



IGNORANTIA NOCET

VELETRI[®] (EPOPROSTENOL) W LECZENIU DOROSŁYCH CHORYCH Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM W KLASIE CZYNNOCIOWEJ WHO III LUB IV

ANALIZA KLINICZNA
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Actelion Pharma Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 02 kwietnia 2014 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
<p>██████████ (adres do korespondencji: ██████████)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ kontrola jakości i kontrola merytoryczna
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncepcja analizy; ⊗ wybór potencjalnych komparatorów; ⊗ analiza systemu refundacji; ⊗ tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ opracowanie wniosków końcowych; ⊗ opis ograniczeń i dyskusji; ⊗ kontrola obliczeń.
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ opis problemu zdrowotnego; ⊗ ocena jakości badań; ⊗ tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ dodatkowa analiza bezpieczeństwa.
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena jakości badań; ⊗ charakterystyka włączonych badań; ⊗ ocena homogeniczności badań; ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ opracowywanie wyników i wniosków.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Actelion Pharma Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	18
3. Problem zdrowotny – tętnicze nadciśnienie płucne	20
3.1. Populacja docelowa	20
3.2. Definicja i klasyfikacja	20
3.3. Epidemiologia	24
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....	24
3.5. Patomechanizm	26
3.6. Objawy.....	26
3.7. Rozpoznanie	27
3.8. Ocena nasilenia objawów PAH	29
3.9. Rokowanie i czynniki rokownicze	31
3.10. Leczenie	34
3.10.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia PAH	34
3.10.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące stosowania lub finansowania leków stosowanych w terapii PAH	40
3.10.3. Polskie zalecenia dotyczące leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego	48

3.10.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii PAH	51
3.10.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	58
4. Interwencja – epoprostenol (Veletri[®])	62
4.1. Działanie leku.....	63
4.2. Zarejestrowane wskazanie	63
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	63
5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów i uzasadnienie wyboru komparatora do analizy	66
5.1. Komparator – Treprostynil (Remodulin [®])	68
5.1.1. Działanie leku.....	68
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie	69
5.1.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	69
6. Analiza systemu refundacji	71
6.1. Sposób finansowania treprostynilu	71
6.2. Sposób finansowania epoprostenolu (Veletri [®]).....	72
7. Przegląd systematyczny	73
7.1. Źródła danych	73
7.2. Selekcja odnalezionych badań.....	74
7.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne	74
7.3.1. Strategia wyszukiwania	74
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	75

7.3.3. Badania włączone	76
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	78
7.4.1. Strategia wyszukiwania	78
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	79
7.4.3. Badania włączone	82
7.5. III etap przeglądu – badania pierwotne do porównania pośredniego	85
7.5.1. Strategia wyszukiwania	85
7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	86
7.5.3. Badania włączone	87
7.6. Ocena jakości badań.....	89
7.7. Analiza statystyczna.....	89
7.8. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	92
7.9. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	94
7.9.1. Punkty końcowe	100
7.9.2. Ocena homogeniczności	108
7.10. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa Veletri® vs Flolan®	117
7.10.1. Ocena skuteczności	117
7.10.2. Ocena bezpieczeństwa	120
7.11. Podsumowanie porównania Veletri® i Flolan®	122
7.12. Ocena skuteczności EPR względem TRE – porównanie pośrednie	124
7.12.1. Zgony	126

7.12.2. Ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA	128
7.12.3. 6MWT	130
7.13. Podsumowanie oceny skuteczności	132
7.14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	133
7.14.1. Zestawienie profili bezpieczeństwa na podstawie badań randomizowanych	133
7.14.2. Częstość występowania zakażeń na podstawie badań obserwacyjnych	135
7.14.3. PBRER	138
7.14.4. Zestawienie profili bezpieczeństwa na podstawie ChPL Veletri® oraz Remodulin®	145
7.14.5. Ocena bezpieczeństwa stosowania leku Veletri® na podstawie dokumentu wydanego przez FDA w 2012 r.	152
7.15. Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa	157
8. Ograniczenia	160
9. Podsumowanie i wnioski końcowe	161
10. Dyskusja	165
11. Załączniki	168
11.1. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	168
11.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	170
11.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	172
11.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	174
11.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	184

11.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	200
11.7. Skale oceny jakości badań.....	205
12. Spis tabel	209
13. Spis rysunków	213
14. Bibliografia.....	214

