego oraz m.in. odsetka osób sklasyfikowanych do III klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO), kryteriów włączenia/ wykluczenia z badań, okresu leczenia i obserwacji, jak również ze względu na istotne różnice dotyczące odsetka pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym przydzielonych do poszczególnych klas czynnościowych według WHO w grupie wspólnego komparatora (placebo) - co sugeruje ograniczoną homogeniczność w odniesieniu do porównywanych pośrednio populacji.</p> <p><u>Statecznie w ramach niniejszej analizy przedstawione zostawienie zestawienie danych z tego badania (patrz Aneks rozdział 15.10).</u></p>						
<p>Badanie o akronimie PHIRST-1 [2]-[13]</p> <p>vs</p> <p>Badanie o akronimie EARLY, Galiè N. et al., 2008 [24]-[28]</p>	<p>Oba badania były randomizowanymi, wielośrodowymi próbami klinicznymi, z podwójnym zaślepieniem, typu <i>superiority</i>, podtypu IIA. Jedyną różnicą w metodologii było dodatkowe w wykorzystanie podwójnej imitacji (ang. <i>double dummy</i>) w badaniu o akronimie PHIRST-1 [2]-[13].</p>	<p>W obu badaniach pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w zbliżonym wieku. Zbliżona liczebność populacji biorących udział w badaniach.</p> <p>Różnice w populacjach włączonych do badań w zakresie: etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego, odsetka osób sklasyfikowanego jako III klasa czynnościowa (około 60-70% vs 0%). Różnice dotyczyły również kryteriów włączenia i wykluczenia z badań (patrz tabele w rozdziale 15.5).</p> <p>Ponadto, różnice obejmowały również odsetek pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym przydzielonych do poszczególnych klas czynnościowych według WHO, którzy zostali przydzieleni do grup kontrolnych – placebo (badanie o akronimie PHIRST-1 vs badanie o akronimie EARLY, odpowiednio – klasa I:</p>	<p>Zarówno tadalafil jak i bozentan stosowany zgodnie m.in. z zarejestrowanym dawkowaniem. Oba leki podawane doustnie. W grupach kontrolnych podawano placebo.</p>	<p>W obu badaniach ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa opierała się na zbliżonych punktach końcowych; różnice dotyczyły zdefiniowania punktu końcowego jakim było kliniczne pogorszenie.</p>	<p>Różnice w okresie leczenia i obserwacji.</p>	<p>Różna (3 vs 5)</p>

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
		1% vs brak, klasy II: 28% vs 100%, klasa III: 68% vs brak, klasa IV: 2% vs brak), co sugeruje ograniczoną homogeniczność w odniesieniu do porównywanych pośrednio populacji.				
<p>Odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy tadalafillem a bozentanem poprzez wspólny komparator (I rzut leczenia) ze względu na zidentyfikowaną różnicę dotyczące: populację pacjentów włączonych do obu badań (różnice w etiologiach nadciśnienia tętniczego pacjentów włączonych do badań), charakterystyki pacjentów (różnice dotyczące ciężkości tętniczego nadciśnienia płucnego oraz m.in. odsetka osób sklasyfikowanych do III klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO; istotną różnicą jest fakt iż w badaniu o akronimie EARLY uwzględniono jedynie pacjentów sklasyfikowanych do II klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO), kryteriów włączenia/ wykluczenia z badań, okresu leczenia i obserwacji, jak również ze względu na istotne różnice dotyczące odsetka pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym przydzielonych do poszczególnych klas czynnościowych według WHO w grupie wspólnego komparatora (placebo) - co sugeruje ograniczoną homogeniczność w odniesieniu do porównywanych pośrednio populacji.</p> <p><u>Ostatecznie w ramach niniejszej analizy nie przedstawiono zestawienia danych z tego badania, gdyż pacjenci biorący w nim udział zostali sklasyfikowani do II klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (a nie III, którą jest analizowana w ramach niniejszej analizy).</u></p>						
Iloprost vs placebo						
Badanie o akronimie AIR, Olszewski H. et al., 2002 [29]-[30]	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	<p><u>Pierwotne nadciśnienie płucne</u> lub związane ze <u>stosowaniem leków anorektycznych</u>, <u>chorobą tkanki łącznej</u> (sklerodermią) lub w <u>przebiegu nieoperacyjnej, przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej</u>, w III lub IV <u>klasie czynnościowej</u> według WHO.</p> <p>Wiek: powyżej 18 lat.</p> <p>Pacjenci sklasyfikowani do III klasy czynnościowej stanowili około 60% osób w każdej z grup, a do klasy IV około 40%.</p>	iloprost w dawce 30 µg/dobę, N=101, placebo, N=102.	<p><u>Zmiana wydolności wysiłkowej</u> oceniana na podstawie <u>odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu</u> (o co najmniej 10%),</p> <p><u>Zmiany nasilenia duszności w skali Mahlera</u>,</p> <p><u>Poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO</u> przy braku klinicznego pogorszenia przebiegu choroby lub zgonu w czasie 12 tygodni leczenia,</p> <p><u>Zmiany parametrów hemodynamicznych</u>,</p> <p><u>Ocena jakości życia</u>,</p> <p><u>Wystąpienie klinicznego pogorszenia przebiegu nadciśnienia</u></p> <p><u>Zgon</u>,</p> <p><u>Konieczność przeszczepu płuc</u>,</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u>.</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni.</p>	3

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Komentarz i podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: tadalafil vs iloprost poprzez wspólny komparator - placebo (terapia I rzutu)						
<p>Badanie o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] vs Badanie o akronimie AIR, Olschewski H. et al., 2002 [29]-[30]</p>	<p>Oba badania były randomizowanymi, wielośrodkowymi próbami klinicznymi, z podwójnym zaślepieniem, typu <i>superiority</i>, podtypu IIA. Jedyną różnicą w metodologii było dodatkowe wykorzystanie podwójnej imitacji (ang. <i>double dummy</i>) w badaniu o akronimie PHIRST-1 [2]-[13].</p>	<p>W obu badaniach pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w zbliżonym wieku. Zbliżona liczebność populacji biorących udział w badaniach. Różnice w populacjach włączonych do badań w zakresie: etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego, odsetka osób sklasyfikowanego jako III i IV klasa czynnościowa (około 60-70% i 2-4% vs 60% i 40%). Różnice dotyczyły również kryteriów włączenia i wykluczenia z badań (patrz tabele w rozdziale 15.5). Ponadto, różnice obejmowały również odsetek pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym przydzielonych do poszczególnych klas czynnościowych według WHO, którzy zostali przydzieleni do grup kontrolnych – placebo (badanie o akronimie PHIRST-1 vs badanie o akronimie AIR, odpowiednio – klasa I: 1% vs brak, klasy II: 28% vs brak, klasa III: 68% vs 57,8%, klasa IV: 2% vs 42,2%), co sugeruje ograniczoną homogeniczność w odniesieniu do porównywanych pośrednio populacji.</p>	<p>Zarówno tadalafil jak i iloprost stosowany zgodnie m.in. z zarejestrowanym dawkowaniem. W grupach kontrolnych podawano placebo.</p>	<p>W obu badaniach ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa opierała się na zbliżonych punktach końcowych; różnice dotyczyły np. zastosowania innej skali do oceny zmiany nasilenia duszności.</p>	<p>Różnice w okresie leczenia i obserwacji.</p>	<p>Identyczna</p>
	<p>Odstępiono od przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy tadalafil a iloprostem poprzez wspólny komparator (I rzut leczenia) ze względu na zidentyfikowaną różnicę dotyczącą: populację pacjentów włączonych do obu badań (różnice w etiologiach nadciśnienia tętniczego pacjentów włączonych do badań), charakterystyki pacjentów (różnice dotyczące ciężkości tętniczego nadciśnienia płucnego), kryteriów włączenia/ wykluczenia z badań, okresu leczenia i obserwacji, jak również ze względu na istotne różnice dotyczące odsetka pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym przydzielonych do poszczególnych klas czynnościowych według WHO w grupie wspólnego komparatora (placebo) - co sugeruje ograniczoną homogeniczność w odniesieniu do</p>					

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
porównywanych pośrednio populacji. Ostatecznie w ramach niniejszej analizy przedstawione zestawienie zestawienie danych z tego badania (patrz Aneks rozdział 15.10).						
Treprostynil vs placebo						
Simonneau G. et al., 2002 [31]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	<u>Pierwotne</u> nadciśnienie płucne lub <u>związane z chorobami tkanki łącznej lub wrodzonymi wadami serca</u> , w II, III lub IV klasie <u>czynnościowej</u> według WHO. Wiek: 8-75 lat. Pacjenci sklasyfikowani do II klasy czynnościowej według WHO: około 11-12%, III klasy: 81-82%, IV klasy: 7-8%.	treprostynil w dawce początkowej 1,25, maksymalnie – 22,5 ng/kg/minutę, N=236, placebo, N=233.	<u>Zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu.</u> <u>Kliniczne pogorszenie przebiegu choroby.</u> <u>Zgon.</u> <u>Konieczność transplantacji płuc.</u> <u>Rezygnacja z dalszego leczenia z powodu pogorszenia choroby.</u> <u>Zmiany nasilenia duszności w skali Borga.</u> <u>Ocena duszności i zmęczenia (Dyspnea – Fatigue Rating),</u> <u>Zmiany parametrów hemodynamicznych.</u> <u>Ocena jakości życia w skali Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.</u> <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	Okres leczenia: 12 tygodni Okres obserwacji: 12 tygodni.	4
McLaughlin VV. et al., 2003 [32]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	<u>Pierwotne</u> nadciśnienie płucne w <u>III lub IV klasie czynnościowej</u> według WHO.	treprostynil w dawce początkowej wynoszącej, 2,5 do 5,0, maksymalnie – 20 ng/kg/min, N= 17, placebo, N=9	Zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu, Zmiany nasilenia duszności w skali Borga, Zmiany parametrów hemodynamicznych, Profil bezpieczeństwa.	Okres leczenia: 8 tygodni. Okres obserwacji: 8 tygodni.	3
Komentarz i podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: tadalafil vs treprostynil poprzez wspólny komparator - placebo (terapia I rzutu)						
Badanie o akronimie PHIRST-1	Oba badania były randomizowanymi, wieloośrodkowymi	W badaniu [31] włączono nieco młodszych pacjentów (średnia około 45 lat) niż w badaniu o akronimie PHIRST-1 (średnia	Zarówno tadalafil jak i treprostynil stosowany zgodnie m.in. z zarejestrowanym dawkowaniem.	W obu badaniach ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa opierała się na zbliżonych punktach końcowych; różnice	Różnice w okresie leczenia i obserwacji.	Zbliżona (3 vs 4)

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[2]-[13] vs Simonneau G. et al., 2002 [31]	<p>próbami klinicznymi, z podwójnym zaślepieniem, typu <i>superiority</i>, podtypu IIA. Jedyną różnicą w metodologii było dodatkowe wykorzystanie podwójnej imitacji (ang. <i>double dummy</i>) w badaniu o akronimie PHIRST-1 [2]-[13].</p>	<p>około 55 lat). Różnice w liczebności populacji biorących udział w badaniach (badanie o akronimie PHIRST-1 około 80 osób w każdej z grup vs badanie [31] powyżej 200 osób w każdej z grup). Różnice w populacjach włączonych do badań w zakresie: etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego, odsetka osób sklasyfikowanego jako III klasa czynnościowa (około 60-70% vs 81-82%). Różnice dotyczyły również kryteriów włączenia i wykluczenia z badań (patrz tabele w rozdziale 15.5). Ponadto, różnice obejmowały również odsetek pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym przydzielonych do poszczególnych klas czynnościowych według WHO, którzy zostali przydzieleni do grup kontrolnych – placebo (badanie o akronimie PHIRST-1 vs badanie [31], odpowiednio – klasa I: 1% vs brak, klasy II: 28% vs 12%, klasa III: 68% vs 81%, klasa IV: 2% vs 7%), co sugeruje ograniczoną homogeniczność w odniesieniu do porównywanych pośrednio populacji.</p>	<p>W grupach kontrolnych podawano placebo.</p>	<p>dotyczyły np. zastosowania innej skali do oceny zmiany nasilenia duszności.</p>		
<p>Odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy tadalafilami a treprostynilem poprzez wspólny komparator (I rzut leczenia) ze względu na zidentyfikowaną różnicę dotyczące: populację pacjentów włączonych do obu badań (różnice w etiologiach nadciśnienia tętniczego pacjentów włączonych do badań), charakterystyki pacjentów (różnice dotyczące ciężkości tętniczego nadciśnienia płucnego – badanie o akronimie PHIRST-1: przede wszystkim pacjenci w III klasie czynnościowej według WHO oraz w mniejszym stopniu również w II; badanie Simonneau G. et al., 2002 - pacjenci w III i IV klasie czynnościowej według WHO, kryteriów włączenia/ wykluczenia z badań, okresu leczenia i obserwacji (badanie o akronimie PHIRST-1: 16 tygodni vs badanie</p>						

Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	Simonneau G. et al., 2002: 12 tygodni).					
Badanie o akronimie PHIRST-1 [2]-[13] vs McLaughlin VV. et al., 2003 [32]	<p>Oba badania były randomizowanymi, wielośrodkowymi próbami klinicznymi, z podwójnym zaślepieniem, typu <i>superiority</i>, podtypu IIA. Jedyną różnicą w metodologii było dodatkowe w wykorzystanie podwójnej imitacji (ang. <i>double dummy</i>) w badaniu o akronimie PHIRST-1 [2]-[13].</p>	<p>W badaniu [32] włączono nieco młodszych pacjentów (średnia około 37 lat) niż w badaniu o akronimie PHIRST-1 (średnia około 55 lat).</p> <p>Różnice w liczebności populacji biorących udział w badaniach (badanie o akronimie PHIRST-1 około 80 osób w każdej z grup vs badanie [32] poniżej 20 osób w każdej z grup).</p> <p>Różnice w populacjach włączonych do badań w zakresie: etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego, odsetka osób sklasyfikowanego jako III klasa czynnościowa (około 60-70% vs 96%).</p> <p>Różnice dotyczyły również kryteriów włączenia i wykluczenia z badań (patrz tabele w rozdziale 15.5).</p> <p>Ponadto, brak szczegółowej charakterystyki pacjentów włączonych do poszczególnych grup w zakresie m.in. nasilenia objawów – brak danych w zakresie odsetka pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym przydzielonych do poszczególnych klas czynnościowych według WHO, którzy zostali przydzieleni do grup kontrolnych – placebo w badaniu [32].</p>	<p>Zarówno tadalafil jak i treprostynil stosowany zgodnie m.in. z zarejestrowanym dawkowaniem. W grupach kontrolnych podawano placebo.</p>	<p>W obu badaniach ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa opierała się na zbliżonych punktach końcowych.</p>	<p>Różnice w okresie leczenia i obserwacji.</p>	<p>Identyczna</p>
	<p>Odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy tadalafilem a treprostynilem poprzez wspólny komparator (1 rzut leczenia) ze względu na zidentyfikowaną różnicę dotyczące: populacji pacjentów włączonych do obu badań (różnice w etiologiach nadciśnienia tętniczego pacjentów włączonych do badań), charakterystyki pacjentów (różnice dotyczące ciężkości tętniczego nadciśnienia płucnego), kryteriów włączenia/ wykluczenia z badań, okresu leczenia i obserwacji. Dodatkowo brak możliwości porównania charakterystyki pacjentów z grup kontrolnych.</p>					

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.



Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	<p>Ostatecznie w ramach niniejszej analizy nie przedstawiono zestawienia danych z tego badania, ze względu na brak dokładnego opisu metod przeprowadzenia badania, charakterystyki pacjentów poddanych terapii, szczególnie w odniesieniu do etiologii nadciśnienia płucnego oraz nasilenia objawów choroby. Ponadto, okres leczenia/obserwacji w niniejszym badaniu klinicznym wynosił 8 tygodni.</p>					

15.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.

Tabela 48. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania m.in. tadalafilu względem syldenafilu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w m.in. III klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej [1].

[1] Ghofrani HA, et al., 2004		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji oraz czas badania
RCT, przeprowadzone bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>), w układzie równoległym, jednośrodkowe. Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny Ocena w skali Jadad: 2/5	Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym jako II-IV klasa czynnościowa Liczba pacjentów włączonych do badania: N= 60: (dawkowanie na dobę) tadalafil 20 mg: N=9, tadalafil 40 mg: N=9, tadalafil 60 mg: N=8, syldenafil 50 mg: N=19 wardenafil 10 mg: N=7, wardenafil 20 mg: N=9	Długość okresu leczenia: pojedyncze podanie Długość okresu obserwacji: 120 minut od chwili podawania leków
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji	
	Brak danych Podano jedynie liczbę pacjentów wykluczonych w trakcie badania skryningowego: ogółem: 22/82 (26,8%)*, pacjenci niespełniający kryteriów włączenia: 12/82 (14,6%)*, brak zgody na udział w badaniu: 7/82 (8,5%)*, niestabilny stan kliniczny niepozwalający na udział w badaniu: 3/82 (3,7%)*	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> tętnicze nadciśnienie płucne, w tym idiopatyczne nadciśnienie płucne, zespół Eisenmengera, nadciśnienie płucne związane z zespołem zaburzeń określanych jako CREST (kalcynoza skóry, zespół Raynauda, dysfunkcje przełyku, twardzina skóry palców oraz teleangiektazje), nadciśnienie płucne w przebiegu zespołu wątrobowo-płucnego oraz związane z zakażeniem wirusem HIV. 		<ul style="list-style-type: none"> wtórne postacie nadciśnienia płucnego, obturacyjne choroby płuc, zatorowość płucna, zapalenie żył płucnych, ostre lub przewlekłe choroby zapalne płuc, pacjentki w ciąży lub w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji, wcześniejsze leczenie inhibitorami PDE.
Komentarz /ograniczenia badania		
Badanie randomizowane - podano opis metody randomizacji (randomizacja komputerowa), badanie bez zamaskowania przeprowadzone w małych grupach pacjentów.		

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania m.in. tadalafilu względem syldenafilu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w m.in. III klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej [1].

Parametr		Sildenafil 50 mg (n=19)	Tadalafil 20 mg (N=9)	Tadalafil 40 mg (N=8)	Tadalafil 60 mg (N=79)	Wardenafil 10 mg (N=7)	Wardenafil 20 mg (N=9)
Wiek lata (zakres)		54 (18-80)	42 (28-64)	64 (33-70)	44 (39-69)	46 (37-78)	51 (31-74)
Patofizjologia nadciśnienia płucnego, n	Idiopatyczne	14	7	6	7	5	7
	Zespół Eisenmengera	4	0	1	0	2	0
	Zespół CREST	0	2	1	1	0	0
	Nadciśnienie wrotno-płucne	0	0	0	0	0	2
	Zakażenie wirusem HIV	1	0	0	0	0	0
Tlenoterapii		10	4	5	4	3	4
Klasa czynnościowa nadciśnienia płucnego według NYHA, n	Klasa II	0	1	2	2	2	3
	Klasa III	12	4	6	3	4	5
	Klasa IV	7	4	0	3	1	1
Częstość akcji serca, uderzeń/minuta (zakres)		83 (63-96)	82 (61-105)	69 (55-89)	81 (57-106)	76 (62-107)	90 (72-108)
Średnie ciśnienie tętnicze, mmHg (zakres)		95 (79-125)	91 (77-140)	86 (64-99)	90 (76-116)	78 (74-110)	86 (70-123)
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej mmHg (zakres)		56 (43; 74)	45 (31; 84)	48 (31; 55)	46 (36; 78)	61 (31; 87)	48 (30; 79)
Indeks sercowy, l/minutę/m ² (zakres)		2,1 (1,0-3,5)	2,0 (1,2-2,8)	2,1 (1,8-2,6)	2,5 (1,0-3,8)	2,9 (1,8-4,0)	2,4 (1,7-3,9)
Wskaźnik systemowych oporów naczyniowych dyn /cm ⁻⁵ /m ² (zakres)		3,854 (1,728-6,316)	3,383 (2,235-3,337)	2,735 (2,458; 3,28)	2,555 (1,929;4,150)	1,860 (1,737-4,303)	2,735 (1,463-5,158)
Wskaźnik płucnych oporów naczyniowych dyn /cm ⁻⁵ /m ² (zakres)		1,811 (949-4,098)	1,336 (753-3,337)	1,303 (750-1,969)	1,011 (572-3,986)	1,369 (586-3,280)	1,647 (402-2,659)
Saturacja mieszanej krwi żyłnej, % (zakres)		60,5% (44,2%-71,8%)	65,8% (39,9%-81,1%)	61,1% (51,4%-78,8%)	61,4% (30,7%-74,6%)	68,3% (61,8%-72,6%)	62,5% (49,1%-72,3%)
Ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej, mmHg (zakres)		70,5 (50,0-147,0)	81,0 (54,0-166,0)	62,8 (47,8-101,0)	66,1 (64,0-72,3)	76,7 (49,0-82,0)	68,5 (56,3-135,7)
Ciśnienie parcjalne tlenu węgla, mmHg (zakres)		29,5 (23,6-40,0)	35,7 (23,5-59,4)	33,2 (22,0-39,0)	34,2 (27,8-41,0)	38,4 (29,4-55,7)	34,0 (29,7-37,9)

Tabela 50. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania tadalafilu względem placebo w ramach leczenia I rzutu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (badanie o akronimie PHIRST-1) [2]-[13].