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
µm	mikrometr
6MWT	ang. <i>6 minute walk test</i> – test 6-minutowego marszu
ACCF	ang. <i>American College of Cardiology Foundation</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne
AHA	ang. <i>American Heart Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne
AHP	ang. <i>Affinity Health Plan</i> – organizacja oferująca ubezpieczenia zdrowotne w stanie New York
ALK-1	ang. <i>activin receptor-like kinase-1</i> – kinaza podobna do receptora aktywiny-1
amp.	ampułka
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APAH	ang. <i>associated pulmonary arterial hypertension</i> – tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu innych chorób
b/d	brak danych
BMPR2	ang. <i>bone morphogenetic protein receptor Type II</i> – receptor typu II dla białka morfogenetycznego kości
BNP	ang. <i>brain natriuretic peptide</i> – peptyd natriuretyczny typu B
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia konwencjonalna
cAMP	ang. <i>cyclic adenosine monophosphate</i> – cykliczny 3'-5'-adenozynomonofosforan
CED	ang. <i>Committee of Evaluate Drug</i> , komisja ds. oceny produktów leczniczych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trial</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach <i>The Cochrane Library</i>
CHD	ang. <i>congenital heart disease</i> – wrodzone wady serca
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CO	ang. <i>cardiac output</i> – pojemność minutowa serca
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTEPH	ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> – przewlekłe zakrzepowozatorowe nadciśnienie płucne
DBP	ang. <i>diastolic blood pressure</i> – ciśnienie rozkurczowe
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EKG	ang. <i>electrocardiogram</i> – elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPR	epoprostenol
ERS	ang. <i>European Respiratory Society</i> – Europejskie Towarzystwo Oddechowe
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

Skrót	Rozwinięcie
GSC	ang. <i>German Society of Cardiology</i> – Niemieckie Towarzystwo Kardiologiczne
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HPAH	ang. <i>heritable pulmonary arterial hypertension</i> – dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRCT	ang. <i>High Resolution Computed Tomography</i> – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylny
IPAH	ang. <i>idiopathic pulmonary arterial hypertension</i> – idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kg	kilogram
l	litr
m ²	metr kwadratowy
m-ce	miesiące
mc.	masa ciała
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mg	miligram
min.	minuta
ml	mililitr
mmHg	milimetr słupa rtęci
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie określono
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NO	ang. <i>nitric oxide</i> – tlenek azotu
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
NT-proBNP	ang. <i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i> – N-końcowy propeptyd natriuretyczny

Skrót	Rozwinięcie
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
O ₂	tlen
OPDP	ang. <i>Ontario Public Drug Programs</i> – system publicznej ochrony zdrowia w Ontario
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
p.o.	łac. <i>per os</i> – podanie doustne
PA	ang. <i>pulmonary artery</i> – tętnica płucna
PAH	ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> – tętnicze nadciśnienie płucne
PAH-CTD	ang. <i>pulmonary arterial hypertension-connective tissue disease</i> – tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu chorób tkanki łącznej
PAP	ang. <i>pulmonary artery pressure</i> – ciśnienie w tętnicy płucnej
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PH	ang. <i>pulmonary hypertension</i> – nadciśnienie płucne
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PVOD	ang. <i>pulmonary veno-occlusive disease</i> – choroba zarostowa żył płucnych
PVR	ang. <i>pulmonary vascular resistance</i> – naczyniowy opór płucny
PWP	ang. <i>pulmonary wedge pressure</i> – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej
r.	rok
RAP	ang. <i>right atrial pressure</i> – ciśnienie w prawym przedzionku
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RHC	ang. <i>right heart catheterization</i> – cewkowanie prawego serca
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RV	ang. <i>right ventricle</i> – prawa komora
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SBP	ang. <i>systolic blood pressure</i> – ciśnienie skurczowe
ScVO ₂	ang. <i>central venous oxygen saturation</i> – saturacja krwi w żyłę głównej górnej
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
tabl.	tabletki
TAPSE	ang. <i>tricuspid annular plane systolic excursion amplitude</i> – amplituda wychylenia płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej w skurczu
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TPG	ang. <i>transpulmonary gradient</i> – gradient płucny

Skrót	Rozwinięcie
TRE	treprostynil
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
V/Q	ang. <i>ventilation/perfusion</i> – wentylacyjno-perfuzyjny
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Veletri® (epoprostenol) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w klasie czynnościowej III-IV według WHO (ang. *World Health Organization*

– Światowa Organizacja Zdrowia) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie zagranicznych wytycznych, publikacji polskich ekspertów, zagranicznych i polskich rekomendacji, a także *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce*. Następnie dokonano wyboru komparatora dla epoprostenolu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPARATORÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) wykonując analizę kliniczną należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną,

a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych, zagranicznych i polskich rekomendacji dotyczących stosowania lub finansowania terapii w leczeniu chorych z PAH¹, publikacji polskich ekspertów i analizy *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego* realizowanego w Polsce, jako komparator dla leku Veletri® w zdefiniowanej populacji docelowej wybrano refundowany w Polsce analog prostacykliny: treprostynil (TRE), ze względu na przynależność do tej samej grupy chemicznej związków oraz z powodu podobnej drogi podania, a słuszność tego wyboru została potwierdzona przez polskich ekspertów-klinicyków.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego (I etap) odnaleziono 11 przeglądów systematycznych (publikacje *Tonelli 2013, Macchia 2011, Janda 2010, Macchia 2010, Ryerson 2010, Steele 2010, Chen 2009, Benedict 2007, Hackman 2006, Paramothoyan 2005, Herner 1999*). Zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego (II) etapu przeglądu, gdyż w analizowanych przeglądach przedstawiono jedynie wybiórcze dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa epoprostenolu w populacji chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Dodatkowo nie przedstawiono wyników dla porównania z treprostynilem – komparatorem przyjętym do porównań w niniejszym opracowaniu. Ponadto przeszukiwanie baz najnowszego z przeglądów zostało zamknięte ponad 1,5 roku temu, możliwe więc jest, że od tego czasu zostały opublikowane nowsze badania dotyczące analizowanej technologii.

W II etapie przeglądu włączono następujące badania:

- ⊕ EPR² (Veletri®) vs EPR (Flolan®) – publikacja *Chin 2014*, włączono w celu weryfikacji, czy zasadne jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie leku Veletri® na podstawie badań dotyczących leku Flolan®;
- ⊕ EPR (Flolan®)+BSC vs BSC (publikacja *Barst 1996*).

W pozostałych włączonych badaniach porównano EPR i TRE:

¹ ang. *pulmonary arterial hypertension* – tętnicze nadciśnienie płucne
² epoprostenol

- ⊗ wielośrodkowy rejestr – publikacja *Kitterman 2012*;
- ⊗ badanie obserwacyjne – publikacja *López-Medrano 2012*.

W badaniu obserwacyjnym oraz rejestrze nie znajdowały się dane dotyczące porównania skuteczności analizowanych interwencji.

Zestawiono profil bezpieczeństwa epoprostenolu i treprostynilu na podstawie:

- ⊗ ChPL Veletri®;
- ⊗ ChPL Remodulin®.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono 1 dokument spełniający kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- ⊗ *FDA 2012*.

W związku z tym, iż w II etapie nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących EPR z TRE, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego (III) etapu przeglądu w celu odnalezienia badań umożliwiających porównanie pośrednie epoprostenolu (Flolan® vs BSC, badanie *Barst 1996*) z treprostynilem. Odnaleziono 2 badania eksperymentalne, porównujące TRE+BSC i BSC: *Hiremath 2010* i *Simonneau 2002*. Badanie *Hiremath 2010* (TRE i.v.³+ BSC vs BSC) zostało włączone do głównej analizy (porównanie pośrednie z badaniem *Barst 1996*), natomiast badanie *Simonneau 2002* (TRE s.c.⁴+BSC vs BSC) zostało włączone jedynie do dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Wykazano heterogeniczność badań *Simonneau 2002* i *Barst 1996*, jednak ze względu na różnice w profilu bezpieczeństwa TRE i.v. i s.c. zdecydowano o zestawieniu częstości występowania działań/zdarzeń niepożądanych EPR, TRE i.v. i TRE s.c. i przedstawieniu w dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

Homogeniczność badań *Barst 1996* i *Hiremath 2010* oceniono jako średnią. Wykazano wysoką homogeniczność punktów końcowych zakwalifikowanych do porównania pośredniego.

³ ang. *intravenous* – dożylny

⁴ ang. *subcutaneous* – podskórnym

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Ze względu na brak randomizowanych badań, które umożliwiają bezpośrednio lub pośrednio porównanie epoprostenolu (Veletri®) względem treprostynilu przyjęto, iż zasadnym jest wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie leku Veletri® na podstawie danych dla leku Flolan® (dowodów na słuszność tego założenia dostarczają wyniki porównania leków Veletri® i Flolan®). Analizę oparto więc o pośrednie porównanie epoprostenolu (Flolan®) z treprostynilem przez wspólną referencję – BSC. Porównanie pośrednie profili bezpieczeństwa nie było możliwe, przedstawiono więc dodatkową ocenę bezpieczeństwa.