Badanie o akronimie PHIRST-1 [2]-[13]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji oraz czas badania	
<p>RCT, podwójnie zamaskowane z wykorzystaniem podwójnej imitacji (ang. <i>double dummy</i>), w układzie równoległym, wielośrodkowe, międzynarodowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 84 ośrodki kliniczne w Kanadzie, USA, Japonii i Europie.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, którzy byli lub nie byli wcześniej leczeni bozentanem</p> <p><u>Liczebność populacji zrandomizowanej: N= 406.</u></p> <p><u>Liczebność populacji poddanej terapii: N= 405:</u></p> <p>tadalafil 2,5 mg/dobę: N=82/405 (20,2%)*,</p> <p>tadalafil 10 mg/dobę: N=80/405 (19,8%)*,</p> <p>tadalafil 20 mg/dobę: N=82/405 (20,2%)*,</p> <p>tadalafil 40 mg/dobę: N=79/405 (19,5%)*</p> <p>vs</p> <p>placebo: N=82/405 (20,2%)*</p> <p>Dodatkowo pacjenci przyjmujący bozentan w maksymalnej, stałej dawce 125 mg stosowanej 2 razy dziennie przez co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem skryningu mogli kontynuować tą terapię w trakcie badania.</p>	<p>Czas trwania badania: sierpień 2005 r. – sierpień 2007 r.</p> <p>Długość okresu leczenia: 16 tygodni</p> <p>Długość okresu obserwacji: 16 tygodni</p> <p>Możliwość uczestniczenia w fazie przedłużonej badania</p>	
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji		Oceniane punkty końcowe
		<p>tadalafil 2,5 mg/dobę: ogółem 18/82 (22,0%)* działania niepożądane: 13/82 (15,9)*, wycofanie zgody: 5/82 (6,1%)*;</p> <p>tadalafil 10 mg/dobę: ogółem: 9/80 (11,3%)*, działania niepożądane: 6/80 (7,5%)*, –zgon: 1/80 (1,3%)*,</p> <p>utrata w okresie obserwacji: 1/80 (1,3%)*;wycofanie zgody: 1/80 (1,3%);</p> <p>tadalafil 20 mg/dobę: ogółem: 16/82 (19,5%)*, działania niepożądane: 8/82 (9,8%)*, –zgon: 1/82 (1,2%)*,</p> <p>decyzja badacza: 3/82 (3,7%)*,</p> <p>nowa terapia tętniczego nadciśnienia płucnego: 2/82 (2,4%)*,</p> <p>naruszenie protokołu: 2/82 (2,4%)*</p> <p>tadalafil 40 mg/dobę: ogółem: 8/79 (10,1%)*, działania niepożądane: 7/79 (8,7%)*,</p> <p>nowa terapia tętniczego nadciśnienia płucnego: 1/79 (1,3%)*;</p> <p>Placebo ogółem: 13/82 (15,9%)*, działania niepożądane: 12/82 (14,6%)*, zgon: 1/82 (1,2%)*</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku testu 6MWD względem wartości początkowych, zmiana klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, czas od randomizacji do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego definiowanego jako: zgon, przeszczep serca i/lub płuca, sepsosomia przedśionkowa, hospitalizacja z powodu pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego, konieczność rozpoczęcia nowej terapii, pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza SF 26 (wersja 2²²) oraz EuroQol-5D, <ul style="list-style-type: none"> zmiany parametrów hemodynamicznych, niepożądane profil bezpieczeństwa.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • wiek; co najmniej 12 lat, • objawowe tętnicze nadciśnienie płucne: idiopatyczne, dziedziczne lub związane z chorobami tkanki łącznej, zakażeniem wirusem HIV lub wrodzonymi przeciekami systemowo-płucnym (np. związane z ubytkami w przegrodzie międzyprzedsionkowej i powodujące saturację tlenem w tętnicy >88% lub po operacji korekcyjnej ubytku w przegrodzie międzykomorowej co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania), • rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego: średnie, spoczynkowe ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg, naczyniowy opór płucny ≥ 3 jednostki Wooda, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej ≤ 15 mmHg. 	<ul style="list-style-type: none"> • wynik testu 6-minutowego marszu <150 metrów lub >450 metrów, • leczenie za pomocą epoprostenolu (dożylnie), iloprostu (dożylnie lub w inhalacji) lub treprostynilu (podskórnie). <p>Pacjenci przyjmujący maksymalną, stałą dawkę bozentanu 125 mg/2x na dobę przez, co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem badania skryningowego mogli kontynuować terapię tym preparatem w czasie trwania badania (jednocześnie z tadalafil). </p>
Komentarz /ograniczenia badania	
<p>Badanie randomizowane - podano opis metody randomizacji (metoda stratyfikacji względem wyniku testu 6MWD, typu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz wcześniejszego stosowania bozentanu), badanie z podwójnym zamaskowaniem (ang. <i>double-blind</i>) oraz podwójną imitacją (ang. <i>double-dummy</i>). Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych.</p>	

Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania tadalafilu względem placebo w ramach leczenia I rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (badanie o akronimie PHIRST-1) [2]-[13] (na podstawie referencji [2] – populacja ogólna).

Parametr	Grupa badana				Grupa kontrolna: placebo N=82	
	Tadalafil 2,5 mg N=82	Tadalafil 10 mg N=80	Tadalafil 20 mg N=82	Tadalafil 40 mg N=79		
Wiek, lata (SD)	54 (16)	54(15)	53 (16)	53 (15)	55 (15)	
Płeć, n (%)	kobiety	64 (78%)	67 (84%)	62 (76%)	59 (75%)	65 (79%)
	mężczyźni	18 (22%)	13 (16%)	20 (24%)	20 (25%)	17 (21%)
Rasa, n (%)	biała	65 (79%)	64 (80%)	61 (74%)	64 (81%)	72 (88%)
	azjatycka	9 (11%)	5 (6%)	9 (11%)	8 (10%)	3 (4%)
	afrykańska	7 (9%)	8 (10%)	8 (10%)	4 (5%)	7 (9%)
	inna	1 (1%)	3 (4%)	4 (5%)	3 (4%)	0 (0%)
Waga, kg (SD)	76 (20)	74 (21)	76 (21)	74 (19)	77 (22)	
Długość trwania tętniczego nadciśnienia płucnego, n (%)	≥ 0 < 2 lata	41 (50%)	47 (59%)	46 (56%)	41 (52%)	49 (60%)
	≥ 2 < 4 lata	16 (20%)	22 (28%)	12 (15%)	14 (18%)	13 (16%)
	≥ 4 lata	25 (30%)	11 (14%)	24 (29%)	24 (30%)	20 (24%)
Patogeneza tętniczego nadciśnienia tętniczego, n (%)	idiopatyczne/rodzinne	45 (55%)	52 (65%)	50 (61%)	46 (58%)	54 (66%)
	stosowanie leków anorektycznych	5 (6%)	1 (1%)	4 (5%)	4 (5%)	2 (2%)
	choroby tkanki łącznej	16 (20%)	23 (29%)	21 (26%)	19 (24%)	16 (20%)
	ubytki w przegrodzie międzyprzedsionkowej	7 (9%)	4 (5%)	4 (5%)	8 (10%)	9 (11%)
	chirurgiczna naprawa ubytku w przegrodzie międzykomorowej lub przetrwałego przewodu tętniczego utrzymujące się co najmniej przez 1 rok	9 (11%)	0 (0%)	3 (4%)	2 (3%)	1 (1%)
Jednoczesne stosowanie bozentanu, n (%)	43 (52%)	41 (51%)	45 (55%)	42 (53%)	45 (55%)	
Wynik testu 6-minutowego marszu, m (SD)	347 (71)	338 (75)	338 (74)	352 (78)	343 (84)	

Parametr		Grupa badana				Grupa kontrolna: placebo N=82
		Tadalafil 2,5 mg N=82	Tadalafil 10 mg N=80	Tadalafil 20 mg N=82	Tadalafil 40 mg N=79	
Nasilenia duszności według skali Borga (SD)		4 (2)	4 (2)	4 (2)	4 (2)	4 (2)
Klasa czynnościowa NYHA według klasyfikacji WHO, n (%)	Klasa I	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	1 (1%)
	Klasa II	29 (35%)	24 (30%)	28 (34%)	26 (33%)	23 (28%)
	Klasa III	49 (60%)	54 (68%)	54 (66%)	51 (65%)	56 (68%)
	Klasa IV	3 (4%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)
Parametry hemodynamiczne (populacja pacjentów włączonych do subbadania dotyczącego hemodynamiki)	liczba pacjentów, n	24	18	17	18	16
	ciśnienie w tętnicy płucnej, mmHg (SD)	54 (15)	51 (16)	58 (13)	54 (8)	49 (12)
	indeks serca, l/min./m ² (SD)	2,5 (0,7)	2,6 (0,8)	2,6 (0,4)	2,6 (0,7)	2,4 (0,5)
	naczyniowy opór płucny dyn/sec/cm ⁻⁵ (SD)	852 (416)	843 (475)	972(392)	901 (488)	827 (399)

Tabela 52. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania tadalafilu względem placebo w ramach leczenia I rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (badanie o akronimie PHIRST-1) [2]-[13] (na podstawie referencji [4] - populacja nieotrzymująca bozentanu).

Parametr		Grupa badana		Grupa kontrolna:
		Tadalafil 20 mg N=37	Tadalafil 40 mg N=37	Placebo N=37
Wiek, lata (SD)		56,6 ($\pm 15,9$)	55,4 ($\pm 17,4$)	58,9 ($\pm 13,3$)
Płeć, n (%)	kobiety	26 (70%)	26 (70%)	30 (82%)
	mężczyźni*	11 (30%)	11 (30%)	7 (8%)
Rasa, n (%)	biała	29 (78%)	29 (78%)	34 (92%)
	azjatycka	3 (8%)	3 (8%)	2 (5%)
	afrykańska	2 (5%)	5 (14%)	1 (3%)
	inna	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Waga, kg (SD)		81,9 ($\pm 22,5$)	73,1 ($\pm 19,6$)	77,6 ($\pm 21,9$)
Długość trwania tętniczego nadciśnienia płucnego, n (%)	$\geq 0 < 2$ lata	32 (86%)	26 (70%)	31 (84%)
	$\geq 2 < 4$ lata	1 (3%)	3 (8%)	0 (0%)
	≥ 4 lata	4 (11%)	8 (22%)	6 (16%)
Patogeneza tętniczego nadciśnienia tętniczego, n (%)	idiopatyczne/rodzinne	25 (68%)	24 (65%)	23 (62%)
	choroby tkanki łącznej	9 (24%)	8 (22%)	8 (22%)
	ubytki w przegrodzie międzyprzedsionkowej	1 (3%)	3 (8%)	4 (11%)
	stosowanie leków anorektycznych	1 (3%)	2 (5%)	2 (5%)
	chirurgiczna naprawa ubytku w przegrodzie międzykomorowej lub przetrwałego przewodu tętniczego utrzymujące się co najmniej przez 1 rok	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Wynik testu 6-minutowego marszu, m (SD)		327,3 ($\pm 77,3$)	342,5 ($\pm 81,0$)	337,2 ($\pm 84,0$)
Klasa czynnościowa NYHA według klasyfikacji WHO, n (%)	Klasa I	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
	Klasa II	15 (40%)	9 (24%)	10 (27%)
	Klasa III	22 (60%)	27 (73%)	25 (68%)
	Klasa IV	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Nasilenia duszności według skali Borga (SD)		3,3 ($\pm 1,8$)	4,0 ($\pm 2,6$)	4,6 ($\pm 2,3$)

Tabela 53. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania syldenafilu względem placebo w ramach leczenia I rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (badanie o akronimie SUPER-1) [20]-[20].

Badanie o akronimie SUPER-1 [20]-[20]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji oraz czas badania	
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 53 ośrodki kliniczne w USA, Meksyku, Ameryce Południowej, Europie, Azji, Australii, Południowej Afryce oraz Izraelu.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym.</p> <p>Liczba pacjentów poddana randomizacji: N= 278.</p> <p>Liczba pacjentów poddanych terapii: N= 277:</p> <p>syldenafil 20 mg/dobę: 69/277 (24,9%)*, syldenafil 40 mg/dobę: 67/277 (24,2%)*, syldenafil 80 mg/dobę: 71/277 (25,6%)*, placebo: 70/277 (25,3%)*.</p> <p>Pacjenci mogli przyjmować badane leki wraz z konwencjonalną terapią z wyłączeniem: epoprostenolu (dożylnie), iloprostu (dożylnie i wziewnie), bozentanu (doustnie), treprostynilu (podskórnie) oraz suplementacji L-argininą.</p>	<p>Czas trwania badania: Październik 2002 r. – listopad 2003 r. Długość okresu leczenia: 12 tygodni Długość okresu obserwacji: 12 tygodni Możliwość uczestniczenia w fazie przedłużonej badania: kolejne 12 tygodni.</p>	
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <p>8 osób utraconych z badania 4 zgony</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku testu 6MWD w odniesieniu do wartości początkowych, zmiana klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, czas od randomizacji do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego definiowanego jako: zgon, przeszczep, hospitalizacja wywołana przebiegiem tętniczego nadciśnienia płucnego, konieczność rozpoczęcia nowej terapii np. epoprostenolem (dożylnie) lub bozentanem (doustnie), ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza SF 26 (wersja 2²²) oraz EuroQol-5D, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, zmiany parametrów hemodynamicznych, niepożądane profil bezpieczeństwa.
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Tętnicze nadciśnienie płucne (idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne lub nadciśnienie płucne związane z chorobami tkanki łącznej lub występujące po operacji korekcyjnej wrodzonego przecieku systemowo-płucnego co najmniej 5 lat przed włączeniem do badania), rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego: średnie, spoczynkowe ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej ≤ 15 mmHg. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie za pomocą epoprostenolu (dożylnie), bozentanu (doustnie.), iloprostu (wziewnie lub dożylnie) lub stosowanie treprostynilu podawanego podskórnie oraz suplementacja L-argininy, odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu (6MWD) < 100 m oraz > 450 m. 	
<p>Komentarz /ograniczenia badania</p> <p>Badanie randomizowane - podano opis metody randomizacji (metoda stratyfikacji względem wyniku testu 6MWD oraz etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego), badanie z podwójnym zamaskowaniem (ang. <i>double-blind</i>). Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych.</p>			

Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania sydenafilu względem placebo w ramach leczenia I rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (badanie o akronimie SUPER-1) [20]-[20].

Parametr		Grupa badana			Grupa kontrolna: Placebo (N=70)
		Sydenafil 20 mg N=69	Sydenafil 40 mg N=67	Sydenafil 80 mg N=71	
Wiek, lata (SD)		47 (14)	51 (15)	48 (15)	49 (17)
Płeć, n (%)	kobiety	49 (71%)	47 (70%)	56 (79%)	57 (81%)
	mężczyźni				
Rasa, n (%)	biała	59 (86%)	58 (87%)	58 (82%)	61 (87%)
	czarna	0 (0%)	4 (6%)	1 (1%)	1 (1%)
	azjatycka	6 (9%)	2 (3%)	9 (13%)	2 (3%)
	inna	4 (6%)	3 (4%)	3 (4%)	6 (9%)
Waga, kg (SD)		71 (17)	75 (17)	71 (17)	74 (19)
Patogeneza tętniczego nadciśnienia tętniczego	idiopatyczne	44 (64%)	43 (64%)	46 (65%)	42 (60%)
	choroby tkanki łącznej, w tym:				
	twardzina (sklerodermia)	9 (13%)	11 (16%)	10 (14%)	8 (11%)
	toczeń rumieniowaty układowy	6 (9%)	3 (4%)	6 (8%)	4 (6%)
	inne choroby tkanki łącznej	6 (9%)	6 (9%)	5 (7%)	10 (14%)
	chirurgiczna naprawa przecieku systemowo-płucnego	4 (6%)	4 (6%)	4 (6%)	6 (9%)
Wynik testu 6-minutowego marszu, m (SD)		347 (90)	345 (77)	339 (79)	344 (79)
Klasa czynnościowa NYHA według klasyfikacji WHO, n (%)	Klasa I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
	Klasa II	24 (35%)	23 (34%)	28 (39%)	32 (46%)
	Klasa III	40 (58%)	44 (66%)	42 (59%)	34 (49%)
	Klasa IV	5 (7%)	0 (0%)	1 (1%)	3 (4%)
Parametry hemodynamiczne	częstość akcji serca, uderzeń/minutę (SD)	82 (12)	77 (11)	79 (11)	81 (16)
	ciśnienie w tętnicy płucnej mmHg, (SD)	54 (13)	49 (13)	52 (16)	56 (16)
	indeks serca l/min./m ² (SD)	2,4 (0,7)	2,3 (0,7)	2,5 (0,8)	2,2 (0,6)
	nacyniowy opór płucny dyn/sec/cm ⁻⁵ (SD)	987 (464)	869 (438)	918 (601)	1051 (512)
	ciśnienie w prawym przedsionku serca, mmHG (SD)	8 (5)	9 (6)	9 (5)	9 (4)

Tabela 55. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie BREATHE-1 dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [21].

[21] Badanie o akronimie BREATHE-1; Rubin L.J. et al., 2002		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badania wieloośrodkowe, randomizowane, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane.</p> <p>Podtyp badań: IIA.</p> <p>Badania typu <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 27 ośrodków klinicznych w Europie, Ameryce Północnej, Izraelu oraz Australii</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z ciężkim, objawowym tętniczym nadciśnieniem płucnym o etiologii idiopatycznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej (sklerodermią lub toczeniem układowym) w III lub IV klasie czynnościowej według WHO.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>grupa badana: bozentan w dawce 125 mg/2xdobę, N=74 lub 250 mg/2xdobę, N=70,</p> <p>grupa kontrolna: placebo, N=69,</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Bozentan w dawce 125 mg/2x dobę lub 250 mg/2x dobę lub placebo (doustnie).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>16 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>28 tygodni.</p>
	<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6-MWD) względem wartości początkowej i skorygowana o wartości uzyskane w grupie placebo, • zmiany nasilenia duszności w skali Borga, • zmiany klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, • czas do wystąpienia pogorszenia przebiegu klinicznego nadciśnienia płucnego (definiowanego jako: zgon, konieczność przeszczepienia płuc, hospitalizacja z powodu PAH, brak poprawy klinicznej, pogorszenie przebiegu choroby prowadzące do wycofania z dalszego udziału w badaniu, zabieg septostomii przedsionkowej konieczność zastosowania epoprostenolu), • profil bezpieczeństwa.
	<p>Wszyscy pacjenci pierwotnie włączeni do badania ukończyli pierwszą fazę badania (do 28. tygodnia).</p>	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu: 150-450 metry, • średnie ciśnienie w tętnicach płucnych w spoczynku (mPAP) >25 mmHg, • płucne włóscinkowe ciśnienie zaklinowania <15 mm Hg, • opór naczyń płucnych >240 dyn/s/cm⁵. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoczęcie lub zakończenie jakiegokolwiek terapii PAH w okresie 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania, • długoterminowe leczenia za pomocą epoprostenolu w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, • stosowanie glibenklamidu lub cyklosporyny. 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie przeprowadzone z randomizacją (brak opisu metody randomizacji) oraz podwójnym zamaskowaniem (brak opisu metody zamaskowania). Analizowane grupy pacjentów były podobne pod względem demograficznym i klinicznym (patrz tabela z charakterystyką populacji). Przedstawiono informacje w zakresie utraty pacjentów z obu faz badania.</p>		

Tabela 56. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie BREATHE-1 dotyczącego zastosowania bozentanu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [21].

Parametr	Grupa badana			Grupa kontrolna; placebo (N=69)
	Bozentan 125 mg (n=74)	Bozentan 250 mg (N=70)	Bozentan 125/250 mg (N=144)	
Wiek ± SD	50,4±15,9	47,0±15,6	48,7±15,8	47,2±16,2
Płeć żeńska	57 (77%)	57 (81%)	114 (79%)	54 (78%)
Grupa etniczna				
Biała	57 (77%)	54 (77%)	111 (77%)	59 (86%)
Inne	17 (23%)	16 (23%)	33 (23%)	10 (14%)
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego				
Pierwotne	57 (77%)	45 (64)	102 (71%)	48 (70%)
Związane ze sklerodermią	13 (18%)	20 (29%)	33 (23%)	14 (20%)
Związane z toczniem układowym	4 (5%)	5 (7%)	9 (6%)	7 (10%)
Wcześniejsze lub jednoczesne leczenie				
Leki przeciwzkrzepowe	51 (69%)	50 (71%)	101 (70%)	50 (72%)
Leki moczopędne	40 (54%)	39 (56%)	79 (55%)	32 (46%)
Blokery kanałów wapniowych	33 (45%)	31 (44%)	64 (44%)	36 (52%)
tlenoterapia	19 (26%)	22 (31%)	41 (28%)	23 (33%)
Klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO				
III	68 (92%)	62 (89%)	130 (90%)	65 (94%)
IV	6 (8%)	8 (11%)	14 (10%)	4 (6%)
Dystans pokonywany w czasie 6.-minutowego marszu; wynik testu 6-MWD (metry)				
Średnia ± SD	326±73	333±75	330±74	344±76
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mm Hg)				
Średnia ± SD	53±14	57±17	55±16	53±17
Indeks sercowy (L/min/m²; wartości średnie ± SD)				
Średnia ± SD	2,5±0,8	2,2±0,8	2,4±0,8	2,4±0,7
Opór w naczyniach płucnych (dyna x sek/cm⁵)				
Średnia ± SD	884±412	1167±875	1014±678	880±540
Czas od postawienia diagnozy (miesiące)				
Średnia ± SD	30±33	30±38	30±35	28±48
Nasilenie duszności w skali Borga				
Średnia ± SD	3,3±2,2	3,8±1,9	3,6±2,0	3,8±2,0

Tabela 57. Charakterystyka badania klinicznego Channick et al. dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [22]-[23].