EPR (Veletri®) vs EPR (Flolan®)

Udowodniono, iż EPR (Veletri®) i EPR (Flolan®) są identyczne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chorych z PAH. Nie zaobserwowano dużych różnic w przypadku ceny stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA (istotną klinicznie poprawę odnotowano u 33,4% chorych otrzymujących EPR (Veletri®) i 30% osób przyjmujących EPR (Flolan®). Różnic nie zaobserwowano także w medianach parametrów klinicznych oraz hemodynamicznych serca i płuc. Preparaty są porównywalne w odniesieniu do stężeń metabolitów epoprostenolu. Niewielkie rozbieżności odnotowano tylko w 6MWT, które mogą wynikać z różnic w tym parametrze pomiędzy grupami na początku badania. Nie jest to istotny klinicznie punkt końcowy. Za istotną klinicznie zmianę tego punktu końcowego w analizowanym problemie zdrowotnym uznaje się zmianę o ok. 33 m (zarówno EPR (Veletri®), jak i EPR (Flolan®) istotnie klinicznie poprawiły wynik 6MWT u badanych chorych z PAH).

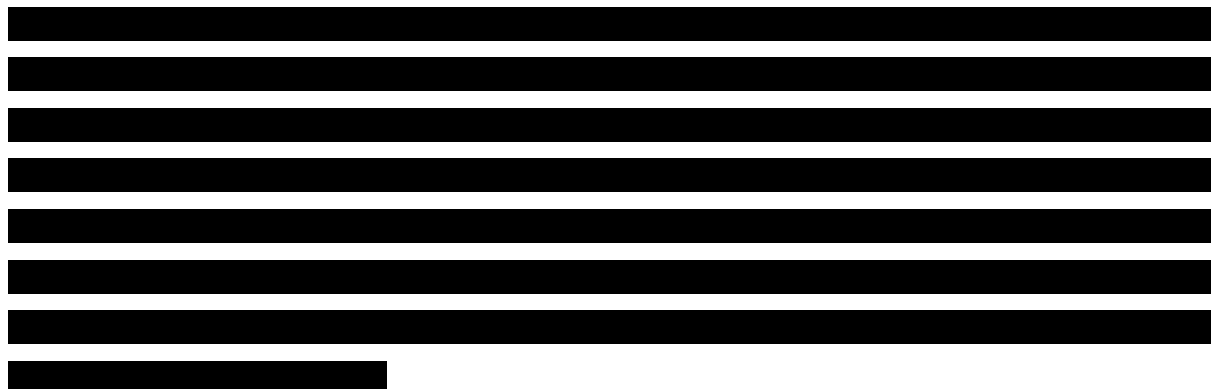
EPR vs TRE

Udowodniono, że EPR i TRE wykazują podobną skuteczność w odniesieniu do wszystkich wspólnych punktów końcowych: zgonów (istotny klinicznie punkt końcowy; w badaniu *Barst 1996* nie odnotowano zgonów u osób przyjmujących EPR, a w badaniu *Hiremath 2010* zgon związany z progresją PAH wystąpił u 10% chorych), oceny stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA (w badaniu *Barst 1996* istotną klinicznie poprawę odnotowano u 40% osób otrzymujących EPR, a w badaniu *Hiremath* u 54,5% chorych przyjmujących TRE) i 6MWT (obydwie substancje wpływają na istotną klinicznie poprawę tego punktu końcowego). Porównanie pośrednie punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem nie było możliwe.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Na podstawie zestawienia danych z badań randomizowanych można przypuszczać, że TRE i.v. jest mniej bezpieczny, niż TRE s.c. Porównanie bezpieczeństwa EPR względem TRE jest utrudnione ze względu na ograniczone dane i niespójność w sposobie raportowania danych do bezpieczeństwa. Można jedynie przypuszczać, że profil bezpieczeństwa EPR i TRE i.v. jest porównywalny.

Bezpieczeństwo EPR i TRE oceniono także na podstawie badań obserwacyjnych, bezpośrednio porównujących te preparaty lecznicze. Wykazano, że są one porównywalne pod względem ryzyka wystąpienia odcewnikowych zakażeń krwi oraz że EPR wiąże się ze znamienne niższym ryzykiem pojawienia się zakażeń krwi ogółem.



Dodatkowa analiza bezpieczeństwa EPR i TRE została oceniona także na podstawie charakterystyk produktów leczniczych Veletri® i Remodulin®. Bazując na tych dokumentach, wydaje się, że EPR (Veletri®) może charakteryzować się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż TRE s.c. i TRE i.v.