[22]-[23] Channick RN. et al., 2001; Badesch DB. et al., 2002			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badania wielośrodkowe, randomizowane, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane.</p> <p>Podtyp badań: IIA.</p> <p>Badania typu <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 5 ośrodków klinicznych w USA oraz 1 ośrodek we Francji</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z ciężkim, pierwotnym tętniczym nadciśnieniem płucnym lub związanym ze sklerodermią w III lub IV klasie czynnościowej według WHO.</p> <p>Liczebność grup: grupa badana: bozentan w dawce 62,5mg/2x dobę, następnie 125 mg/2x dobę, N=22, grupa kontrolna: placebo, N=11,</p> <p>Schemat podania: Bozentan w dawce 125 mg/2x dobę lub placebo (doustnie).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 28 tygodni.</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6-MWD), • zmiany parametrów hemodynamicznych (sercowych, oddechowych), • zmiany klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, • wycofanie z badania z powodu klinicznego pogorszenia.
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <p>Z 36 pacjentów włączonych pierwotnie do badania, 4 wykluczono z powodu niespełnienia kryteriów włączenia. Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia zostali poddani analizie w 12. tygodniu terapii.</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • objawowe nadciśnienie płucne pomimo wcześniejszego leczenia preparatami rozszerzającymi naczynia, lekami przeciwzakrzepowymi, diuretykami, glikozydami nasercowymi, lub suplementacji tlenem, • odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu w zakresie: 150 – 500 m, • średnie płucne ciśnienie tętnicze >25 mmHg, • płucne włóscinkowe ciśnienie zaklinowane <15 mmHg, • opór naczyń płucnych >240 dyny/sek/cm⁻⁵. 		<ul style="list-style-type: none"> • niestabilny stan kliniczny w przypadku IV klasy czynnościowej, • rozpoczęcie lub zaprzestanie leczenia lekami przeciwzakrzepowymi, diuretykami, glikozydami nasercowymi, lub suplementacja tlenem w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do badania, • długotrwałe leczenie epoprostenolem, • leczenie glibenklamidem lub cyklosporyną w ciągu ostatniego miesiąca. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie przeprowadzone z randomizacją (randomizacja komputerowa) oraz podwójnym zamaskowaniem (brak opisu metody zamaskowania). Analizowane grupy pacjentów były podobne pod względem demograficznym i klinicznym (patrz tabela z charakterystyką populacji). Przedstawiono informacje dotyczące utraty pacjentów z badania.</p>			

Tabela 58. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym Channick et al. dotyczącym zastosowania bozentanu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [22]-[23].

Parametr	Grupa badana; bozentan 125 mg (n=21)	Grupa kontrolna; placebo (N=11)
Wiek (SD)	52,2 (12,2)	47,4 (14,0)
Płeć żeńska	17 (81%)	11 (100%)
Grupa etniczna		
Biała	16 (76%)	9 (82%)
Czarna	3 (14%)	2 (18%)
Inna	2 (10%)	0 (0,0%)
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego		
Pierwotne	17 (81%)	10 (91%)
Związane ze sklerodermią	4 (19%)	1 (9%)
Wcześniejsze lub jednoczesne leczenie		
Warfaryna	15 (71%)	8 (73%)
Diliazem	6 (29%)	2 (18%)
Amlodypina	3 (14%)	4 (36%)
Klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO		
III	21 (100%)	611 (100%)
IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Dystans pokonywany w czasie 6.-minutowego marszu; wynik testu 6-MWD; metry		
Średnia (SD)	360 (86)	355 (82)
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mm Hg)		
Średnia (SD)	54 (13)	56 (10)
Indeks sercowy (L/min/m²)		
Średnia (SD)	2,4 (0,7)	2,5 (1,0)
Opór w naczyniach płucnych (dyna x sek/cm⁵)		
Średnia (SD)	896 (425)	942 (430)
Czas od postawienia diagnozy (miesiące)		
Średnia (SD)	21,1 (17,6)	36,4 (34,4)
Nasilenie duszności w skali Borga		
Średnia (SD)	4,38 (1,80)	4,18 (1,94)

Tabela 59. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie EARLY dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [24]-[28].

[24]-[28] Badanie o akronimie EARLY, Galie N. et al., 2008			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badania wieloośrodkowe, randomizowane, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane.</p> <p>Podtyp badań: IIA.</p> <p>Badania typu <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki:</p> <p>52 ośrodki kliniczne w 12 państwach.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z: zakażeniem wirusem HIV, stosowaniem leków anorektycznych, chorobami tkanki łącznej lub chorobami immunologicznymi, ubytkiem w przegrodzie międzyprzedsionkowej o średnicy <2 cm lub ubytkiem w przegrodzie międzykomorowej o średnicy <1 cm, otwartym przewodem tętniczym (Botalla), w II klasie czynnościowej według WHO.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p><u>grupa badana</u>: bozentan 62,5mg/2x dobę, a następnie 125 mg/2x dobę, N=93,</p> <p><u>grupa kontrolna</u>: placebo, N=92,</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Bozentan lub placebo w postaci doustnej.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>6 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>6 miesięcy.</p>	
			Oceniane punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu, • zmiany nasilenia duszności w skali Borga, • zmiany klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO, • zmiany parametrów hemodynamicznych, • wystąpienie klinicznego pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego (definiowanego jako: zgon z jakichkolwiek przyczyn, hospitalizacja z powodu komplikacji związanych z chorobą, objawowa progresja choroby), • profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <p>22 pacjentów nie ukończyło badania. Przyczynami wycofania z udziału w badaniu były przede wszystkim działania niepożądane w grupie badanej oraz pogorszenie przebiegu choroby w grupie kontrolnej.</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu <80% wartości prawidłowych lub <500 m w przypadku jednoczesnego nasilenia duszności w skali Borga na poziomie ≥ 2 punktów, • opór naczyń płucnych ≥ 320 dyny/sek/cm⁻⁵. 		<ul style="list-style-type: none"> • jednoczesne stosowanie pochodnych prostacykliny lub innych antagonistów receptorów dla endoteliny (dozwolone było jednoczesne przyjmowanie sydenafilu oraz stosowanie stałych dawek leków przeciwzakrzepowych i antagonistów kanałów wapniowych w przypadku ich wcześniejszego stosowania przez co najmniej 1 miesiąc przed randomizacją). 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie przeprowadzone z randomizacją (randomizacja centralna, głosowa) oraz podwójnym zamaskowaniem (przedstawiono opis metody zamaskowania). Analizowane grupy pacjentów były podobne pod względem demograficznym i klinicznym (patrz tabela z charakterystyką populacji). Przedstawiono informacje dotyczące utraty pacjentów z badania.</p>			

Tabela 60. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie EARLY dotyczącego zastosowania bozentanu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [24]-[28].

Parametr	Grupa badana; bozentan (N=93)	Grupa kontrolna; placebo (N=92)
Wiek (SD)	45,2 (17,9)	44,2 (16,5)
Płeć żeńska	71 (76%)	58 (63%)
Grupa etniczna		
Biała	87 (94%)	81 (88%)
Czarna	2 (2%)	3 (3%)
Azjatycka	4 (4%)	8 (9%)
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego		
Idiopatyczne	54 (58%)	58 (63%)
Związane z wrodzonymi wadami serca	16 (17%)	16 (17%)
Związane z chorobami tkanki łącznej	18 (19%)	15 (16%)
Związane z zakażeniem wirusem HIV	5 (5%)	2 (2%)
Inne przyczyny	0 (0,0%)	1 (1%)
Inne metody leczenia		
Doustne leki przeciwzakrzepowe	55 (59%)	60 (65%)
Blokery kanałów wapniowych	29 (31%)	38 (41%)
Sildenafil	14 (15%)	15 (16%)
Dystans pokonywany w czasie 6.-minutowego marszu; wynik testu 6-MWD (metry)		
Średnia (SD)	438 (86)	431 (91)
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mm Hg)		
Średnia (SD)	52,5 (18,9)	52,3 (16,0)
Indeks sercowy (L/min/m²)		
Średnia (SD)	2,7 (0,8)	2,7 (0,6)
Opór w naczyniach płucnych (dyna x sek/cm⁵)		
Średnia (SD)	839 (531)	805 (369)
Czas od postawienia diagnozy (lata)		
Średnia (SD)	2,9 (5,5)	3,7 (6,5)

Tabela 61. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie AIR dotyczącego zastosowania iloprost w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [29]-[30].

[29]-[30] Badanie o akronimie AIR, Olschewski H. et al., 2002			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badania wieloośrodkowe, randomizowane, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane.</p> <p>Podtyp badań: IIA.</p> <p>Badania typu <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki:</p> <p>37 ośrodków klinicznych w Europie</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym lub związanym ze stosowaniem leków anorektycznych, chorobą tkanki łącznej (sklerodermią) lub w przebiegu nieoperacyjnej, przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej, w III lub IV klasie czynnościowej według WHO.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p><u>grupa badana</u>: iloprost w dawce 30 µg/dobę, N=101,</p> <p><u>grupa kontrolna</u>: placebo, N=102,</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Iloprost w dawce 30 µg/dobę lub placebo (w postaci inhalacji z nebulizatora).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>12 tygodni.</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (o co najmniej 10%), zmiany nasilenia duszności w skali Mahlera, poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO przy braku klinicznego pogorszenia przebiegu choroby lub zgonu w czasie 12 tygodni leczenia, zmiany parametrów hemodynamicznych, ocena jakości życia, wystąpienie klinicznego pogorszenia przebiegu nadciśnienia zgon, konieczność przeszczepu płuc, profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p>	
		<p>Wszyscy pacjenci zrandomizowani do obu porównywanych grup ukończyli 12-tygodniowy okres leczenia.</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu: 50-500 m; wiek > 18 roku życia, III lub IV klasa czynnościowa NYHA, pomimo wcześniejszego stosowania standardowej terapii, średnie ciśnienie w tętnicach płucnych (mPAP) > 30 mmHg. 		<ul style="list-style-type: none"> stosowanie leków ocenianych w badaniu, pochodnych prostacykliny lub beta-blokerów (dozwolone było stosowanie antagonistów kanałów wapniowych w ustabilizowanej dawce), płucne włóścikowe ciśnienie zaklinowane w spoczynku > 15 mmHg, indeks sercowy w spoczynku < 1,5 lub > 4 l/min/m², krwawienia, bilirubina > 3 mg/dl, klirens kreatyniny < 30 ml/min., nasiloną pojemność życiowa (FVC) < 50%, wartość FEV1 poniżej średniej wartości normy - 2xDS, niestabilność kliniczna. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie przeprowadzone z randomizacją (randomizacja ze stratyfikacją) oraz podwójnym zamaskowaniem (przedstawiono opis metody zamaskowania). Analizowane grupy pacjentów były podobne pod względem demograficznym i klinicznym (patrz tabela z charakterystyką populacji). Przedstawiono informacje dotyczące utraty pacjentów z badania.</p>			

Tabela 62. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie AIR dotyczącego zastosowania iloprostu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [29]-[30].

Parametr	Grupa badana; iloprost (N=101)	Grupa kontrolna; placebo (N=102)
Wiek (SD)	51,2±13,2	52,8±12,0
Płeć żeńska	68,3%	66,7%
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego		
Pierwotne	51 (50,5%)	10 (9,1%)
Inne niż pierwotne	50 (49,5%)	51 (50,0%)
Związane ze stosowaniem leków anorektycznych	4 (4,0%)	5 (4,9%)
Związane z kolagenowymi schorzeniami naczyń	13 (12,9%)	22 (21,6%)
Związane z chorobą zakrzepowo-zatorową	33 (32,7%)	24 (23,5%)
Inne metody leczenia		
Doustne leki rozszerzające naczynia krwionośne	52 (51,5%)	58 (56,9%)
Klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO		
III	60 (59,4%)	59 (57,8)
IV	41 (40,6%)	43 (42,2%)
Dystans pokonywany w czasie 6.-minutowego marszu; wynik testu 6-MWD (metry)		
Średnia ± SD	332±93	315±96
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mm Hg)		
Średnia ± SD	52,8±11,5	53,8±14,1
Indeks sercowy (L/min/m²)		
Średnia ± SD	3,8±1,1	3,8±0,9
Opór w naczyniach płucnych (dyna x sek/cm⁵)		
Średnia ± SD	1029±390	1041±493
Nasilenie duszności w skali Mahlera		
Średnia ± SD	4,14±1,8	4,27±1,8

Tabela 63. Charakterystyka badania klinicznego Simoneau et al. dotyczącego zastosowania treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [31].

[31] Simoneau G. et al., 2002			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badania wielośrodkowe, randomizowane, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane. Podtyp badań: IIA. Badania typu <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 24 ośrodki kliniczne w Ameryce Północnej (Kanada, Meksyk, USA) oraz 16 ośrodków klinicznych w: Australii, Belgii, Francji, Niemczech, Izraelu, Włoszech, Polsce, Hiszpanii oraz Wielkiej Brytanii.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4 Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym lub związanym z chorobami tkanki łącznej lub wrodzonymi wadami serca, w II, III lub IV klasie czynnościowej według WHO.</p> <p>Liczebność grup: <i>grupa badana:</i> treprostynil w dawce początkowej 1,25, maksymalnie – 22,5 ng/kg/minutę, N=236, <i>grupa kontrolna:</i> placebo, N=233,</p> <p>Schemat podania: treprostynil lub placebo w postaci ciągłej infuzji podskórnej.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu, kliniczne pogorszenie przebiegu choroby, zgon, konieczność transplantacji płuc, rezygnacja z dalszego leczenia z powodu pogorszenia choroby, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, ocena duszności i zmęczenia (<i>Dyspnea – Fatigue Rating</i>), zmiany parametrów hemodynamicznych, ocena jakości życia w skali <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>, profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <p>Nie podano dokładnych informacji dotyczących utraty pacjentów z okresu obserwacji (podano, że wszyscy pacjenci za wyjątkiem 1 chorego uwzględniono w analizie dotyczącej zmian wydolności wysiłkowej).</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek: 8-75 lat, II, III lub IV klasa czynnościowa NYHA, średnie ciśnienie spoczynkowe w tętnicy płucnej (mPAP) ≥ 25 mmHg, włośniczkowe ciśnienie zaklinowania ≤ 15 mmHg, naczyniowy opór płucny > 3 mmHg/L/min, badanie potwierdzające brak choroby zatorowej. 		<ul style="list-style-type: none"> choroba zakrzepowo – zatorowa potwierdzona scyntygrafią wentylacyjno–perfuzyjną płuc lub angiografią naczyń płucnych, nasiloną śródmiąższową chorobą płuc potwierdzoną testami czynnościowymi i tomografią komputerową, nadciśnienie wrotne lub związane z zakażeniem wirusem HIV, niekontrolowany bezdech senny, choroby lewej części serca w wywiadzie, inne choroby związane z nadciśnieniem płucnym (np. niedokrwistość sierpowatokrwinowa, schistosomatoza), wprowadzenie w ciągu ostatniego miesiąca nowego rodzaju terapii, przerwanie jakiegokolwiek terapii w ciągu ostatniego tygodnia z wyjątkiem stosowania leków przeciwzakrzepowych, wynik testu 6-MWD: 50-450 metry, zastosowanie pochodnych prostacykliny w ciągu ostatnich 30 dni. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie przeprowadzone z randomizacją (randomizacja blokowa z permutacją) oraz podwójnym zamaskowaniem (przedstawiono opis metody zamaskowania). Analizowane grupy pacjentów były podobne pod względem demograficznym i klinicznym (patrz tabela z charakterystyką populacji). Nie podano szczegółowych informacji dotyczących utraty pacjentów z badania.</p>			

Tabela 64. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym Simonneau et al. dotyczącym zastosowania treprostynilu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [31].

Parametr	Grupa badana; treprostynil (N=233)	Grupa kontrolna; placebo (N=236)
Wiek (SD)	44,6±1,0	44,4±0,9
Płeć żeńska	197 (85%)	185 (78%)
Grupa etniczna		
Biała	198 (85%)	198 (84%)
Czarna	13 (6%)	8 (3%)
Inne	22 (9%)	30 (13%)
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego		
Pierwotne	134 (58%)	136 (58%)
Związane chorobami tkanki łącznej	41 (17%)	49 (20%)
Wrodzone wady serca (przeciaki międzykomorowe)	58 (25%)	51 (22%)
Klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO		
II	25 (11%)	28 (12%)
III	190 (82%)	192 (81%)
IV	18 (8%)	16 (7%)
Dystans pokonywany w czasie 6.-minutowego marszu; wynik testu 6-MWD (metry)		
Średnia ± SD	326±5	327±6
Czas od postawienia diagnozy (lata)		
Średnia ± SD	4,3±0,5	3,3±0,5

Tabela 65. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego McLaughlin V.V. et al. dotyczącego zastosowania treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [32].

[32] McLaughlin V.V. et al., 2003		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie wielośrodkowe, randomizowane, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane. Podtyp badań: IIA. Badania typu <i>superiority</i>. Ośrodki: Brak danych. Ocena w skali Jadad: 3 Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym w III lub IV klasie czynnościowej według WHO. Liczebność grup: <u>grupa badana:</u> treprostynil w dawce początkowej wynoszącej: 2,5 do 5,0 ng/kg/minutę; maksymalna dawka - 20 ng/kg/minutę, N= 17, <u>grupa kontrolna:</u> placebo, N=9, Schemat podania: Treprostynil lub placebo w postaci ciągłej infuzji podskórnej.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 8 tygodni.</p>
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	2 pacjentów poddanych terapii treprostynilem nie ukończyło badania ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.	<ul style="list-style-type: none"> zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, zmiany parametrów hemodynamicznych, profil bezpieczeństwa.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu: 50-450 m, • średnie tętnicze ciśnienie płucne ≥ 25 mmHg, • płucne ciśnienie włósniczkowe zaklinowane lub końcoworozkurczowe ciśnienie lewokomorowe ≤ 15 mmHg, • płucny opór naczyniowy > 3 jednostek Wooda, • wiek ≥ 18 lat, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie przeprowadzone z randomizacją (brak opisu metody randomizacji) oraz podwójnym zamaskowaniem (brak opisu metody zamaskowania). Analizowane grupy pacjentów były podobne pod względem demograficznym i klinicznym (patrz tabela z charakterystyką populacji). Nie podano szczegółowych informacji dotyczących utraty pacjentów z badania.</p>	

W publikacji [32] dotyczącej badania oceniającego efekty kliniczne treprostynilu podawanego w postaci ciągłej infuzji podskórnej nie przedstawiano charakterystyki wyjściowej pacjentów, podano jednak informację, że do badania włączono pacjentów z wyjściowym wynikiem testu 6-MWD mieszczącym się w zakresie 50-450 metry.

Tabela 66. Charakterystyka kontynuacji randomizowanego badania klinicznego (o akronimie PHIRST-1) – badanie o akronimie PHIRST-2 dotyczące zastosowania tadalafilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [2], [33]-[34].