Na podstawie dokumentu FDA z 2012 roku oceniono, że zdarzenia niepożądane, występujące u chorych otrzymujących EPR mogą pojawiać się nawet u 83-84% chorych. Te najczęstsze zdarzenia mają charakter bólowy (ból, ból karku, ból stawów u chorych z PAH/SSD, ból i zawroty głowy u chorych z IPAH lub HPAH).

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż epoprostenol wykazuje porównywalną skuteczność względem treprostynilu stosowanego aktualnie w *Programie lekowym leczenia*

tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce. Porównanie profilu bezpieczeństwa obydwu terapii było ograniczone, jednak prawdopodobnie epoprostenol nie jest mniej bezpiecznym lekiem niż stosowany obecnie treprostynil. Należy podkreślić, że epoprostenol jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu chorych z PAH w IV klasie czynnościowej wg WHO i rekomendowanym (jedyne z tak wysoką siłą rekomendacji i poziomem wiarygodności) w tej klasie przez wytyczne ESC/ERS 2009. Stosowanie epoprostenolu w polskiej praktyce klinicznej jest więc zasadne i należy go uznać za terapię skuteczną i bezpieczną.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Veletri® (epoprostenol) stosowanego w leczeniu chorych z PAH jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊕ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

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

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

- ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA.

3. Problem zdrowotny – tętnicze nadciśnienie płucne

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla epoprostenolu (Veletri®), stanowią dorośli chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w klasie czynnościowej III-IV według WHO.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Tętnicze nadciśnienie płucne jest klasyfikowane jako podtyp nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary hypertension* – PH), definiowanego jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg (milimetr słupa rtęci) w spoczynku, oznaczone podczas cewnikowania prawej części serca [10]. W poniższej tabeli (Tabela 1) zamieszczono definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego.

Jednym z najważniejszych parametrów, pozwalających na ocenę czynności skurczowej prawej komory serca, jest ciśnienie w tętnicy płucnej (PAP – ang. *pulmonary artery pressure*). Pomiar tego parametru wykonuje się za pomocą badania echokardiograficznego [5]. Kolejnymi ważnymi parametrami są: pojemność minutowa serca (CO, ang. *Cardiac Output*), która jest jednym z głównych wyznaczników adekwatnej perfuzji narządów [44]; ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (PWP, ang. *pulmonary wedge pressure*) i gradient

płucny (TPG, ang. *transpulmonary gradient*). Wszystkie te parametry są przydatne przy ocenie hemodynamiki sercowo-płucnej.

Tabela 1.
Definicja nadciśnienia płucnego na podstawie parametrów hemodynamicznych

Definicja	Cechy	Grupa kliniczna*
Nadciśnienie płucne	Średnie PAP ≥ 25 mmHg	Wszystkie
Przedwłośniczkowe	Średnie PAP ≥ 25 mmHg PWP ≤ 15 mmHg CO prawidłowy albo zmniejszony	1. Tętnicze nadciśnienie płucne; 3. PH w przebiegu chorób płuc; 4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH; 5. PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
Pozawłośniczkowe PH ⊕ Bierne ⊕ Odczynowe (nieproporcjonalnie duże, hiperkinetyczne)	Średnie PAP ≥ 25 mmHg PWP > 15 mmHg CO prawidłowy albo zmniejszony** TPG ≤ 12 mmHg (bierne) TPG > 12 mmHg (odcynowe)	2. PH w przebiegu chorób lewego serca

*wyjaśnienie znajduje się poniżej w tabeli (Tabela 2);

**zwiększony CO można stwierdzać w stanach hiperkinetycznych krążenia, np. przetokach tętniczo-żylnych z krążenia układowego do płucnego (tylko w obrębie krążenia płucnego), niedokrwistości, nadczynności tarczycy;

Źródło: opracowanie własne na podstawie [10]

Termin tętnicze nadciśnienie płucne to stan kliniczny cechujący się obecnością przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego przy braku innych przyczyn nadciśnienia płucnego. Prawidłowe, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. *pulmonary artery pressure*, PAP) w spoczynku wynosi 14 mmHg, przy górnej wartości prawidłowego zakresu około 20 mmHg [10].

Podczas czwartego światowego sympozjum na temat PH, które odbyło się w Dana Point w Kalifornii, w uzgodnieniach ekspertów z całego świata zasadniczo utrzymano organizację klasyfikacji Evian-Venice, dokonując jedynie poprawek w niektórych zagadnieniach w celu bardziej przejrzystego ich przedstawienia i uwzględnienia nowych informacji. Nowa klasyfikacja kliniczna (pochodząca ze spotkania w Dana Point) została uwzględniona w najnowszych wytycznych ESC (ang. *European Society of Cardiology* – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne) i ERS (ang. *European Respiratory Society* – Europejskiego Towarzystwa Oddechowego). Klasyfikację zaprezentowano w poniższej tabeli [10].

Tabela 2.
Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego

Numer	Grupa kliniczna	Kategoria kliniczna
1.	Tętniczne nadciśnienie płucne	1.1. Idiopatyczne 1.2. Dziedziczne 1.2.1. Związane z białkiem BMPR2 ⁵ 1.2.2. ALK-1 ⁶ , endoglina 1.2.3. Bez znanej przyczyny 1.3. Wywołane przez leki lub toksyny 1.4. W przebiegu wybranych chorób 1.4.1. Choroby tkanki łącznej 1.4.2. Zakażenie HIV ⁷ 1.4.3. Nadciśnienie wrotne 1.4.4. Wady wrodzone serca 1.4.5. Schistosomatoza 1.5. Przewlekłe nadciśnienie płucne noworodków
1'.	Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włóścińcek płucnych	n/d (nie dotyczy)
2.	Nadciśnienie płucne związane z chorobą lewej części serca	2.1. Zaburzenia czynności skurczowej 2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej 2.3. Wady zastawkowe
3.	Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji	3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc 3.2. Śródmiąższowa choroba płuc 3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami obturacyjnymi lub restrykcyjnymi 3.4. Zaburzenia oddychania w czasie snu 3.5. Zaburzenia wentylacji pęcherzykowej 3.6. Przewlekła ekspozycja na duże wysokości 3.7. Wady rozwojowe
4.	Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne	n/d

⁵ ang. *bone morphogenetic protein receptor Type II* – receptor typu II dla białka morfogenetycznego kości

⁶ ang. *activin receptor-like kinase-1* – kinaza podobna do receptora aktywiny-1

⁷ ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności

Numer	Grupa kliniczna	Kategoria kliniczna
5.	Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym mechanizmie	5.1. Choroby układu krwiotwórczego, choroby rozrostowe szpiku, splenektomia 5.2. Choroby układowe: sarkoidoza, histiocytoza płucna z komórkami Langerhansa, limfangioleiomiomatoza, neurofibromatoza, zapalenie naczyń 5.3. Zaburzenia metaboliczne: choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroba tarczycy 5.4. Obturacja przez guz, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek leczona dializoterapią

Źródło: opracowanie własne na podstawie [43]

Narzędziem służącym do oceny ciężkości objawów tętniczego nadciśnienia płucnego jest klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym (zgodnie z klasyfikacją WHO z 1998 r.; Tabela 3), zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*, NYHA) [10].

Tabela 3.
Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym wg NYHA/WHO

Klasa	Charakterystyka
I	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy z nadciśnieniem płucnym bez ograniczeń aktywności fizycznej; ⊗ zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego.
II	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej; ⊗ bez dolegliwości w spoczynku; ⊗ zwykła aktywność fizyczna powoduje (nieproporcjonalną) duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
III	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej; ⊗ bez dolegliwości w spoczynku; ⊗ aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
IV	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy z nadciśnieniem płucnym niezdolni do podejmowania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów; ⊗ objawy niewydolności RV (ang. <i>right ventricle</i> – prawa komora); ⊗ duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku; ⊗ wszelka aktywność fizyczna nasila objawy.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [10, 22]

3.3. Epidemiologia

Najnowsze dane pochodzące z badań przeprowadzonych w Szkocji i innych krajach wskazują, iż częstość występowania PAH znajduje się w zakresie 1,5-5 przypadków na 100 000/rok w Europie. Na podstawie rejestru prowadzonego we Francji wśród chorych z PAH ustalono, iż IPAH (ang. *idiopathic pulmonary arterial hypertension* – idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne) stanowił 39,2% przypadków, natomiast u 3,9% PAH wystąpiło u osób pochodzących z rodzin wcześniej dotkniętych tą chorobą. Częstość występowania PAH związanego z innymi chorobami szacuje się na: 15,3% PAH związane z chorobami tkanki łącznej (głównie twardzina układowa), 11,3% PAH związane z wadami serca, 10,4% nadciśnienie wrotne, 9,5% PAH związane ze stosowaniem leków hamujących łąknienie oraz 6,2% PAH związane z wirusem HIV [18].

Szanse przeżycia dla nieleczonych chorych z najczęstszym, czyli idiopatycznym PAH są bardzo niskie, mediana czasu przeżycia wynosi 2,8 roku. Chorzy w klasie czynnościowej III lub IV żyją znacznie krócej niż chorzy zaklasyfikowani do I lub II klasy. U obu płci nie występują różnice odnośnie rokowań w przebiegu PAH jak i czasu przeżycia [35].