Badanie o akronimie PHIRST-2 [2], [33]-[34]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji oraz czas badania	
<p>Niekontrolowane, nierandomizowane podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne będące kontynuacją randomizowanego badania klinicznego o akronimie PHIRST-1; podtyp IVC.</p> <p>Ośrodki: brak szczegółowych informacji.</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym, spełniający kryteria włączenia do badania o akronimie PHIRST-1</p> <p><u>Liczebność populacji włączonej: N= 357.</u></p> <p><u>Liczebność populacji poddanej terapii: N= 357:</u></p> <p>[grupa w badaniu o akronimie PHIRST-1]</p> <p>tadalafil 20 mg/dobę [T20 mg]: N=63,</p> <p>tadalafil 40 mg/dobę [placebo]: N=75,</p> <p>tadalafil 40 mg/dobę [T2,5-20 mg]: N=150,</p> <p>tadalafil 40 mg/dobę [T40 mg]: N=69</p>	<p>Czas trwania badania: grudzień 2005 r. – luty 2012 r.</p> <p>Długość okresu leczenia: 52 tygodnie</p> <p>Długość okresu obserwacji: 52 tygodnie</p>	
	<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji (dawka tadalafilu podawana w badaniu o akronimie PHIRST-2 [grupa w badaniu o akronimie PHIRST-1])</p>	<p>Tadalafil 20 mg [T20 mg]: ogółem 11/63 (17,7%); zgon (n=2), działania niepożądane (n=3), wycofanie zgody na udział w badaniu (n=3), tzw. <i>lost to follow up</i> (n=1), nowe leczenie nadciśnienia tętniczego (n=1).</p> <p>Tadalafil 40 mg [placebo]: ogółem 13/75 (17,3%); zgon (n=2), działania niepożądane (n=3), wycofanie zgody na udział w badaniu (n=3), decyzja sponsora</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku testu 6MWD pomiędzy badaniami o akronimach PHIRST-1 i PHIRST-2, • zmiana klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, u pacjentów którzy w obu badaniach (o akronimie PHIRST-1 oraz PHIRST-2) otrzymywali tadalafil w dawce 20 lub 40 mg/dobę, <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego u pacjentów, którzy w obu badaniach (o akronimie PHIRST-1 oraz PHIRST-2) otrzymywali tadalafil w dawce 20 lub 40 mg/dobę, • czas przeżycia w przypadku pacjentów, którzy w obu badaniach (o akronimie PHIRST-1 oraz PHIRST-2)

	<p>(n=1), tzw. <i>lost to follow up</i> (n=1), pogarszający się stan pacjenta lub rozpoczęcie terapii (n=1), nowe leczenie nadciśnienia tętniczego (n=3). Tadalafil 40 mg [T2,5-20 mg]: ogółem 30/150 (20%); zgon (n=5), działania niepożądane (n=10), wycofanie zgody na udział w badaniu (n=4), decyzja badacza (n=4), tzw. <i>lost to follow up</i> (n=1), nowe leczenie nadciśnienia tętniczego (n=6). Tadalafil 40 mg [T40 mg]: ogółem 10/69 (14,5%); zgon (n=2), działania niepożądane (n=4), wycofanie zgody na udział w badaniu (n=1), decyzja sponsora (n=1), tzw. <i>lost to follow up</i> (n=1), pogarszający się stan pacjenta lub rozpoczęcie terapii (n=1), nowe leczenie nadciśnienia tętniczego (n=1).</p>	<p>otrzymywali tadalafil w dawce 20 lub 40 mg/dobę,</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa (występowanie poszczególnych działań niepożądanych oraz zgony).
<p>Do badania o akronimie PHIRST-2 włączono pacjentów spełniających kryteria włączenia/ wykluczenia z badania o akronimie PHIRST-1; w publikacji pełnotekstowej badania o akronimie PHIRST-2 [33] nie podano szczegółowych informacji na temat kryteriów włączenia/ wykluczenia; informacje te pochodzą ze strony rejestru badań klinicznych [34].</p>		
<p>Kryteria włączenia</p>		<p>Kryteria wykluczenia</p>
<ul style="list-style-type: none"> wiek; co najmniej 12 lat (zgoda rodziców) lub więcej, pacjenci, którzy uczestniczyli lub przegrali leczenie we wcześniejszym stadium badania klinicznego, kontrolowanym placebo (o akronimie PHIRST-1) w związku z wystąpieniem stanu klinicznego pogorszenia, pacjenci, którzy ukończyli 16 tygodni leczenia we wcześniejszym badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo (o akronimie PHIRST-1) oraz u których nie wystąpił stan klinicznego pogorszenia lub pogorszyło im się w 16 tygodniu badania, kobiety z negatywnym wynikiem testu ciążowego, które są skłonne do stosowania dwóch metod kontroli urodzeń. <p>Szczegółowe kryteria włączenia do wcześniejszego badania klinicznego o akronimie PHIRST-1 opisano w analizie klinicznej Wnioskodawcy (rozdział 15.5., tabela 45.).</p>	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci, którzy uczestniczyli lub przegrali leczenie we wcześniejszym badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo (o akronimie PHIRST-1), u których wystąpił stan klinicznego pogorszenia kiedy przyjmowali tadalafil w dawce 40 mg/dobę, pacjenci z lewostronną chorobą serca, pacjenci z zaburzeniami układu mięśniowo-szkieletowego, które ograniczają możliwość poruszania się, stosowanie azotanów, pacjenci, u których obecnie przeprowadzano niektóre zabiegi ogólnoustrojowe (nie podano jakie). <p>Szczegółowe kryteria wykluczenia z wcześniejszego badania klinicznego o akronimie PHIRST-1 opisano w analizie klinicznej Wnioskodawcy (rozdział 15.5., tabela 45.).</p>	
<p>Komentarz /ograniczenia badania</p>		
<p>Badanie nierandomizowane, niekontrolowane; w badaniu oceniano długoterminowe bezpieczeństwo i trwałość leczenia tadalafillem podawanym w dawkach 20 lub 40 mg/dobę; badanie z podwójnym zamaskowaniem (ang. <i>double-blind</i>), które dotyczyło pacjentów i badaczy w zakresie przyjmowanych dawek tadalafilu. Grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych, za wyjątkiem: wyników 6MWDs (wyższe w grupach, które w badaniu o akronimie PHIRST-1 otrzymywały dawkę tadalafilu 20 lub 40 mg/dobę w porównaniu do grup, które w otrzymywały niższe dawki leku lub placebo) oraz w zakresie zmiany klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (mniejsze w grupach, które w badaniu o akronimie PHIRST-1 otrzymywały dawkę tadalafilu 20 lub 40 mg/dobę w porównaniu do grup, które otrzymywały niższe dawki leku lub placebo). Podano liczbę osób utraconych z badania (ogółem 64 osoby, 17,9%).</p>		

Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów biorących udział w kontynuacji randomizowanego badania klinicznego (o akronimie PHIRST-1) – badanie o akronimie PHIRST-2 [2], [33]-[34] (na podstawie referencji [33]).

Parametr		Grupa badana			
		dawka tadalafilu podawana w badaniu o akronimie PHIRST-2 [grupa w badaniu o akronimie PHIRST-1]			
		T20 mg [T20 mg] N=63	T40 mg [Placebo] N=75	T40 mg [T2,5-20 mg] N=150	T40 mg [T40 mg] N=69
Wiek, lata (SD)		53 (16)	54 (15)	54 (15)	53 (16)
Płeć, n (%)	kobiety	48 (76%)	60 (80%)	117 (78%)	53 (77%)
	mężczyźni*	15 (24%)	15 (20%)	33 (22%)	16 (23%)
Rasa, n (%)	biała	48 (76%)	65 (87%)	122 (81%)	56 (81%)
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego, n (%)	idiopatyczne/rodzinne	37 (59%)	49 (65%)	94 (63%)	43 (62%)
	związane z chorobą tkanki łącznej	16 (25%)	15 (20%)	34 (23%)	13 (19%)
	związane z ubytkiem w przegrodzie międzyprzedsionkowej	3 (5%)	8 (11%)	10 (7%)	8 (12%)
	związane ze stosowaniem leków anorektycznych	4 (6%)	2 (3%)	5 (3%)	4 (6%)
	związane z chirurgiczną naprawą ubytku w przegrodzie międzykomorowej lub przetrwałego przewodu tętniczego utrzymujące się co najmniej przez 1 rok przed włączeniem do badania	3 (5%)	1 (1%)	7 (5%)	1 (1%)
Wynik testu 6-minutowego marszu, m (SD) ^		398 (72) N=63	362 (100) N=73	369 (92) N=145	405 (84) N=69
Klasa czynnościowa NYHA według klasyfikacji WHO, n (%) ^	Klasa I	5 (8%)	2 (3%)	5 (3%)	4 (6%)
	Klasa II	42 (67%)	31 (41%)	67 (45%)	38 (55%)
	Klasa III	16 (25%)	36 (48%)	66 (44%)	27 (39%)
	Klasa IV	0 (0%)	6 (8%)	12 (8%)	0 (0%)
Jednoczesne stosowanie bozentanu, n (%)		37 (59%)	41 (55%)	77 (51%)	37 (54%)

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ^raportowane na początku badania o akronimie PHIRST-2.

Tabela 68. Charakterystyka kontynuacji randomizowanego badania klinicznego (o akronimie SUPER-1) – badanie o akronimie SUPER-2 dotyczące zastosowania syldenafilem w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [35].

[35] Badanie o akronimie SUPER-2			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie otwarte podtyp IVC bez grupy kontrolnej.</p> <p>Ośrodki: brak danych</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Populacja pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem płucnym, którzy zakończyli 12-tygodniowe badanie o akronimie SUPER-1.</p> <p>Liczebność populacji ogółem: N= 259</p> <p>Liczebność grup w zależności od terapii przyjętej w badaniu klinicznym SUPER-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo: n= 67/259 (25,9%*), • syldenafilem 20 mg: n= 65/259 (25,1%*), • syldenafilem 40 mg: n= 63/259 (24,3%*), • syldenafilem 80 mg: n= 64/259 (24,7%*). <p>Liczebność populacji po 12 tygodniach terapii syldenafilem: N= 256.</p> <p>Liczebność grup w zależności od zastosowanej dawki syldenafilem po 12 tygodniach terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • syldenafilem 20 mg: n= 5*/256 (2%) • syldenafilem 40 mg: n= 8*/256 (3%), • syldenafilem 80 mg: n= 243*/256 (95%), <p>Liczebność populacji w 3 roku terapii syldenafilem: N= 183</p> <p>Liczebność grup w zależności od zastosowanej dawki syldenafilem po 3 latach terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • syldenafilem 20 mg: n= 9*/183 (5%) • syldenafilem 40 mg: n= 15*/183 (8%), • syldenafilem 80 mg: n= 159*/183 (87%). <p>Schemat podania: syldenafilem podawany doustnie w dawce docelowej 80 mg 3 razy dziennie. W przypadku wystąpienia nietolerancji na lek lub innych działań niepożądanych związanych z terapią syldenafilem, dawka mogła zostać zmniejszona do 40 mg lub 20 mg stosowanych 3 razy dziennie.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u> W trakcie badania o akronimie SUPER-2 pacjenci mogli przyjmować konwencjonalną terapię tętniczego nadciśnienia płucnego składającą się z: warfaryny, blokerów kanałów wapniowych, digoksyny, terapii tlenowej, diuretyków. Konwencjonalną terapię tętniczego nadciśnienia płucnego przyjmowało 3%, 10%, i 18% pacjentów odpowiednio w 1., 2. i 3. roku leczenia. W przypadku pogorszenia stanu zdrowia, w ocenia badaczy, pacjenci mogli przyjmować również terapię składającą się z: antagonisty receptora endoteliny, analogów prostacykliny.</p> <p>Dodatkowo w styczniu 2005 roku protokół badania uległ rozszerzeniu umożliwiającemu zastosowanie bozentanu jako terapii towarzyszącej trakcie leczenia syldenafilem.</p> <p>Łącznie w ciągu 3 lat 33 pacjentów przyjęło 36 terapii dodatkowych, należy dodać, iż spośród tychże osób 25 stosowało bozentanu, jako terapię towarzyszącą.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 3 lata (mediana 1 242 dni)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> grudzień 2002 – luty 2007</p>	
	Oceniane punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • wyniki 6-minutowego testu marszu, • klasyfikacja czynnościowa płucnego nadciśnienia tętniczego według WHO, • prawdopodobieństwo przeżycia po 1,2 i 3 latach terapii, • profil bezpieczeństwa.
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji		
<ul style="list-style-type: none"> • osoby utracone przed rozpoczęciem badania klinicznego o akronimie 			

SUPER-2: n= 18 osób	
<ul style="list-style-type: none"> osoby utracone w trakcie badania klinicznego o akronimie SUPER-2: 	
n= 104 osoby	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym, którzy ukończyli 12-tygodniowe badanie kliniczne o akronimie SUPER-1 i wyrazili pisemną zgodę na dalszą fazę badań. 	<ul style="list-style-type: none"> terapię składającą się z azotanów, donorów tlenu azoty każdego rodzaju, rytonawirem oraz α-blokerami.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Prospektywne badanie obserwacyjne, będące kontynuacją badania klinicznego o akronimie SUPER-1. Z badania o akronimie SUPER-2 zrezygnowało łącznie 104 pacjentów (zgon: 59/104, działania niepożądane związane z zastosowaną terapią sylденаfilem: 9/104, działania niepożądane niezwiązane z terapią sylденаfilem: 18/104, osoby utracone: 7/104, inne powody: 11/104). Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej.</p>	

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 69. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów biorących udział w kontynuacji randomizowanego badania klinicznego (o akronimie SUPER-1) – badanie o akronimie SUPER-2 [35].

Parametr	Grupa pacjentów w zależności od terapii zastosowanej w badaniu klinicznym o akronimie SUPER-1				
	Placebo N= 67	Syldenafil 20 mg N= 65	Syldenafil 40 mg N= 63	Syldenafil 80 mg N= 64	
Wiek, średnia (zakres), lata	50 (23-78)	47 (19-78)	50 (24-77)	47 (20-71)	
Płeć, n (%)	kobiety	54 (81%)	45 (69%)	46 (73%)	50 (78%)
	mężczyźni	13 (19%)*	20 (31%)*	17 (27%)*	14 (22%)*
Dziedziczne - idiopatyczne płucne nadciśnienie tętnicze, n (%)	41 (61,2%*)	41 (63,1%*)	39 (61,9%*)	43 (67,2%*)	
Tętnicze nadciśnienie płucne wywołane chorobami tkanki łącznej lub w wyniku leczenia wrodzonego przecieku systemowo-płucnego, n (%)	26 (38,8%*)	24 (36,9%*)	24 (38,1%*)	21 (32,8%*)	
klasa czynnościowa płucnego nadciśnienia tętniczego według WHO, n (%)	I	1 (1,5%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	II	32 (47,8%*)	22 (33,8%*)	21 (33,3%*)	25 (39,1%*)
	III	32 (47,8%*)	38 (58,5%*)	42 (66,7%*)	38 (59,1%*)
	IV	2 (3,0%*)	5 (7,7%*)	0 (0%)	0 (0%)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 70. Charakterystyka badania klinicznego bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania tadalafilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [36].

Badanie Rustscheff et al. [36] (opisane na podstawie abstraktu)		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji oraz czas badania
Otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne; podtyp IIC. Ośrodki: brak szczegółowych informacji. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym o zróżnicowanej etiologii i postaci. Liczebność populacji włączonej: N= 22. Grupa badania: tadalafil 20mg/dobę tadalafil 40 mg/dobę Schemat podania: tadalafil 20mg/dobę lub tadalafil 40 mg/dobę podawane w jednej dawce co drugi dzień	Długość okresu leczenia: 12 tygodnie Długość okresu obserwacji: 12 tygodnie
		Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie, średnie ciśnienie w prawej komorze serca, poprawa wydolności wysiłkowej.
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji	

Brak danych.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Brak szczegółowych informacji.	Brak szczegółowych informacji.
Komentarz /ograniczenia badania	
Badanie nierandomizowane, niekontrolowane; opisane w oparciu o abstrak; brak szczegółowych informacji na temat kryteriów włączenia/ wykluczenia z badania, jak również w doniesieniu do charakterystyki pacjentów włączonych do badania i informacji o osobach utraconych z badania.	

Tabela 71. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania tadalafilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [37].

Badanie Affuso et al. [37]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji oraz czas badania
Opis przypadku; podtyp IVD. Ośrodki: brak szczegółowych informacji. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjentka(kobieta, 42 lata) z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym (klasa czynnościowa III według klasyfikacji WHO) Schemat podania: Tadalafil 20 mg co drugi dzień (jako terapia uzupełniająca do bazowej) Wcześniejsza terapia: furosemid 25 mg + spironolakton 50 mg 4 x na dobę), doustne antykoagulanty (warfaryna), nifedypina (30 mg/ 2x na dobę)	Długość okresu leczenia: 6 miesięcy Długość okresu obserwacji: 6 miesięcy
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> • szczytowe tętnicze ciśnienie płucne • poprawa w zakresie klasy czynnościowej według WHO, • poprawa wydolności wysiłkowej, • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
Nie dotyczy.		Nie dotyczy.
Komentarz /ograniczenia badania		
Opis pojedynczego przypadku.		

Tabela 72. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania tadalafilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [38].

Badanie Neki et al. [38]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji oraz czas badania
Opis przypadku; podtyp IVD. Ośrodki: brak szczegółowych informacji. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjent (mężczyzna, 35 lat) z tętniczym nadciśnieniem płucnym i niedomykalnością trójdzielnej zastawki wykazaną w badaniu Dopplera. Schemat podania: digoksyna, diuretyki, warfaryna, tadalafil 10 mg – 30 mg/dobę	Długość okresu leczenia: 5 miesięcy Długość okresu obserwacji: 5 miesięcy
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> • skurczowe ciśnienie krwi, • poprawa wydolności wysiłkowej, • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
Nie dotyczy.		Nie dotyczy.
Komentarz /ograniczenia badania		
Opis pojedynczego przypadku.		

Tabela 73. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania tadalafilu w ramach leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [39].

Badanie Katsuragi et al. [39]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji oraz czas badania
<p>Opis przypadku; podtyp IVD.</p> <p>Ośrodki: brak szczegółowych informacji.</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Pacjentka (kobieta, 76 lat) z hipowentylacyjnym zespołem otępienia, nadciśnieniem płucnym i niewydolnością prawo-komorową wykazaną w echokardiografii.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>tadalafil 40 mg/dobę (co najmniej miesiąc po wcześniejszej terapii)</p> <p>Wcześniejsze terapie: furosemid 40 mg/dobę, warfaryna 3 mg/dobę, amlodypina 5 mg/dobę, benidipine 8 mg/dobę, kandesartan 12 mg/dobę, atrowastatyna 5 mg/dobę</p>	<p>Długość okresu leczenia: 3 miesiące</p> <p>Długość okresu obserwacji: 3 miesiące</p>
	Oceniane punkty końcowe	
	<ul style="list-style-type: none"> poprawa w zakresie jednosekundowej natężonej objętości wydechowej, redukcja ciśnienia w tętnicy płucnej, redukcja oporu naczyń płucnych. 	
Chorzy utraceni z okresu obserwacji		
Nie dotyczy.		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
Nie dotyczy.		Nie dotyczy.
Komentarz /ograniczenia badania		
Opis pojedynczego przypadku.		

Tabela 74. Charakterystyka badania klinicznego bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym; badanie o akronimie VITAL [40]-[41].

Keogh A.M. et al., 2007 [40], Strange G. et al., 2008 [41]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badania wieloośrodkowe, otwarte, bez randomizacji i grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC</p> <p>Ośrodki:</p> <p>Ośrodki kliniczne w Australii</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 12 lat (średnia wieku – 52 lata) z idiopatycznym lub rodzinnym tętniczym nadciśnieniem płucnym lub związanym z chorobami tkanki łącznej tj. sklerodermią lub toczniem układowym, sklasyfikowanym do III lub IV klasy czynnościowej według WHO.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Grupa badana: bozentan (całkowita liczba pacjentów, N=177 [40]; analiza korelacji, N=69 [41]),</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Bozentan w początkowej dawce wynoszącej 62,5 mg/2x dobowe, po 1 miesiącu terapii zwiększonej do 125mg/2x dobowe.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>Leczenie było kontynuowane przez cały okres refundowania bozentanu przez państwo lub do wystąpienia klinicznego pogorszenia objawów choroby lub wystąpienia toksyczności.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>6 miesięcy.</p>
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji	
	<p>Z 177 pacjentów włączonych pierwotnie do badania w okresie pierwszych 3 miesięcy wycofanych zostało 31 pacjentów (17,5%), a w trakcie 6 miesięcy – 43 (24%) pacjentów.</p>	
Oceniane punkty końcowe		
<ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia za pomocą formularza SF-36, zmiana klasy czynnościowej według WHO, analiza bezpieczeństwa [40], analiza korelacji pomiędzy zmianą jakości życia, a zmianą wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD [41]. 		

	badanie ukończyło 117 (66%) pacjentów.	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat, rozpoznanie idiopatycznego lub rodzinnego tętniczego nadciśnienia płucnego lub związanego z chorobami tkanki łącznej tj. sklerodermią lub toczeniem układowym w III lub IV klasie czynnościowej według WHO, stosowanie stałej (niemodyfikowanej) terapii tętniczego nadciśnienia płucnego przez co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania bozentanu (w trakcie badania dozwolone było stosowanie standardowej terapii za pomocą leków rozszerzających naczynia, leków przeciwzakrzepowych, digoksyny, leków moczopędnych oraz tlenoterapii) zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie śródmiąższowych chorób płuc, przewlekłych schorzeń wątroby, Rozpoznanie innych form tętniczego nadciśnienia płucnego lub postaci nadciśnienia płucnego innych niż tętnicze, stosowanie jakichkolwiek specyficznych terapii tętniczego nadciśnienia płucnego w okresie ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania tj. stosowanie sydenafilu, pochodnych prostacykliny, antagonistów receptora dla endoteliny lub innych nowych preparatów stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej oraz randomizacji, otwarte. Przedstawiono dane dotyczące utraty pacjentów z badania.		

Tabela 75. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu klinicznym Keogh A.M. et al., 2007[40].

Parametr	Bozentan (N=177)
Wiek, średnia (SD), [zakres]	55,4 (18) lata, [13,2 – 83,7]
Płeć, odsetek kobiet	74%
Grupa etniczna, odsetek pacjentów rasy kaukaskiej	90,4%
Mediana czasu od diagnozy tętniczego nadciśnienia płucnego	1,22 lata
III klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO	84,2%
IV klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO	15,8%

Tabela 76. Wyjściowa charakterystyka populacji uwzględnionej w subanalizie Strange G. et al., 2008 [41].

Parametr	Pacjenci z dostępnymi danymi dotyczącymi pomiarów 6-MWD oraz QoL (N=69)	Pacjenci bez dostępnych danych dotyczących pomiarów 6-MWD (N=108)
Wiek, lata (zakres)	52 (16–84)	58 (13–81)
Płeć, odsetek kobiet	78%	71%
Grupa etniczna, odsetek pacjentów rasy kaukaskiej	93%	89%
III klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO	91%	80%
IV klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO	9%	20%
Pierwotne, tętnicze nadciśnienie płucne	64%	56%
Tętnicze nadciśnienie płucne związane ze sklerodermią	32%	37%
Tętnicze nadciśnienie płucne o innej etiologii	4%	7%
Suma punktów dotyczących komponentów zdrowia	30,04 \pm 8,71	28,11 \pm 7,79

fizycznej w SF-36 (średnia ± SD)		
Suma punktów dotyczących komponentów zdrowia psychicznego w SF-36 (średnia ± SD)	45,31 ± 9,83	43,83 ± 12,44

Tabela 77. Charakterystyka badania klinicznego (opis przypadków) dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [42].

Fruhwald F.M. et al., 2005 [42]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Raport przypadków. Podtyp badania: IVD Ośrodki: Ośrodek kliniczny w Austrii Ocena w skali Jadad: nie dotyczy Ocena w skali NOS: nie dotyczy Ocena w skali GRADE: niska	Pacjenci z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, którym wszczepiono system monitorowania hemodynamicznego w tętnicy płucnej, poddani leczeniu iloprostem w postaci wziewnej, a następnie bozentanem (N=2). Schemat podania: Bozentan w dawce 62,5 mg/2x dobę podawany doustnie.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> 1 tydzień.
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> zmiany parametrów hemodynamicznych, w tym; zmiany ciśnienia skurczowego w prawej komorze serca, ciśnienia zaklinowania oraz średniego ciśnienia w tętnicy płucnej.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> Nie dotyczy. 		<ul style="list-style-type: none"> Nie dotyczy.
Komentarz i ograniczenia badania		
Raport przypadków (ang. <i>case-reports</i>). Brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów. Brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych. Krótki okres obserwacji (7 dni).		

Tabela 78. Charakterystyka badania klinicznego (opis przypadku) dotyczącego zastosowania iloprostu w leczeniu II rzutu u pacjentki z tętniczym nadciśnieniem płucnym o ciężkim przebiegu [43].

Ahmadi-Simab K. et al., 2005 [43]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Raport przypadku. Podtyp badania: IVD Ośrodki: Ośrodek kliniczny w Niemczech Ocena w skali Jadad: nie dotyczy Ocena w skali NOS: nie dotyczy Ocena w skali GRADE: niska	Pacjentka z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej według WHO o ciężkim przebiegu leczona uprzednio blokerami kanału wapniowego, tlenoterapią, a także bozentanem przez okres 28 tygodni.	<u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 8 tygodni.
	Schemat podania: Iloprost w dawce 30 µg w postaci 6-9 inhalacji na dobę za pomocą atomizera ultradźwiękowego.	Oceniane punkty końcowe
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> zmiany wydolności wysiłkowej oceniane za pomocą testu 6-MWD, zmiany parametrów hemodynamicznych.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> Nie dotyczy. 		<ul style="list-style-type: none"> Nie dotyczy.
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis pojedynczego przypadku. Brak dokładnych wyników dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa wziewnego stosowania iloprostu w ramach terapii II rzutu.		

15.6. Badania nieopublikowane

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych na stronach rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano 2 nieopublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania tadalafilu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym m.in. w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej tadalafilu w analizowanym wskazaniu w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały opisane poniżej.

Tabela 79. Charakterystyka badań nieopublikowanych [44], [45].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[44]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01066845</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Safety and effectiveness of Adcirca (Tadalafil) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension: open-label, non-interventional observational study in Japan</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Eli Lilly and Company</p>	<p>Obserwacyjne, prospektywne (kohortowe)</p> <p>Cel badania: brak danych</p>	<p>Włączenie pacjentów do badania</p>	<p>Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w wieku co najmniej 15 lat stosujący preparat Adcirca®</p>	1000	<p>Tadalafil ordynowany zgodnie z praktyką kliniczną</p>	<p>Data rozpoczęcia: styczeń 2010</p> <p>Data zakończenia: grudzień 2014</p>
[45]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01305252</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> CombinatiON Up-FRON t Therapy for PAH - A Phase 4, Randomized, Multicenter Study of Inhaled Treprostinil in Treatment-naïve Pulmonary Arterial Hypertension Patients Starting on Tadalafil</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Stanford University</p>	<p>Interwencyjne, randomizowane, podwójnie maskowane o równoległym układzie,</p> <p>Cel badania: terapia (leczenie)</p>	<p>Włączenie pacjentów do badania</p>	<p>Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w wieku 18-69 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym</p>	30	<p>Tadalafil w monoterapii 20 mg/dobę (jeśli jest tolerowany możliwość podniesienia dawki do 40 mg/dobę)</p> <p>Tadalafil 20 mg/dobę (jeśli jest tolerowany możliwość podniesienia dawki do 40 mg/dobę) + treprostinil (w postaci inhalacji)</p>	<p>Data rozpoczęcia: lipiec 2010</p> <p>Data zakończenia: nie podano</p>

15.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

15.7.1. Badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania tadalafilu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej. Odnaleziono:

- 1 otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne [36],
- 3 opisy przypadków [37], [38], [39].

Charakterystyki populacji, metody przeprowadzenia oraz wyniki i wnioski uzyskane w poszczególnych badaniach o niższej wiarygodności zostały zaprezentowane w tabelach poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 7. niniejszego opracowania.

Tabela 80. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne [36].

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
[36] Rustscheff S, et al. 2011			
Otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne dotyczące zastosowania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego Podtyp badania: IIC Sponsor: Brak danych.	Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym o zróżnicowanej etiologii i postaci. N=22 Grupa badania: tadalafil 20mg/dobę tadalafil 40 mg/dobę	Grupa badana tadalafil 20mg/dobę lub tadalafil 40 mg/dobę podawane w jednej dawce co drugi dzień	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA <u>Odpowiedź na leczenie</u> Brak odpowiedzi na leczenie: 2 pacjentów w grupie tadalafilu 20 mg vs 2 pacjentów w grupie tadalafilu 40 mg (brak podanych liczebności grup) <u>Średnie ciśnienia w prawej komorze serca</u> Redukcja ciśnienia w prawej komorze serca o 11,3% (8 mmHg) z poziomu wyjściowego 71.5 mmHg, (rozrzut 45-120 mmHg), Redukcja ciśnienia w prawej komorze serca o 15,1% (10,5 mmHg) z poziomu wyjściowego 71.5 mmHg, (rozrzut 45-120 mmHg) przy wykluczeniu 4 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			<p><u>Poprawa wydolności wysiłkowej</u></p> <p>Wzrost wydolności wysiłkowej o 7,4% (9,6% przy wykluczeniu 4 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie).</p> <p>BEZPIECZEŃSTWO</p> <p>Nie oceniano</p>
Wnioski	<p>W badaniu obejmującym okres 12 tygodni stosowania tadalafilu w dawce 20 mg lub 40mg co drugi dzień wykazano klinicznie istotną skuteczność terapii w odniesieniu do redukcji ciśnienia komorowego oraz wzrostu wydolności wysiłkowej. Autorzy badania podkreślają co najmniej taką samą skuteczność działania tadalafilu w porównaniu z sydenafilem, którego stosowanie (w ramach innego badania) prowadziło do redukcji ciśnienia komorowego o 2,7 do 3,9 mmHg i wzrostu wydolności wysiłkowej o 7,5 do 14,5 punktów procentowych (w teście 6MWD). Podkreślany jest również fakt istotnej poprawy w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich (ang. <i>compliance</i>) w przypadku stosowania tadalafilu w porównaniu z sydenafilem (3 dawki dziennie).</p>		

Tabela 81. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – opisy przypadków [37], [38], [39].

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
[37] Affuso F, et al. 2006			
<p>Opis przypadku dotyczący zastosowania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego</p> <p>Podtyp badania: IV D</p> <p>Sponsor: Brak danych.</p>	<p>Pacjentka(kobieta, 42 lata) z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (klasa czynnościowa III według klasyfikacji WHO)</p>	<p>Tadalafil 20 mg co drugi dzień (jako terapia uzupełniająca do bazowej)</p> <p>Wcześniejsza terapia: furosemid 25 mg + spironolakton 50 mg 4 x na dobę), doustne antykoagulanty (warfaryna), nifedypina (30 mg/ 2x na dobę)</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Szczytowe tętnicze ciśnienie płucne</u></p> <p>istotna redukcja w szacowanym szczytowym tętniczym ciśnieniu płucnym (76 mm Hg),</p> <p><u>Poprawa w zakresie klasy czynnościowej wg WHO</u></p> <p>odczuwalna poprawa w zakresie klasy czynnościowej (do II wg WHO) w opinii pacjenta,</p> <p><u>Poprawa w zakresie wydolności wysiłkowej</u></p> <p>poprawa w zakresie tolerancji wysiłkowej w teście wysiłkowym (czas wysiłku = 8min.; wentylacyjny szczyt wychwyty tlenu = 15 ml/kg/min).</p> <p>BEZPIECZEŃSTWO</p> <p>Brak odczuwalnych działań niepożądanych lub dekompensacji z obrzęku.</p>
Wnioski	<p>W opisie przypadku obejmującym okres 6 miesięcy stosowania tadalafilu w dawce 20 mg co drugi dzień wykazano istotną redukcję w szacowanym szczytowym tętniczym ciśnieniu płucnym, odczuwalną poprawę w zakresie klasy czynnościowej (do II według klasyfikacji WHO) w opinii pacjenta oraz poprawę w zakresie tolerancji wysiłkowej w teście</p>		

	wysiłkowym. Tadalafil w dawce 20 mg podawany co drugi dzień był dobrze tolerowany i w 6-miesięcznym okresie leczenia nie powodował odczuwalnych działań niepożądanych lub dekomensacji z obrzęku.		
[38] Neki NS 2007			
Opis przypadku dotyczący zastosowania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego Podtyp badania: IV D Sponsor: Brak danych.	Pacjent (mężczyzna, 35 lat) z tętniczym nadciśnieniem płucnym i niedomykalnością trójdzielnej zastawki wykazaną w badaniu Dopplera.	digoksyna, diuretyki, warfaryna, tadalafil 10 mg – 30 mg/dobę	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p style="text-align: center;"><u>Poprawa w zakresie wydolności wysiłkowej</u></p> <p>W 5. miesiącu raportowano poprawę w zakresie tolerancji wysiłkowej (jazda na rowerze 300 jardów)</p> <p style="text-align: center;"><u>Skurczowe ciśnienie krwi</u></p> <p>Istotna redukcja skurczowego ciśnienia płucnego z 98 mmHg do 76 mmHg po okresie leczenia.</p> <p style="text-align: center;">BEZPIECZEŃSTWO</p> <p>Interwencja dobrze tolerowana bez odczuwalnych działań niepożądanych.</p>
Wnioski	W opisie przypadku obejmującym okres 5 miesięcy stosowania tadalafilu w dawce 10-30 mg/dobę wykazano istotną poprawę w przebiegu choroby na podstawie punktów końcowych istotnych klinicznie (poprawa w zakresie wydolności wysiłkowej), jak i zastępczych punktów końcowych (skurczowe ciśnienie krwi). Warto zwrócić uwagę na fakt stosowania przez pacjenta kointerwencji w postaci: digoksyny, diuretyków i warfaryny. Tadalafil w dawce 10 mg – 30 mg/dobę był dobrze tolerowany i w 5-miesięcznym okresie leczenia nie powodował odczuwalnych działań niepożądanych.		
[39] Katsuragi et al. 2011			
Opis przypadku dotyczący zastosowania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego Podtyp badania: IV D Sponsor: Brak danych.	Pacjentka (kobieta, 76 lat) z hipowentylacyjnym zespołem otyłości, nadciśnieniem płucnym i niewydolnością prawo-komorową wykazaną w echokardiografii.	tadalafil 40 mg/dobę (co najmniej miesiąc po wcześniejszej terapii) Wcześniejsze terapie: furosemid 40 mg/dobę, warfaryna 3 mg/dobę, amlodypina 5 mg/dobę, benidipine 8 mg/dobę kandesartan 12 mg/dobę atrowastatyna 5 mg/dobę,	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>poprawa w zakresie jednosekundowej natężonej objętości wydechowej, redukcja ciśnienia w tętnicy płucnej, redukcja oporu naczyń płucnych.</p> <p style="text-align: center;">BEZPIECZEŃSTWO</p> <p>Nie oceniano.</p>
Wnioski	W opisie przypadku obejmującym okres 3 miesięcy stosowania tadalafilu w dawce 40 mg/dobę wykazano poprawę w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (jednosekundowa natężona objętość wydechowa, ciśnienie tętnicy płucnej, opór naczyń płucnych) stąd wnioskowanie o skuteczności klinicznej powinno być ograniczone.		

15.7.2. Badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania komparatorów (bozentan, iloprost, treprostynil oraz duoterapia – sildenafil + iloprost) w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego

W wyniku selekcji odnalezionych publikacji zidentyfikowano 3 badania, opisane w 4 referencjach, z których:

- 2 publikacje ([40], [41]) dotyczyły otwartego badania klinicznego przeprowadzonego bez grupy kontrolnej, w którym oceniano wpływ terapii bozentanem na jakość życia pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej [40], a także analizowano zależność zmian wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą testu 6-MWD, a poprawą jakości życia pacjentów [41],
- 1 publikacja [42] stanowiła opis dwóch pacjentek z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, które przed rozpoczęciem przyjmowania bozentanu poddane zostały leczeniu iloprostem w postaci wziewnej oraz zabiegowi wszczepienia systemu monitorowania hemodynamicznego w tętnicy płucnej (ang. *permanently implanted hemodynamic monitor*),
- 1 publikacja [43] stanowiła opis pojedynczego przypadku pacjentki w tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO, u której nastąpiło pogorszenie przebiegu choroby w trakcie wcześniejszej terapii bozentanem oraz równoczesnej terapii wspomagającej.

Charakterystyki populacji, metody przeprowadzenia oraz wyniki i wnioski uzyskane w poszczególnych badaniach o niższej wiarygodności zostały zaprezentowane w tabelach poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 7. niniejszego opracowania.

Tabela 82. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania bozentanu lub iloprostu w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego [40]-[41], [42], [43].

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
Keogh A.M. et al., 2007 [40], Strange G. et al., 2008 [41]			
<p>Otwarte, wieloośrodkowe badanie o akronimie VITAL, w którym oceniano wpływ bozentanu na jakość życia pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego [40]. Retrospektywna subanaliza wyników badania o akronimie VITAL [41]. Podtyp badania: IVC Sponsor: Actelion Pharmaceuticals Australia.</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 12 roku życia z rozpoznaniem idiopatycznego lub rodzinnego tętniczego nadciśnienia tętniczego lub związanego z chorobami tkanki łącznej tj. sklerodermią lub toczniem układowym w III lub IV klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO (N=177).</p>	<p>Bozentan w początkowej dawce 62,5 mg/2x dobę, zwiększonej do 125mg/2x dobę po upływie 1 miesiąca terapii. Okres obserwacji: 6 miesięcy</p>	<p>Celem badania o akronimie VITAL była ocena jakości życia pacjentów poddanych leczeniu bozentanem w oparciu o kwestionariusz SF-36 [40]. Celem analizy [41] było określenie wpływu terapii bozentanem na poprawę wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą testu 6-MWD i korelacji obserwowanych wyników z pomiarami jakości życia pacjentów. Oceny jakości życia oraz pomiarów dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu dokonywano na początku badania (ang. <i>baseline</i>) oraz po upływie 3 oraz 6 miesięcy leczenia za pomocą bozentanu.</p> <p>Skuteczność kliniczna: <u>Badanie o akronimie VITAL [40]:</u> Jakość życia pacjentów oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 uległa istotnej statystycznie poprawie względem stanu wyjściowego w zakresie: funkcjonowania fizycznego (z 27,3 do 34,8 punktów; $p < 0,0001$), aktywności (z 16,6 do 30,0 punktów; $p < 0,0001$), witalności (z 35,2 do 41,1 punktów; $p < 0,0003$), funkcjonowania społecznego (z 48,0 do 58,6 punktów; $p < 0,0001$), zdrowia psychicznego (z 64,2 do 72,0 punktów; $p < 0,005$) oraz funkcjonowania emocjonalnego (z 44,8 do 58,1 punktów; $p < 0,001$). Uzyskana poprawa jakości życia utrzymywała się przez cały okres trwania badania. Klasa czynnościowa NYHA oceniana na zakończeniu terapii uległa poprawie u 69 (39%) pacjentów i pozostała niezmienną u 82 (46%) pacjentów względem wartości wyjściowych. Oszacowana częstość występowania klinicznego pogorszenia przebiegu choroby na rok ekspozycji na bozentan wyniosła 0,22 (95% CI: 0,14; 0,31). Z kolei oszacowane ryzyko zgonu/rok ekspozycji wyniosło 0,13 (95% CI: 0,07; 0,20), ryzyko pogorszenia przebiegu choroby wyniosło 0,07 (95% CI: 0,03; 0,12), a ryzyko konieczności przeszczepu płuc – 0,02 (95% CI: - 0,01; 0,04).</p> <p><u>Subanaliza korelacji [41]:</u> Po 3 miesiącach terapii bozentanem raportowano wzrost parametru 6-MWD o 49,5 metra (95%CI: 28-71 metry; $p < 0,001$) względem wartości wyjściowych. Poprawa wydolności wysiłkowej tj. poprawa w zakresie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu utrzymywała się do 6. miesiąca terapii (47,2 metry; 95%CI: 25-69 metra; $p < 0,001$). Jakość życia pacjentów oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 uległa istotnej statystycznie poprawie względem stanu</p>

			<p>wyjściowego w zakresie: funkcjonowania fizycznego (z 29,2 do 42,7 punktów; $p < 0,0004$), aktywności (z 19,9 do 39,1 punktów; $p < 0,003$) oraz funkcjonowania społecznego (z 53,4 do 69,9 punktów; $p < 0,0005$). Istotnej statystycznie poprawy nie wykazano w przypadku oceny: dolegliwości bólowych ($p < 0,19$), ogólnego poczucia stanu zdrowia ($p < 0,4$), zdrowia psychicznego ($p < 0,4$), funkcjonowania emocjonalnego ($p < 0,21$) oraz witalności ($p < 0,1$). W zakresie wszystkich parametrów z kwestionariusza SF-36, za wyjątkiem zdrowia psychicznego stwierdzono istotną statystycznie korelację z wynikami testu 6-MWD (dolegliwości bólowe, $p < 0,0001$; ogólne poczucie stanu zdrowia, $p = 0,0015$; funkcjonowanie emocjonalne, $p < 0,0001$; funkcjonowanie fizyczne, $p < 0,0001$; aktywność, $p < 0,0001$; witalność, $p < 0,0001$; funkcjonowanie społeczne, $p < 0,0001$). Pacjenci z najniższymi wynikami uzyskanymi w teście 6-MWD wykazywali jednocześnie najniższe oceny jakości życia. W czasie 6 miesięcy terapii, w przypadku 80% pacjentów, u których uzyskano poprawę w zakresie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu względem wartości wyjściowych, raportowano poprawę klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO (53%) lub brak zmian klasy czynnościowej (27%). U 6 pacjentów obserwowano zmniejszenie dystansu pokonywanego w teście 6-MWD w czasie 6 miesięcy stosowania bozentanu. Jednocześnie, u 4 z nich stwierdzono poprawę klasy czynnościowej według WHO, a u 2 kolejnych pacjentów pozostała ona bez zmian.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Z powodu działań niepożądanych z dalszego udziału w badaniu wycofanych zostało 20 (11,3%) pacjentów. U 19 pacjentów raportowano wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych $> 3x$ górnej granicy normy. Klinicznie istotny wpływ podwyższonego poziomu aminotransferaz raportowano u 14 (7,9%) pacjentów, którzy wycofani zostali z dalszego leczenia bozentanem. Większość (80%) obserwowanych działań niepożądanych w trakcie całego okresu trwania badania została określona jako niezwiązana z zastosowanym leczeniem. Raportowane działania niepożądane prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem bozentanem, które wystąpiły u $> 5\%$ pacjentów były podobne do tych obserwowanych w pierwotnych badaniach typu RCT (Channick et al., 2001; Rubin et al., 2002). W trakcie trwania badania raportowano 13 zgonów, z czego 10 pacjentów charakteryzowało się nasileniem objawów PAH w IV klasie czynnościowej według WHO, a większość przypadków zgonu związana była z pogorszeniem przebiegu choroby[40].</p>
Wnioski	Podsumowując, bozentan w istotny statystycznie sposób wpływa na poprawę jakości życia pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej		

	<p>lub związanej z chorobami tkanki łącznej [40]. Wyniki analizy retrospektywnej [41] wykazały, że terapia bozentanem wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów, jak i poprawą wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą testu 6-MWD w czasie 6 miesięcy trwania leczenia. W każdym w punktów pomiarowych wykazano ścisłą korelację pomiędzy jakością życia, a wydolnością wysiłkową analizowanych pacjentów.</p>		
<p>Fruhwald F.M. et al., 2005 [42]</p>			
<p>Opis dwóch przypadków, w których oceniano zmiany parametrów hemodynamicznych w wyniku zmiany terapii z iloprostu podawanego drogą wziewną na bozentan podawany doustnie. Parametry hemodynamiczne mierzone za pomocą metody IHM <i>tj. wszczepialnego systemu monitorowania hemodynamicznego w tętnicy płucnej.</i></p> <p>Podtyp badania: IVD Sponsor: brak danych.</p>	<p>Pacjentka 1. z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego po urodzeniu pierwszego dziecka. W trakcie cewnikowania prawego serca wykazano ciśnienie skurczowe w prawej komorze serca na poziomie 43 mmHg, a kapilarne ciśnienie zaklinowania – 7 mmHg. Pomimo łagodnego przebiegu choroby u chorej rozpoczęto terapię iloprostem podawanym w postaci wziewnej w dawce 100 µg w 5 dozach na dobę (bezpośrednio po pierwszej inhalacji ciśnienie w tętnicy płucnej uległo redukcji z 43 do 27 mmHg). Po kilku latach od diagnozy pacjentka poddana została zabiegowi wszczepienia systemu IHM. Pacjentka 2. z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego z ciśnieniem skurczowym w prawej komorze serca - 62 mmHg oraz ciśnieniem zaklinowania wynoszącym 6 mmHg. Rok po rozpoczęciu terapii iloprostem w postaci wziewnej w dawce 100 µg/dobę (w wyniku której średnie ciśnienie w tętnicy płucnej uległo redukcji z 62 do 39 mmHg) pacjentkę poddano zabiegowi wszczepienia systemu</p>	<p>W momencie wprowadzenia bozentanu do lecznictwa, pacjentki poddawane były terapii iloprostem w stałej dobowej dawce wynoszącej 100 µg, dodatkowo otrzymywały one doustne leki antykoagulacyjne oraz diltiazem.</p> <p>Pacjentka 1. otrzymywała iloprost w inhalacji przez okres 37 miesięcy, natomiast pacjentka 2. - przez 55 miesięcy.</p> <p>Po upływie 2 godzin od ostatniej inhalacji iloprostem pacjentki otrzymały pierwszą dawkę bozentanu (62,5 mg).</p>	<p>Po upływie 150 minut od podania pierwszej dawki bozentanu raportowano redukcję skurczowego ciśnienia w prawej komorze serca u obu analizowanych pacjentek.</p> <p>Podawanie bozentanu w dawce 62,5 mg kontynuowano co 12 godzin. W okresie kolejnych 24 godzin stopień odpowiedzi hemodynamicznej na bozentan pozostawał stabilny, a pacjentki nie wymagały dalszego stosowania iloprostu w inhalacji. Pacjentka 1. zgłaszała bóle głowy po rozpoczęciu terapii bozentanem ale nie stanowiły one przyczyny przerwania dalszego leczenia.</p> <p>Po upływie 1 tygodnia od rozpoczęcia terapii, analiza danych z IHM wykazała, że wartości ciśnienia skurczowego w prawej komorze serca w trakcie ostatniego tygodnia stosowania iloprostu były porównywalne do tych raportowanych w czasie pierwszego tygodnia podawania bozentanu.</p>