W Polsce w 2012 r. zapadalność na PAH wynosiła 0,28/100 tys./rok, chorobowość i śmiertelność w roku 2013 wynosiły kolejno 1,5/100 tys./rok i 49 (8,5% na rok). Według stanu na 01.11.2013 r. od początku roku 2013 stwierdzono: 111 dorosłych chorych z rozpoznaniem *de novo* PAH, ogółem 571 dorosłych chorych z PAH, 49 zgonów. W 2013 roku 487 dorosłych chorych z PAH uczestniczyło w *Programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce* [22].

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego wciąż nie jest do końca poznana. Wyróżniono szereg czynników ryzyka, definiowanych jako jakikolwiek czynnik lub stan, mogący predysponować lub zwiększać prawdopodobieństwo zachorowania na PAH. Czynniki ryzyka sklasyfikowano na podstawie siły ich związku z nadciśnieniem płucnym i prawdopodobieństwa ich roli przyczynowej na: zdecydowane, prawdopodobne, możliwe lub mało prawdopodobne [36].

Związek uznaje się za zdecydowany w przypadku epidemii, np. związanej z lekami hamującymi łąknienie w latach 60-tych XX w., lub gdy w wielośrodkowych badaniach epidemiologicznych wykazano, że choroba lub lek związany jest z wystąpieniem PAH [36].

Związek prawdopodobny, to taki który wykazano w jednośrodkowym badaniu kliniczno-kontrolnym lub na dużej grupie chorych [36].

Związek możliwy – dany lek charakteryzuje się takim samym mechanizmem działania jak w przypadku leków zaliczonych do kategorii związku zdecydowanego lub prawdopodobnego, którego dotychczas nie przebadano [36].

Związek mało prawdopodobny stwierdza się, gdy podejrzewany czynnik był analizowany w badaniach epidemiologicznych, a jego związek z PAH nie został udokumentowany [36].

Związki zdecydowane wśród przyczyn PAH związanego z innymi chorobami to: choroby tkanki łącznej, zakażenie HIV, nadciśnienie wrotne, wady wrodzone serca, schistosomatoza (pasożytnicze choroby wywoływane przez przywry z rodzaju *Schistosoma*). Poziomy ryzyka stosowania poszczególnych leków i toksyn na występowanie tętniczego nadciśnienia płucnego opisano w tabeli poniżej [36].

Tabela 4.
Poziomy ryzyka związane z przyjmowaniem leków i toksyn mogących powodować PAH

Ryzyko	Czynnik ryzyka
Zdecydowane	aminoreks fenfluramina deksfenfluramina toksyczny olej rzepakowy benfluoreks
Możliwe	kokaina fenylopropanolamina dziurawiec (ziele) chemioterapeutyki selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny pergolid
Prawdopodobne	amfetaminy L-tryptofan metamfetaminy
Mało prawdopodobne	doustne leki antykoncepcyjne estrogen palenie tytoniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie [36]

3.5. Patomechanizm

Zmiany chorobowe występują przede wszystkim w małych lub średniej wielkości (<500 µm⁸) tętniczkach płucnych co jest najczęściej obserwowaną oznaką wystąpienia nadciśnienia płucnego. Zmiany w płucnych naczyniach krwionośnych w PAH przebiegają stopniowo i dotyczą: nieprawidłowej budowy błon dalszych i przyśrodkowych tętnic kapilarnych, utraty przedwłosowatych tętnic, pogrubienia ścian tętniczek płucnych z koncentrycznymi lub ekscentrycznymi zmianami warstwowymi, zwyrodnienia włóknikopodobnego oraz tworzenia kompleksowych zmian zwanych zmianami splotowymi (ang. *plexiform*). Wyżej wymienione zmiany dotyczą trzech warstw błony wewnętrznej naczyń krwionośnych, spowodowanych: przerostem komórek, hiperplazją, zapaleniami, zaburzeniami przemiany energii, wadami w procesie różnicowania się komórek oraz zaburzeniami apoptozy, nadmiernym przemieszczaniem komórek oraz akumulacją składników macierzy pozakomórkowej [14].