	IHM.		
Wnioski	Niniejszy opis przypadków sugeruje, że podawany doustnie bozentan wykazuje bezpośredni wpływ na ciśnienie w prawej komorze serca oraz w tętnicy płucnej. Zmniejszenie skurczowego ciśnienia w prawej komorze serca raportowano już po upływie mniej niż 150 minut od podania pierwszej dawki bozentanu u obu analizowanych pacjentek. Stopień redukcji skurczowego ciśnienia prawo komorowego był najbardziej zauważalny po upływie 1 tygodnia terapii bozentanem, a u żadnej z pacjentek nie zaszła konieczność ponownego podawania iloprostu drogą wziewną.		
Ahmadi-Simab K. et al., 2005 [43]			
Raport przypadku dotyczący pacjentki z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej o ciężkim przebiegu. Podtyp badania: IVD Sponsor: brak danych.	Pacjentka w wieku 64 lat z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego trafiła na oddział szpitalny z dusznościami występującymi w spoczynku. Badania wykazały zmiany zanikowe skóry i tkanki podskórnej (<i>dermatosclerosis</i>), zespół Raynauda oraz obrzęki w dolnej części nóg, a także zmiany zwłóknieniowe mięszu płuc będące przyczyną upośledzonej zdolności dyfuzyjnej płuc.	Średnia dawka iloprostu wynosiła 30 mg w 6-9 inhalacjach na dobę.	Objawy tętniczego nadciśnienia płucnego uległy nasileniu w trakcie stosowania konwencjonalnej terapii za pomocą antagonistów kanału wapniowego oraz tlenoterapii. Dotychczasową terapię kontynuowano i rozpoczęto leczenie bozentanem w dawce 62,5 mg/2x dobę przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie zwiększonej do 125 mg/2x dobę. Po upływie 28 tygodni terapii bozentanem stwierdzono istotne zmniejszenie wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD oraz wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, co stanowiło przyczynę zaprzestania dalszego podawania bozentanu. Pacjentka została następnie poddana terapii iloprostem podawanym drogą wziewną za pomocą atomizera. Po upływie 8 tygodni leczenia iloprostem w postaci wziewnej raportowano u pacjentki wzrost wydolności wysiłkowej ocenianej w czasie testu 6-minutowego marszu (wzrost odległości pokonywanej w czasie 6 minut o 18 metrów). Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej nie wzrosło w trakcie leczenia iloprostem.
Wnioski	Niniejszy opis przypadku wskazał, że pacjenci z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego opornego na terapię bozentanem mogą być efektywnie leczeni za pomocą iloprostu podawanego drogą wziewną. Autorzy publikacji wskazują jednocześnie na konieczność przeprowadzenia dalszych badań umożliwiających identyfikację czynników ryzyka pierwotnej oporności na bozentan oraz określenie populacji pacjentów wymagających innego rodzaju terapii (iloprost, sydenafil) lub strategii leczenia skojarzonego.		

15.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano siedem opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania tadalafilu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Odnaleziono: 2 przeglądy systematyczne [51], [53], 4 przeglądy systematyczne z meta-analizą [52], [54], [55], [56] oraz 1 analizę zbiorczą [50].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań wtórnych zostało omówione w rozdziale 9. Opracowania wtórne (badania wtórne) niniejszego opracowania.

Tabela 83. Charakterystyka opracowań wtórnych [50]-[56].

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne				
[51]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena profilu farmakologicznego, farmakokinetyki, skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa, interakcji lekowych i dawkowania, a także ocena efektywności podawania tadalafilu w terapii pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> tadalafil w różnych dawkach.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę MEDLINE oraz bazę międzynarodowych abstraktów farmaceutycznych z zastosowaniem słów kluczowych: <i>tadalafil, pulmonary arterial hypertension, and phosphodiesterase-5 inhibitor.</i></p> <p><u>Badania włączone:</u> jedno badanie RCT, jedno otwarte badanie porównawcze, jedno otwarte kliniczne badanie nierandomizowane oraz 4 opisy przypadków</p>	<p>W okresie 3-6 miesięcy tadalafil przyczynia się do poprawy wydolności wysiłkowej (test 6MWD) oraz poprawy w zakresie nasilenia duszności według skali Borge'a. Stosowanie tadalafilu wiąże się z większą wygodą stosowania niż inne technologie, a w szczególności w porównaniu do sylденаfilu (dwie dawki dziennie przy tadalafilu vs trzy dawki dziennie przy sylденаfilu). Terapia tadalafilu charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i brakiem odczuwalnych działań niepożądanych. Tadalafil w dawce 40 mg/dobę zastosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego wiąże się z poprawą w zakresie klasy czynnościowej według WHO o jeden stopień (z 2,31 do 1,23; $p < 0;0001$) oraz poprawą wydolności wysiłkowej w okresie 12 tygodni. Współczynnik przeżycia po rocznym okresie obserwacji wynosi 96,5% na 100 pacjentów. Do wyniku należy podchodzić jednak ostrożnie z uwagi na brak grupy kontrolnej i braku możliwości porównania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tadalafilu. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są bóle głowy (18-24%</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [51], które spełniały kryteria włączenia i porównywały tadalafil z placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [2].</p>

15.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

			pacjentów), zaczerwienienie (4-13%) i bóle mięśniowe (2-14%).	
[53]	<p><u>Cel opracowania:</u> przedstawienie dostępnych dowodów naukowych dotyczących zastosowania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Ponadto, w artykule opisano patofizjologię, klasyfikację tętniczego nadciśnienia płucnego oraz aktualne opcje terapeutyczne dotyczące leczenia tej jednostki chorobowej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> tadalafil w różnych dawkach.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>Przeszukano takie bazy danych jak: PubMed, EMBASE, BIOSIS, Scopus, <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> (DARE), <i>National Health Service (NHS) Economic Evaluation Database</i> (NHSEED), <i>Health Technology Assessment</i> (HTA), <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>, a także stronę: http://www.clinicaltrials.gov, w celu odnalezienia badań naukowych, w których oceniano efekty kliniczne tadalafilu w analizowanym wskazaniu za pomocą frazy "tadalafil AND pulmonary AND hypertension".</p> <p><u>Badania włączone:</u> jedno badanie RCT, jedno badanie oceniające zmiany parametrów hemodynamicznych, oraz 3 opisy przypadków; ponadto omówiono również wyniki badania RCT dotyczącego syldenafilu.</p>	<p>W przeglądzie systematyczny omówiono wynik badań pochodzące z randomizowanego badania o akronimie PHIRST, dotyczącego porównania tadalafilu z placebo. Omówiono również rolę inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego, wskazując na różnice w zakresie ich farmakokinetyki, które potencjalnie mogą wpływać na obserwowane efekty kliniczne, jednocześnie podkreślając brak wiarygodnych badań porównujących bezpośrednio tadalafil z innymi lekami z grupy PDEI-5 stosowanymi w analizowanym wskazaniu.</p> <p>W oparciu o istniejące dowody naukowe w postaci wyników badania PHIRST, tadalafil wydaje się stanowić skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, a dodatkową korzyścią jest możliwość przyjmowania leku jeden raz na dobę.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [53], które porównywały tadalafil z placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego: referencje [2]-[4]; badanie dotyczące zmiany parametrów hemodynamicznych [1], jak również opisy przypadków: [37]; nie uwzględniono [60], [61] (patrz tabel badań wykluczonych, ale odwołano się do tych referencji w Dyskusji).</p>
Przegląd systematyczny z meta-analizą				
[52]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena ryzyka śmiertelności, wydolności wysiłkowej, duszności, parametrów hemodynamicznych i punktów końcowych profilu bezpieczeństwa (działania niepożądane) w podgrupie inhibitorów fosfodiesterazy 5: tadalafilu i syldenafilu w różnych dawkach, włącznie z rejestracyjnymi.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> tadalafil i syldenafil w różnych dawkach</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> przeszukano bazy MEDLINE i EMBASE z zastosowaniem następujących słów kluczowych: <i>pulmonary hypertension, pulmonary artery hypertension, pulmonary vascular disease, pulmonary heart disease, and pulmonary, cardiac disease.</i></p> <p><u>Badania włączone:</u> 24 badania RCT o łącznej populacji N=3 758</p>	<p>Stosowanie tadalafilu nie wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka zgonu w porównaniu z placebo (0/89 w grupie tadalafilu vs 1/72 w grupie placebo, RR=0,35 [95%CI: 0,01; 8,36]). Podobnie stosowanie syldenafilu w porównaniu z placebo nie prowadziło do zwiększonego ryzyka zgonu (wynik meta-analzy: RR=0,29 [95%CI: 0,07; 1,19]). Tadalafil w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego oceniany jest jako skuteczny w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych (ryzyko zgonu) oraz dobrze tolerowany, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w meta-analizie [52], które spełniały kryteria włączenia i porównywały tadalafil lub syldenafil z placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [2], [14].</p>

<p>[54]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena wpływu terapii wspomagającej na wydolności wysiłkową mierzoną za pomocą 6-minutowego testu marszu oraz na pogarszający się stan kliniczny pacjentów z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p><u>Analizowana interwencja (terapię wspomagające):</u></p> <p>Bozentan podawany jako terapia wspomagająca dla epoprostenol podawanego dożylnie, iloprost w formie inhalacji jako terapia wspomagająca dla bozentanu, syldenafil jako terapia wspomagająca dla epoprostenolu w formie dożylniej, tadalafil jako terapia wspomagająca dla bozentanu, treprostynil w formie inhalacji jako terapia wspomagająca dla bozentanu lub syldenafilu, syldenafil jako terapia wspomagająca dla bozentanu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> dokonano wyszukiwania literatury w bazach <i>EMBASE</i>, <i>PubMed</i> oraz bibliotece <i>Cochrane</i>, jak również w przeglądach systematycznych i referencjach odnalezionych publikacji. Strategię wyszukiwania oparto o słowa kluczowe takie, jak: „<i>PAH</i>” (płucne nadciśnienie tętnicze) w połączeniu z (<i>endothelin receptor antagonist OR prostanoids OR PDE-5 inhibitor OR bosentan OR ambrisentan OR sitaxsentan OR epoprostenol OR treprostynil OR iloprost OR sildenafil OR tadalafil</i>). Do opracowania [54] planowano włączyć ukończone, opublikowane, cechujące się wysoką wiarygodnością, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną. Ocenianym w tychże badaniach punktem końcowym musiał być wpływ terapii skojarzonej na wydolność wysiłkową organizmu chorego oraz pogarszający się stan kliniczny w porównaniu do monoterapii w leczeniu pacjentów z płucnym nadciśnieniem tętniczym. Okres obserwacji badań włączonych musiał być dłuższy niż 12 tygodni. Z opracowania [54] wykluczono badania oceniające jedynie wskaźniki hemodynamiczne.</p> <p><u>Badania włączone:</u> spośród 6 095 odnalezionych artykułów 7 było randomizowanymi badaniami klinicznymi spełniającymi kryteria włączenia do meta-analizy:</p> <p>Humbert M., et al. 2004, McLaughlin V.V., et</p>	<p>W 7 odnalezionych i włączonych do meta-analizy randomizowanych badaniach klinicznych uczestniczyło łącznie 768 pacjentów, z których 386 przyjmowało terapię wspomagającą, natomiast 382 chorych zostało włączonych do grup, w których płucne nadciśnienie tętnicze leczono przy użyciu monoterapii. Średni czas obserwacji dla wszystkich badań wyniósł 13,7 tygodnia (zakres: 12-16 tygodni). We wszystkich 6 badaniach za wyjątkiem Humbert M., et al. 2004 oceniano wyniki 6-minutowego testu marszu, natomiast wpływ terapii na pogorszenie stanu klinicznego nie został uwzględniony w badaniu Iversen K., et al. 2010. Autorzy opracowania [54] wykazali, iż terapia wspomagająca jest skuteczniejsza od monoterapii w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego w odniesieniu do wyników 6-minutowego testu marszu. Średnia zmiana wyników 6-minutowego testu marszu wyniosła WMD= 21,59 m [95% CI: 13,25; 29,93]; $p < 0,001$ na korzyść terapii skojarzonej. Dodatkowo wykazano, iż terapia skojarzona w porównaniu do monoterapii zmniejsza ryzyko wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego pacjenta (RR= 0,43 [95% CI: 0,26; 0,72]; $p < 0,001$). Autorzy opracowania [54] podkreślają, że dla obu wyników nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności i zidentyfikowano błąd publikacji. Podsumowując, autorzy opracowania [54] wykazali, iż zastosowanie terapii wspomagającej w porównaniu do monoterapii w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego istotnie wpływa na poprawę zdolności wysiłkowej organizmu chorego oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w meta-analizie [54], które spełniały kryteria włączenia i porównywały tadalafil z placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [2].</p>
-------------	---	---	---	--

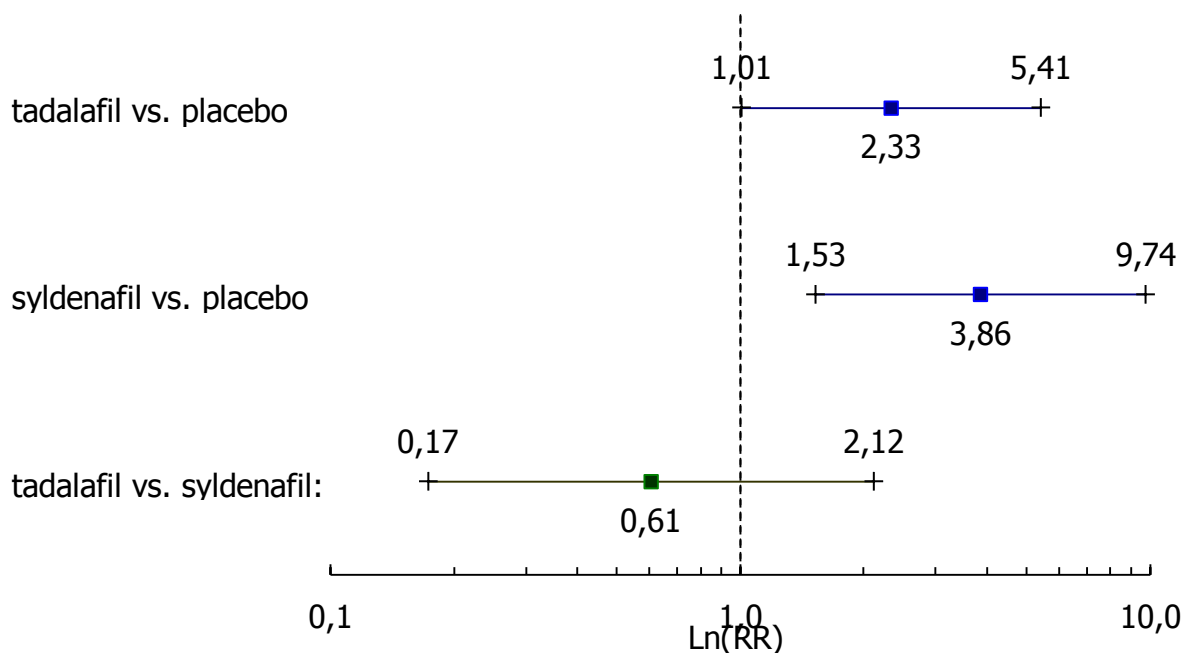
		al. 2006, Hoeper M.M., et al. 2006, Simonneau G., et al. 2008, Galie N., et al. 2009, Iversen K., et al. 2010, McLaughlin V.V., et al. 2010.		
[55]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej terapii wspomagającej w porównaniu do monoterapii w leczeniu pacjentów z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Tadalafil jako terapia wspomagająca dla bozentanu, treprostynil w formie inhalacji jako terapia wspomagająca dla bozentanu lub sydenafilu, sydenafil jako terapia wspomagająca dla epoprostenolu w formie dożylniej, iloprost w formie inhalacji jako terapia wspomagająca dla bozentanu, bozentan jako terapia wspomagająca dla epoprostenolu podawanego dożylnie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>dokonano wyszukiwania literatury w bazach <i>EMBASE</i>, <i>MEDLINE</i> oraz bibliotece <i>Cochrane</i>, w okresie od 1980 roku do stycznia 2010 roku. Wyszukiwanie oparto o słowa kluczowe takie, jak: „([<i>prostanoid or epoprostenol or prostacyclin or Flolan or iloprost or Ventavis or Remodulin or treprostinil</i>] or [<i>endothelin receptor antagonist</i>] or <i>bosentan or Tracleer or sitaxsentan or Thelin or ambrisentan or Volibris</i>] or [<i>phosphodiesterase 5 inhibitor</i>] or <i>sildenafil or Viagra or Revatio or vardenafil or Levitra or tadalafilu or Adcirca</i>] and [<i>pulmonary hypertension</i>] and <i>Humans</i>)”.</p> <p>W trakcie wyszukiwania nie wprowadzono żadnych limitów związanych z językiem publikacji. Dodatkowo przeszukano przeglądy systematyczne oraz referencje odnalezionych publikacji. W trakcie wyszukiwania odrzucano materiały konferencyjne ze względu na ich niską wiarygodność. Do opracowania [55] planowano włączyć randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, w których oceniano odpowiednie punkty końcowe takie jak wyniki 6-minutowego testu marszu oraz pogorszenie stanu klinicznego definiowanego jako: zgon, hospitalizacje wynikające z pogorszenia płucnego nadciśnienia tętniczego, przeszczep płuc czy znaczne poszerzenie</p>	<p>Wszystkie włączone do meta-analizy badania były randomizowanymi badaniami klinicznymi kontrolowanymi placebo i uzyskały co najmniej 3 punkty w skali Jadad. W 5 badaniach (wyjątek stanowiło badanie o akronimie COMBI) zastosowano metodę podwójnego zamaskowania próby. W 6 odnalezionych badaniach uczestniczyło łącznie 729 pacjentów z płucnym nadciśnieniem tętniczym, z których 363 otrzymywało monoterapię w połączeniu z placebo, natomiast 366 zostało poddanych terapii wspomagającej. Okres obserwacji dla wszystkich badań wyniósł: zakres 12-16 tygodni. Autorzy opracowania [55] wykazali, że w porównaniu do monoterapii, terapia wspomagająca spowodowała niewielką poprawę wyników 6-minutowego testu marszu (WMD= 25,2 [95% CI: 13,3; 37,2]). Meta-analiza wykazała natomiast brak różnicy pomiędzy terapią wspomagającą a monoterapią w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: śmiertelność (RR= 0,42 [95% CI: 0,08; 2,25]), hospitalizacja w wyniku pogorszenia płucnego nadciśnienia tętniczego (RR= 0,72 [95% CI: 0,36; 1,44]), znaczne poszerzenie terapii płucnego nadciśnienia tętniczego (RR= 0,36 [95% CI: 0,09; 1,39]), poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (RR= 1,32 [95% CI: 0,38; 4,5]). Częstość rezygnacji z zastosowanej terapii była podobna w obu grupach (RR= 0,89 [95% CI: 0,53; 1,48]). Autorzy opracowania [55] wykazali również, że terapia wspomagająca jest równie skuteczna co monoterapia w odniesieniu do złożonego punktu końcowego definiowanego jako pogorszenie stanu klinicznego pacjenta z płucnym nadciśnieniem tętniczym (RR= 0,42 [95% CI: 0,17; 1,04]). Podsumowując, meta-analiza sugeruje, że w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego terapia wspomagająca jest równie skuteczna co monoterapia. Autorzy opracowania [55]</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w meta-analizie [55], które spełniały kryteria włączenia i porównywały tadalafil z placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [4].</p>

		<p>terapii płucnego nadciśnienia tętniczego. Okres obserwacji badań włączonych musiał wynosić co najmniej 12 tygodni.</p> <p><u>Badania włączone:</u> spośród 5 222 odnalezionych artykułów 6 było randomizowanymi badaniami klinicznymi spełniającymi kryteria włączenia do meta-analizi: badanie o akronimie BREATHE-2: Humbert M., et al. 2004, badanie o akronimie STEP : McLaughlin V.V., et al. 2006, badanie o akronimie COMBI: Hooper M.M., et al. 2006, badanie o akronimie PHIRST-1b : Barst R.J., et al. 2011, badanie o akronimie PACES: Simonneau G., et al. 2008, badanie o akronimie TRIUMPH-1 : McLaughlin V.V., et al. 2010.</p>	<p>podkreślają jednak, iż w opracowaniu wykorzystano niewielką liczbę danych co związane jest z koniecznością przeprowadzania dalszych badań klinicznych oceniających terapię skojarzoną w porównaniu do monoterapii w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego.</p>	
[56]	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena związku pomiędzy poprawą wyników 6-minutowego testu marszu a stanem klinicznym pacjentów z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> sylденаfil w porównaniu do placebo, epoprostenol w porównaniu do terapii konwencjonalnej, sitaksentan w porównaniu do placebo, bozentan w porównaniu do placebo, beraprost w porównaniu do placebo, ambrisentan w porównaniu do placebo, tadalafil w porównaniu do placebo, imatinib w</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> dokonano wyszukiwania literatury w bazach <i>MEDLINE, Cochrane, ISI Web of Science and SCOPUS</i> opublikowanej do sierpnia 2011 roku. Wyszukiwanie oparto o słowa kluczowe takie jak „<i>pulmonary arteria hypertension</i>” w kombinacji z <i>6-min walk test, 6MWD, 6-min walk distance</i>. Do opracowania [56] planowano włączyć randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, w których oceniano odpowiednie punkty końcowe takie jak wyniki 6-minutowego testu marszu oraz zgony z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacje związane z płucnym nadciśnieniem tętniczym i/lun przeszczepem płuc lub serca, wprowadzenie terapii ratunkowej płucnego</p>	<p>We wszystkich 22 badaniach uczestniczyło 3 112 pacjentów z płucnym nadciśnieniem tętniczym, z których 1 968 należało do grup aktywnego leczenia, natomiast 1 144 do grup kontrolnych. Średni czas obserwacji wyniósł dla włączony do opracowania [56] badań 14,5 ± 4,2 tygodnia (zakres 8 – 26,1 tygodnia). Średni wiek pacjentów wyniósł 58,2 ± 6,2 roku a 76,1% całej populacji stanowiły kobiety. Autorzy opracowania [56] wykazali, że aktywne leczenie doprowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości występowania: zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (OR= 0,429 [95% CI: 0,277; 0,664], p< 0,01), hospitalizacji z powodu nadciśnienia płucnego i/lub przeszczepu płuc lub serca (OR= 0,442 [95% CI: 0,309; 0,632], p< 0,01), konieczności wprowadzenia ratunkowej terapii płucnego nadciśnienia tętniczego (OR= 0,555 [95% CI: 0,347; 0,889, p< 0,01). Autorzy opracowania [56] wykazali również, że terapia aktywna jest istotnie skuteczniejsza od braku terapii lub terapii konwencjonalnej w odniesieniu do</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w meta-analizie [54], które spełniały kryteria włączenia i porównywały tadalafil lub sylденаfil z placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [2], [14], [15]. Uwzględniono również badania które spełniały kryteria włączenia i porównywały bozentan [24], iloprost [29] z placebo.</p>

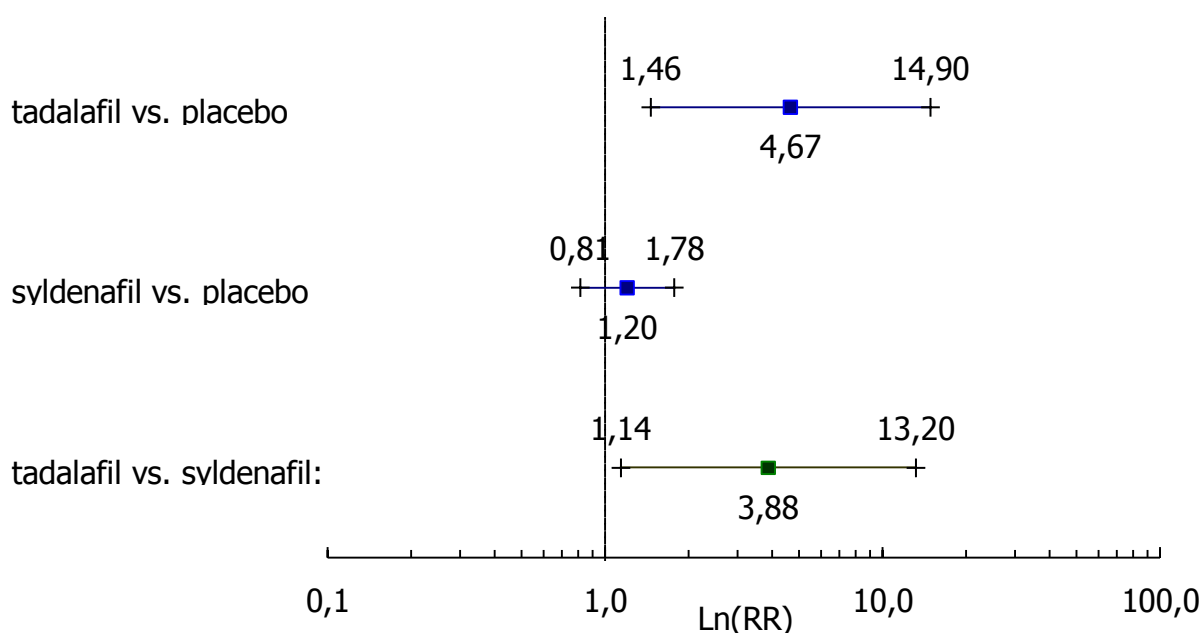
	<p>skojarzeniu z terapią konwencjonalną w porównaniu do placebo w skojarzeniu z terapią konwencjonalną, treprostinil w skojarzeniu z epoprostenolem w porównaniu do placebo z epoprostenolem, vardenafil w skojarzeniu z iloprost w porównaniu do placebo, iloprost w skojarzeniu z bozentanem w porównaniu do placebo z bozentanem, iloprost w porównaniu do placebo, sylденаfil w skojarzeniu z epoprostenolem w porównaniu do epoprostenolu, syldenafil w skojarzeniu z bozentanem w porównaniu do bozentanu.</p>	<p>nadciśnienia tętniczego.</p> <p><u>Badania włączone:</u></p> <p>spośród 395 odnalezionych artykułów 21 opisujących 22 próby było randomizowanymi badaniami klinicznymi spełniającymi kryteria włączenia do meta-analizy: Badesch D.B., et al. 2007, badanie o akronimie PPHSG: Barst R.J., et al. 1996, badanie o akronimie STRIDE-1: Barst R.J., et al. 2004, badanie o akronimie STRIDE-2: Barst R.J., et al. 2006, badanie o akronimie ALPHABET: Galiè N., et al. 2002 badanie o akronimie ARIES-1: Galiè N., et al. 2008, badanie o akronimie ARIES-2: Galiè N., et al. 2008, badanie o akronimie EARLY: Galiè N., et al. 2008, badanie o akronimie PHIRST-1: Galiè N., et al. 2009, badanie o akronimie SUPER: Galiè N., et al. 2005, Ghofrani H.A., et al. 2010, badanie o akronimie TRUST: Hiremath J., et al. 2010, badanie o akronimie BRAETHE-2: Humbert M., et al. 2004, badanie o akronimie EVALUATION: Jing Z.C., et al. 2011, badanie o akronimie ASA-STAT: Kawut S.M., et al. 2011, badanie o akronimie STEP: McLaughlin V.V., et al. 2006, badanie o akronimie AIR: Olschewski H., et al. 2002, Oudiz R.J., et al. 2004, badanie o akronimie CIPPPH: Rubin L.J., et al. 1990, badanie o akronimie PACES: Simonneau G., et al. 2008, badanie o akronimie SERAPH: Wilkins M.R., et al. 2005</p>	<p>złożonego punktu końcowego definiowanego jako suma wcześniejszych (OR= 0,400 [95 % CI: 0,313; 0,510], p< 0,01).</p> <p>Meta-analiza nie wykazała natomiast istotnego statystycznie związku pomiędzy zmianami wyników 6-minutowego testu marszu a stanem klinicznym pacjentów z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p>	
Analizy zbiorcze				

<p>[50]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena wpływu stosowania tadalafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> tadalafil w różnych dawkach</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> nie zastosowano predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy zbiorczej</p> <p><u>Badania włączone:</u> badanie RCT porównujące bezpośrednio tadalafil z placebo (badanie o akronimie PHIRST-1) z publikacjami towarzyszącymi.</p>	<p>Badacze sugerują, że stosowanie tadalafilu przyczynia się do poprawy wydolności wysiłkowej mierzonej wydłużeniem dystansu pokonywanego w czasie 6 minut (test 6MWD). Efekt ten utrzymuje się w okresie wynoszącym do 1 roku u pacjentów poddanych terapii tadalafillem w dawce 20 oraz 40 mg/dobę. Również profil bezpieczeństwa interwencji jest korzystny ze względu na przemijający charakter działań niepożądanych o małym lub umiarkowanym nasileniu. Obserwowano również niski poziom toksyczności i odsetek osób, którzy rezygnowali z dalszego leczenia na skutek toksyczności. Pojawiające się poważne działania niepożądane (74 zdarzenia) zostały głównie ocenione jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem (12 jako związane). Stosowanie tadalafilu wiąże się z potencjalnym ryzykiem wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, jednak nie możliwe jest określenie czy zdarzenia te są bezpośrednio związane z leczeniem tadalafillem (na podstawie danych postmarketingowych).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w analizie zbiorczej [50], które porównywały tadalafil z placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [2].</p>
-------------	--	--	---	--

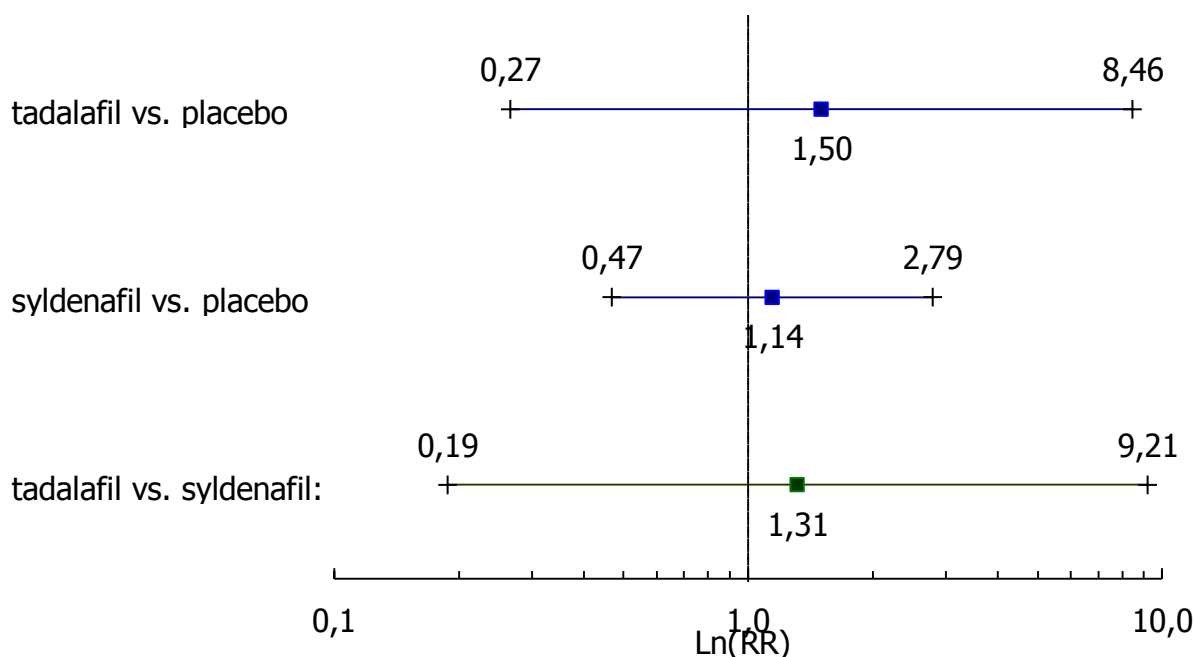
15.9. Wykresy uzupełniające analizę kliniczną (wykresy dla przeprowadzonych porównań pośrednich)



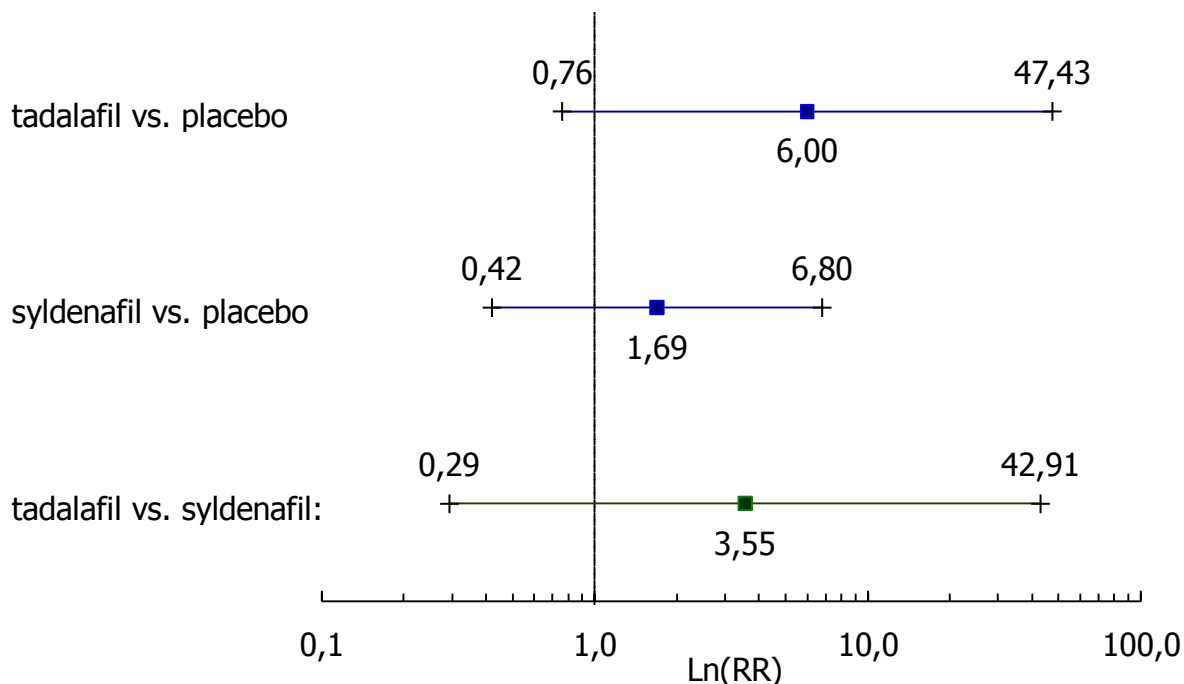
Wykres 1. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sildenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - poprawy klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego [4], [14].



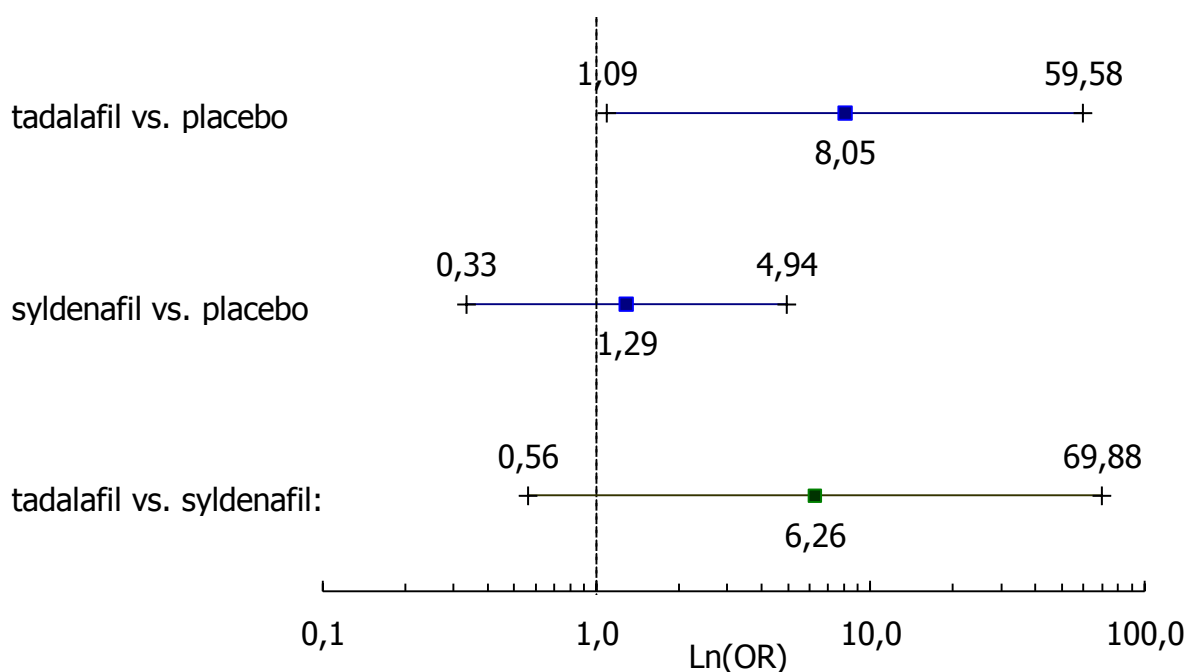
Wykres 2. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sildenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - ryzyko wystąpienia bólu głowy [4], [14].



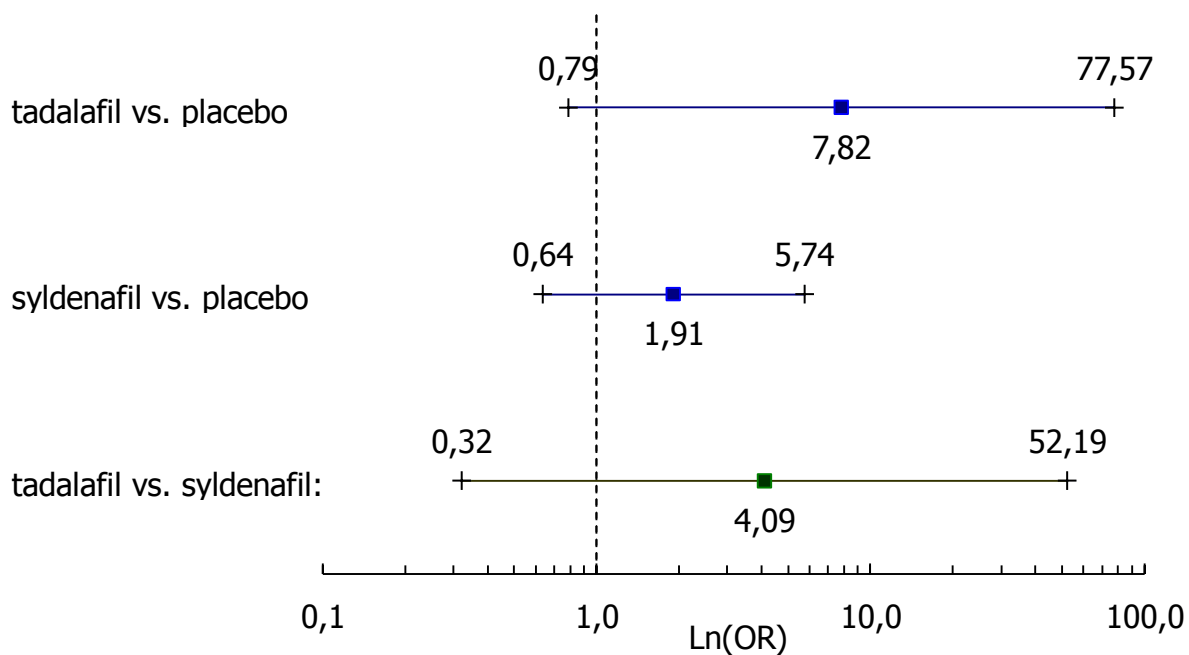
Wykres 3. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sildenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia bólu pleców [4], [14].



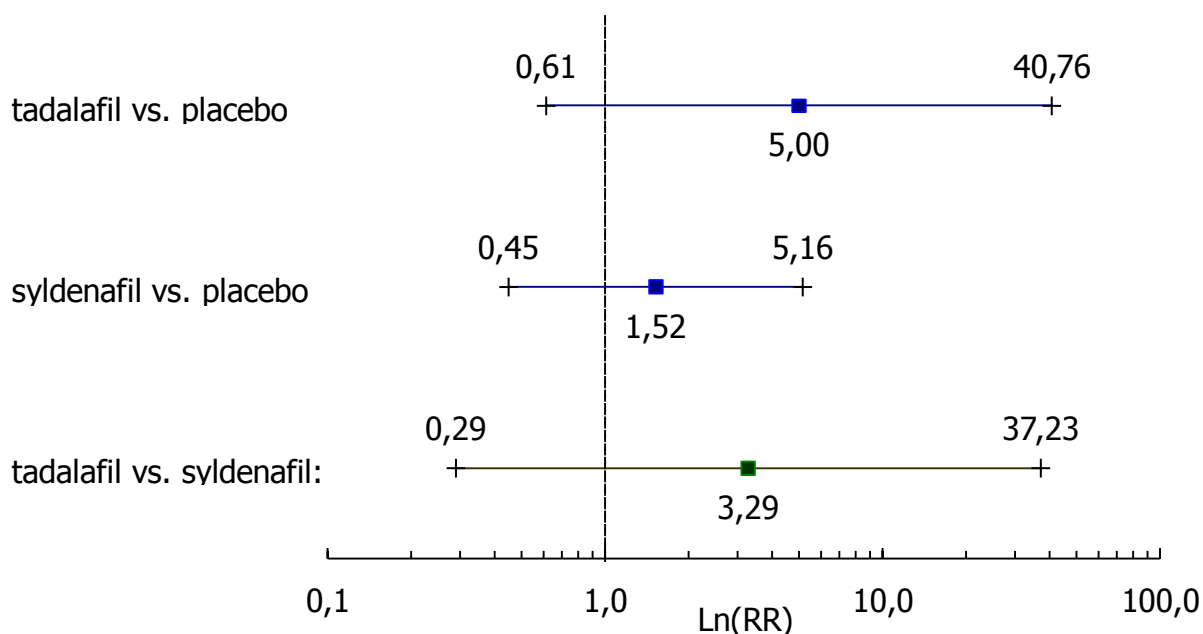
Wykres 4. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sildenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia bólu mięśni [4], [14].



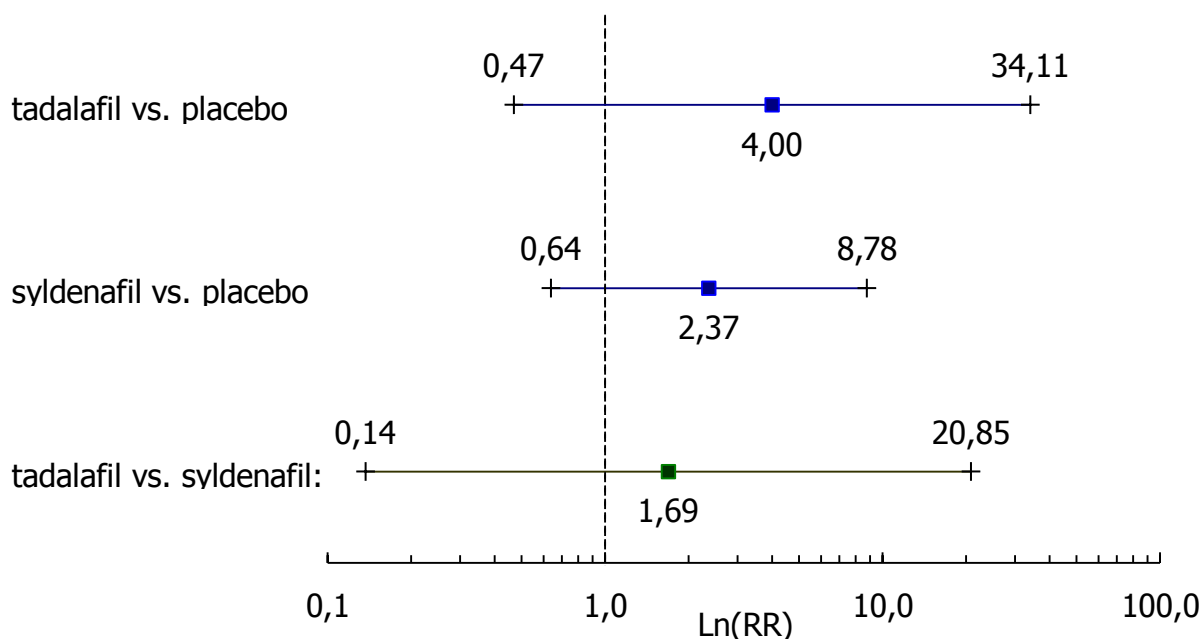
Wykres 5. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sildenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia bólu kończyn [4], [14].



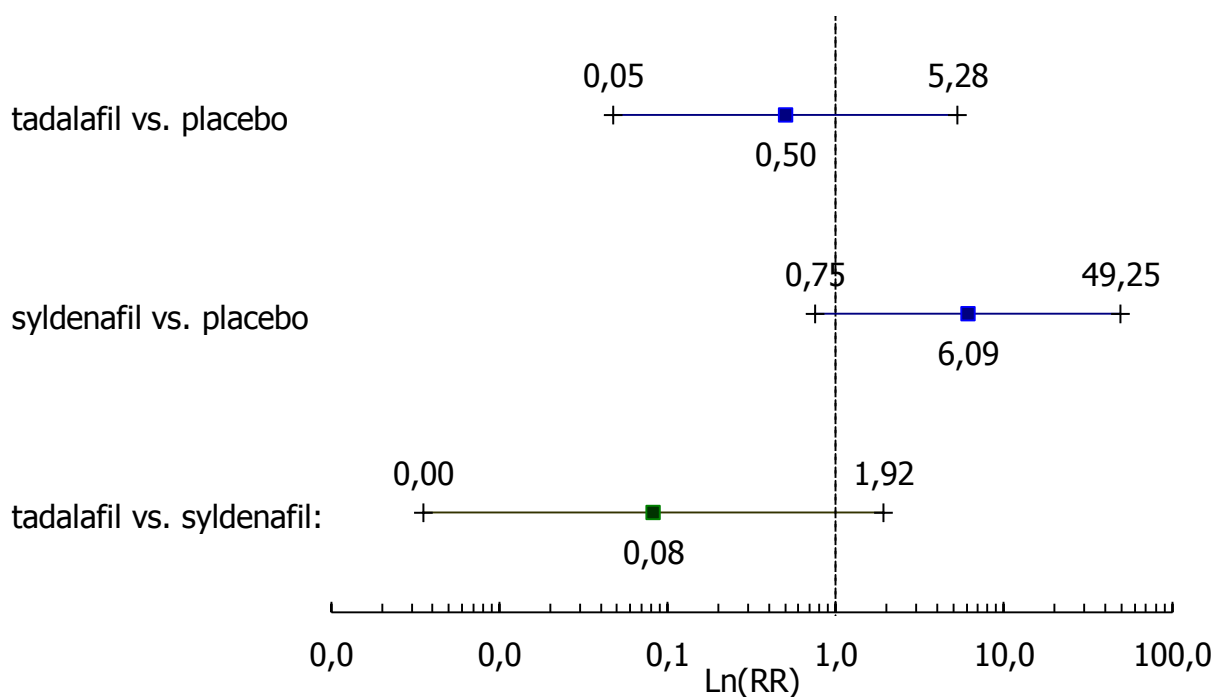
Wykres 6. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sildenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia niestrawności [4], [14].



Wykres 7. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sildenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia biegunki [4], [14].



Wykres 8. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sildenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia zaczerwienienia twarzy [4], [14].



Wykres 9. Porównanie pośrednie wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu względem sildenafilu poprzez wspólny komparator placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – ryzyko wystąpienia krwawienia z błony śluzowej nosa [4], [14].

15.10. Zestawienie danych dla wyników badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego tadalafilu z wybranymi komparatorami – bozentan, iloprost, treprostynil (I rzut)

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie wyników z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa dla badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównań pośrednich tadalafilu oraz: bozentanu, iloprostu i treprostynilu z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (terapia I rzutu). Zestawienie zostało wykonane ponieważ przeprowadzenie porównania pośredniego było przeciwwskazane (szczegóły patrz rozdział 15.4.).

Tabela 84. Wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa bozentanu w bezpośrednim porównaniu z placebo raportowane w badaniu klinicznym o akronimie BREATHE-1 [21] oraz badaniu Channick et al. [22]-[23].

Badanie kliniczne o akronimie BREATHE-1 [21]	Grupa badana bozentan 125/250 mg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy	NNT (95% CI)*
Poprawa wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD [metry] skorygowana o placebo	WMD=+44 (95%CI: 21; 67) SD=11,7347*			-	-
Redukcja nasilenia duszności w skali Borga (względem placebo)	WMD=-0,6 (95%CI: -1,2; -0,1); SD=0,2806*			-	-
Kliniczne pogorszenie przebiegu PAH (zgon, konieczność przeszczepu płuc lub septosomii przedsionkowej, hospitalizacja z powodu PAH, brak klinicznej poprawy lub pogorszenie przebiegu PAH prowadzące do przerwania badania oraz konieczność terapii epoprostenolem)	9/144 (6%)	14/69 (20%)	0,31 (0,14; 0,67)	p=0,004	8 (4; 21)
Czas do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby	Brak danych	Brak danych	-	p=0,002	-
Zgon	1/144 (1%)	2/69 (3%)	0,24 (0,03; 1,81)	-	-

15.10. Zestawienie danych dla wyników badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego tadalafilu z wybranymi komparatorami bozentan, iloprost, treprostynil (I rzut)



Wycofanie z badania z powodu klinicznego pogorszenia przebiegu choroby	5/144 (3%)	5/69 (7%)	0,48 (0,15; 1,51)	p=0,30	-
Pogorszenie objawów choroby	11/144 (8%)	13/69 (19%)	0,41 (0,20; 0,85)	p=0,02	9 (5; 51)
Zawroty głowy	16/144 (11%)	13/69 (19%)	0,59 (0,31; 1,15)	p=0,14	-
Kaszel	8/144 (6%)	8/69 (12%)	0,48 (0,19; 1,19)	p=0,16	-
Omdlenia	13/144 (9%)	4/69 (69%)	1,56 (0,56; 4,44)	p=0,59	-
Zaburzenia funkcji wątroby	13/144 (9%)	2/69 (3%)	3,11 (0,82; 12,20)	p=0,15	-
Napady gorąca	13/144 (9%)	3/69 (4%)	2,08 (0,67; 6,68)	p>0,05	-
Duszność	7/144 (5%)	7/69 (10%)	0,48 (0,18; 1,27)	p>0,05	-
Bóle głowy	30/144 (21%)	13/69 (19%)	1,11 (0,63; 1,99)	p>0,05	-
Badanie kliniczne Channick et al. [22]-[23]	Grupa badana bozentan 125 mg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/OR_{Peto} (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy	NNT (95% CI)*
Kliniczne pogorszenie przebiegu PAH (rozwoj niewydolności prawokomorowej lub zaostrenie nadciśnienia płucnego)	0/21 (0%)	3/11 (27,3%*)	OR _{Peto} 0,045 (0,004; 0,524)	p<0,05*	4 (2; 12)
Pogorszenie klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO	0/21 (0%)	2/11 (18,2%)	OR _{Peto} 0,049 (0,003; 0,961)	p<0,05*	3 (6; 247)
Zmiana nasilenia duszności w skali Borga	W 12. tygodniu leczenia stopień nasilenia duszności był 1,6 razy (95% CI: 0,0; 3,1) niższy w przypadku pacjentów leczonych bozentanem niż w przypadku podawania placebo.			p<0,05	-
Czas do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby	Brak danych	Brak danych	-	p=0,033	-
Zgon	0/21 (0%)	0/11 (0%)	-	-	-
Jakiegokolwiek działania niepożądane	9/21 (42,9%)	7/11 (63,6%)	0,67 (0,35; 1,38)	p>0,05*	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	4/21 (19,0%)	2/11 (18,2%)	1,05 (0,27; 4,52)	p>0,05*	-
Zapalenie oskrzeli	3/21 (14,3%)	1/11 (9,1%)	1,57 (0,26; 10,50)	p>0,05*	-
Bóle stawów	3/21 (14,3%)	0/11 (0,0%)	OR _{Peto} 5,10 (0,43; 59,87)	p>0,05*	-
Niestrawność	3/21 (14,3%)	0/11 (0,0%)	OR _{Peto} 5,10 (0,43; 59,87)	p>0,05*	-
Objawy grypopodobne	3/21 (14,3%)	0/11 (0,0%)	OR _{Peto} 5,10 (0,43; 59,87)	p>0,05*	-
Nudności	2/21 (9,5%)	3/11 (27,3%)	0,35 (0,08; 1,57)	p>0,05*	-

Bóle kończyn	1/21 (4,8%)	2/11 (18,2%)	0,26 (0,04; 1,86)	p>0,05*	-
Niewyraźne widzenie	1/21 (4,8%)	2/11 (18,2%)	0,26 (0,04; 1,86)	p>0,05*	-
Wymioty	1/21 (4,8%)	2/11 (18,2%)	0,26 (0,04; 1,86)	p>0,05*	-
Omdlenia	0/21 (0,0%)	3/11 (27,3%)	OR _{Peto} 0,045 (0,004; 0,524)	p<0,05*	4 (2; 12)
Pogorszenie objawów choroby	0/21 (0,0%)	3/11 (27,3%)	OR _{Peto} 0,045 (0,004; 0,524)	p<0,05*	4 (2; 12)
Bóle głowy	6/21 (28,6%)	3/11 (27,3%)	1,05 (0,36; 3,41)	p>0,05	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Tabela 85. Wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iloprostu podawanego drogą wziewną w bezpośrednim porównaniu z placebo raportowane w badaniu klinicznym o akronimie AIR [29]-[30].

Badanie kliniczne o akronimie AIR [29]-[30]	Grupa badana iloprost 30 µg/dobę n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/OR_{Peto} (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy	NNH (95% CI)*
Kliniczne pogorszenie przebiegu PAH (oporna skurczowa hipotensja: <85 mmHg, pogorszenie niewydolności prawokomorowej, szybko postępująca niewydolność kardiogenna, niewydolność wątroby lub nerek, zmniejszenie o co najmniej 30% dystansu w teście 6-MWD, pogorszenie parametrów hemodynamicznych, takich jak: ciśnienie żyłne, saturacja mieszanej krwi żyłnej)	5*/101 (4,9%)	9*/102 (8,8%*)	0,56 (0,20; 1,54)	p>0,05	-
Poprawa wydolności wysiłkowej oceniana za pomocą testu 6-MWD	W 12. tygodniu wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu było większe o 36,4 metra w przypadku terapii iloprostem względem placebo; w subpopulacji pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym wynik testu 6-MWD był większy o 58,8 metra w grupie badanej niż w przypadku stosowania placebo.			p=0,004	-
Co najmniej 10% wzrost dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu oraz poprawa klasy czynnościowej NYHA przy jednoczesnym braku pogorszenia stanu klinicznego lub zgonu	16,8%	4,9%	3,97 (95% CI: 1,47; 10,75)	p=0,007	-
Zmiana nasilenia duszności w skali Mahlera	+1,42 ± 2,59	+0,30 ± 2,45	-	p=0,015	-

15.10. Zestawienie danych dla wyników badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego tadalafilu z wybranymi komparatorami bozentan, iloprost, treprostynil (I rzut)



Pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO	6*/101 (5,9%)	8*/102 (7,8%)	0,76 (0,28; 2,02)	p>0,05	-
Zgon	1/101 (1,0%*)	4/102 (3,9%*)	0,25 (0,04; 1,64)	p>0,05	-
Jakiegokolwiek poważne działania niepożądane	28/101 (27,7%)	25/102 (24,5%)	1,13 (0,71; 1,80)	p=0,63	-
Niewydolność prawokomorowa z obrzękami	4/101 (4,0%)	10/102 (9,8%)	0,40 (0,14; 1,17)	p=0,16	-
Poważne omdlenia	5/101 (5,0%)	0/102 (0,0%)	ORPeto 7,77 (1,32; 45,66)	p=0,03	21 (10; 83)
Inne poważne działania niepożądane	33/101 (32,7%)	35/102 (34,3%)	0,95 (0,64; 1,40)	p=0,88	-
Działania niepożądane o jakimkolwiek nasileniu	91/101 (90,1%)	90/102 (89,2%)	1,02 (0,92; 1,13)	p=0,82	-
Nasilenie kaszlu	39/101 (38,6%)	26/102 (25,5%)	1,15 (1,01; 2,30)	p=0,05	8 (4; 389)
Objawy grypopodobne	14/101 (13,9%)	10/102 (9,8%)	1,41 (0,67; 2,99)	p=0,39	-
Nudności	13/101 (12,9%)	8/102 (7,8%)	1,64 (0,73; 3,72)	p=0,26	-
Bóle szczęki	12/101 (11,9%)	3/102 (2,9%)	4,04 (1,27; 13,07)	p=0,02	12 (6; 52)
Hipotensja	11/101 (10,9%)	6/102 (5,9%)	1,85 (0,74; 4,68)	p=0,22	-
Biegunka	9/101 (8,9%)	11/102 (10,8%)	0,83 (0,37; 1,86)	p=0,81	-
Zawroty głowy	7/101 (6,9%)	11/102 (10,8%)	0,64 (0,27; 1,54)	p=0,46	-
Omdlenia	8/101 (7,9%)	5/102 (4,9%)	1,62 (0,58; 4,57)	p=0,41	-
Obrzęki obwodowe	13/101 (12,9%)	16/102 (15,7%)	0,82 (0,42; 1,59)	p>0,05	-
Napady gorąca	27/101 (26,7%)	9/102 (8,8%)	3,03 (1,54; 6,08)	p<0,05	6 (4; 14)
Bóle głowy	30/101 (29,7%)	20/102 (19,6%)	1,51 (0,93; 2,48)	p>0,05	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Tabela 86. Wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa treprostynilu podawanego w postaci infuzji podskórnej w bezpośrednim porównaniu z placebo raportowane w badaniu klinicznym [31].

Badanie Simonneau et al. [31]	Grupa badana Treprostynil n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy	NNT/NNH (95% CI)*
Zmiany nasilenia objawów choroby	7,6 ± 0,5 vs 8,5 ± 0,5	7,5 ± 0,4 vs. 7,4 ± 0,2	-	p<0,0001	-
Poprawa wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD [metry]	MD +16 (95%CI: 4,4; 27,6)SD=5,9184*			-	-

skorygowana o placebo					
Zmiany nasilenia duszności i zmęczenia	4,2 ±0,1 vs 5,4 ± 0,2	4,4 ±0,1 vs 4,3 ± 0,1	-	p=0,0001	-
Zgon	7/233 (3,0%*)	7/236 (3,0%*)	1,01 (0,38; 2,73)	p>0,05	-
Ból w miejscu infuzji	200/233 (85%)	62/233 (27%)	3,27 (2,64; 4,10)	p<0,0001	NNH=2 (2; 2)
Reakcje w miejscu infuzji	196/233 (83%)	62/233 (27%)	2,30 (2,59; 4,02)	p<0,0001	NNH=2 (2; 2)
Krwawienie/ siniaki w miejscu infuzji	79/233 (34%)	102/233 (44%)	0,78 (0,62; 0,99)	p<0,05*	NNT=11 (6; 203)
Biegunka	58/233 (25%)	36/233 (167%)	1,63 (1,13; 2,37)	p=0,009	NNH=11 (6; 42)
Nudności	52/233 (22%)	41/233 (18%)	1,28 (0,89; 1,85)	p>0,05	-
Wysypka	32/233 (14%)	26/233 (11%)	1,25 (0,77; 2,02)	p>0,05	-
Bóle szczęki	31/233 (13%)	11/233 (5%)	2,85 (1,49; 5,50)	p=0,001	NNH=12 (8; 28)
Rozszerzenie naczyń krwionośnych	21/233 (9%)	11/233 (5%)	2,30 (1,18; 4,52)	p=0,01	NNH=17 (9; 77)
Zawroty głowy	21/233 (9%)	19/233 (8%)	1,12 (0,62; 2,01)	p>0,05	-
Obrzęki	21/233 (9%)	6/233 (3%)	3,55 (1,50; 8,42)	p=0,002	NNH=16 (9; 42)
Wymioty	12/233 (5%)	14/233 (6%)	0,87 (0,42; 1,81)	p>0,05	-
Bóle głowy	64/233 (27%)	54/236 (23%)	1,20 (0,88; 1,64)	p>0,05	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Ostatecznie w ramach niniejszej analizy nie przedstawiono zestawienia danych z badania:

- [24]-[28] (badanie o akronimie EARLY), gdyż pacjenci biorący w nim udział zostali sklasyfikowani tylko do II klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (a nie III, którą jest analizowana w ramach niniejszej analizy),
- [32] ze względu brak dokładnego opisu metod przeprowadzenia badania, charakterystyki pacjentów poddanych terapii, szczególnie w odniesieniu do etiologii nadciśnienia płucnego oraz nasilenia objawów choroby; ponadto, okres leczenia/obserwacji w niniejszym badaniu klinicznym wyniósł 8 tygodni.

15.11. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad

Tabela 87. Ocena w skali *Jadad* dla badań: [1], [2]-[13], [14]-[20], [21].

Numer badania [referencja]	[1]		[2]-[13]		[14]-[20]		[21]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	tak	+1	tak	+1	tak	+1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	nie	0	tak	+1	tak	+1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	nie	0	tak	+1	tak	+1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	tak	+1	nie	0	nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	nie	0	nie	0	nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	nie	0	nie	0	nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zamaskowania?	nie	0	nie	0	nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	2		3		3		3	

Tabela 88. Ocena w skali Jadad dla badań: [22]-[23], [24]-[28], [29]-[30], [31], [32].

Numer badania [referencja]	[22]-[23]		[24]-[28]		[29]-[30]		[31]		[32]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Nie	0	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Tak	1	Tak	1	Nie	0	Tak	1	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Tak	1	Nie	0	Tak	1	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	4		5		3		4		3	

15.12. Analiza wyników w skali GRADE

Tabela 89. Ocena jakości dowodów z badań, w których pośrednio porównywano stosowanie tadalafilu z syldenafilem w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego.

[2]-[13] vs [14]-[20]	
Rodzaj badań: randomizowane, wielośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem próby	Jakość wyników z badań: wysoka Jakość wyników porównania pośredniego – skuteczność kliniczna: niska Jakość wyników porównania pośredniego – profil bezpieczeństwa: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: - brak	
Komentarz: liczebność grup we wszystkich badaniach blisko 700 osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna ([tadalafil vs placebo] vs (syldenafil vs placebo)) [4] vs [14]	
Poprawa, co najmniej o 1 klasę czynnościową	RB=0,61; 95%CI: 0,17; 2,12; p>0,05
Profil bezpieczeństwa ([tadalafil vs placebo] vs (syldenafil vs placebo)) [4] vs [14]	
Ryzyko wystąpienia bólu głowy	RR= 3,88; 95%CI: 1,14; 13,20; p<0,05
Ryzyko wystąpienia bólu pleców	RR= 1,31; 95%CI: 0,19; 9,21; p>0,05
Ryzyko wystąpienia bólu mięśni	RR= 3,55; 95%CI: 0,29; 42,91; p>0,05
Ryzyko wystąpienia bólów kończyn	Peto OR = 6,26; 95%CI: 0,56; 69,88; p>0,05
Ryzyko wystąpienia niestrawności	Peto OR = 4,09; 95%CI: 0,32; 52,19; p>0,05
Ryzyko wystąpienia biegunki	RR= 3,29; 95%CI: 0,29; 37,23; p>0,05
Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia	RR= 1,69; 95%CI: 0,14; 20,85; p>0,05
Ryzyko wystąpienia krwawienia z błony śluzowej nosa	RR= 0,08; 95%CI: 0,00; 1,92; p>0,05

Autorzy opracowania określili poziom wyników, zawartych w referencjach: [4] (badanie o akronimie PHIRST [2]-[13]) oraz [14] (badanie o akronimie SUPER [14]-[20]), w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa tadalafilu i syldenafilu względem placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jako wysoki. Z kolei poziom wyników przeprowadzonego porównania pośredniego w zakresie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa został określono odpowiednio jako niski oraz średni.

15.13. Tabele pomocnicze

Tabela 90. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

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

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

Tabela 91. Opis arkusza skali Jadad.

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

Tabela 92. Opis skali GRADE.

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

Tabela 93. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

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

Tabela 94. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

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

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

Tabela 95. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: _____ **Krzysztof Łach, Regina Sierocka, Jakub Wiśniewski, Natalia Wiśniewska**

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

Informacje o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

www.centrumhta.com

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

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

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

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

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