Patomechanizm PAH wciąż nie jest do końca wyjaśniony, odkryto natomiast wiele czynników chorobotwórczych i predysponujących takich jak: zapalenie, płucne zaburzenie śródbłonkowe, zaburzenie proliferacji komórek w ścianie naczyń krwionośnych oraz mutacje genetyczne. W ostatnich latach przedstawiono hipotezę dotyczącą powiązania nowotworu z PAH opierającą się na wynikach badań *in situ* i *in vitro*. Wyniki badań z porównania komórek śródbłonka (pochodzące z idiopatycznej formy PAH) z komórkami śródbłonka pobranymi z płuc u chorych na IPAH z wrodzoną wadą serca, wykazały niestabilność krótkich, mikrosatelitarnych sekwencji DNA (ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy), jak również zmiany somatyczne chromosomów. Komórki pobrane ze środowiska *in vivo* (komórki śródbłonka i komórki mięśni gładkich) wykazały zwiększoną proliferację oraz oporność na apoptozę w porównaniu z komórkami kontrolnymi. Mechanizm rakotwórczy nie wyjaśnia w pełni rozwoju PAH, w myśl koncepcji o nowotworzeniu jako źródle PAH [14].

3.6. Objawy

Objawy PAH są nieswoiste i obejmują duszność, męczliwość, osłabienie podczas wysiłku fizycznego. Wymienione wyżej objawy są ściśle związane z zaburzeniami funkcji prawej

⁸ mikrometr

komory serca i występują we wszystkich podtypach nadciśnienia płucnego. Redukcja objętości krwi pompowanej z prawej komory do tętnicy płucnej podczas wysiłku fizycznego u chorego z PAH powoduje wystąpienie: duszności, zmęczenia oraz zasłabnięć. Do objawów występujących z mniejszą częstotliwością u chorych w zaawansowanych stadiach choroby zalicza się: suchy kaszel i chrypka, ból w klatce podczas wysiłku fizycznego (ból dławicowy) oraz krwioplucie. Badania przedmiotowe (stwierdzone podczas badania przez lekarza) obejmują m.in.: sinicę (silne zabarwienie warg, nosa, uszu, palców rąk i stóp), oziębienie kończyn (rąk i stóp), obrzęki kończyn dolnych, wodobrzusze (zwiększenie ilości płynu w jamie otrzewnej), poszerzenie żył szyjnych, szmer niedomykalności zastawki trójdzielnej słyszalny podczas osłuchiwania serca [49].

Do objawów przedmiotowych PAH należy unoszenie prawokomorowe, akcentacja składowej płucnej drugiego tonu serca, holosystoliczny szmer niedomykalności trójdzielnej, rozkurczowy szmer niedomykalności zastawki tętnicy płucnej i trzeci ton prawokomorowy. Poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, obrzęki obwodowe, puchlina brzuszna i chłodne ręce i stopy cechują chorych z bardziej zaawansowaną postacią choroby. Osłuchiwanie płuc daje zwykle wynik prawidłowy. Teleangiektazje, owrzodzenia palców i sklerodaktylię (twardzinę skóry palców) obserwuje się w sklerodermii (twardzinie), a rzężenia wdechowe mogą wskazywać na śródmiąższową chorobę płuc. Należy zwrócić uwagę na objawy chorób wątroby, np. pajęczki naczyniowe, zanik jąder i rumień dłoni. Jeśli w przebiegu IPAH stwierdza się palce w kształcie pałeczek dobosza, należy poszukiwać innego rozpoznania, np. CHD (ang. *congenital heart disease* – wrodzone wady serca) lub PVOD (ang. *pulmonary veno-occlusive disease* – choroba zarostowa żył płucnych) [10].

3.7. Rozpoznanie

Ocena chorego z podejrzeniem PH wymaga przeprowadzenia szeregu badań w celu potwierdzenia rozpoznania, określenia klinicznej grupy PH i swoistej etiologii w obrębie grupy PAH oraz oceny zaburzeń czynnościowych i hemodynamicznych.

Podstawowymi narzędziami diagnostycznymi koniecznymi do postawienia rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego są:

- ⊕ elektrokardiogram (ang. *electrocardiogram*, EKG);
- ⊕ radiogram klatki piersiowej;

- ⊗ badania czynnościowe układu oddechowego i gazometria krwi tętniczej;
- ⊗ echokardiografia;
- ⊗ scyntygram wentylacyjno – perfuzyjny płuc (ang. *ventilation/perfusion scintigram* – scyntygram V/Q);
- ⊗ tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (ang. *High Resolution Computed Tomography*, HRCT), tomografia komputerowa ze wzmocnieniem kontrastowym i arteriografia płucna;
- ⊗ obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym;
- ⊗ badania krwi i immunologiczne;
- ⊗ ultrasonografia jamy brzusznej;
- ⊗ cewnikowanie prawego serca i badanie reaktywności naczyń płucnych [10].

EKG może sugerować lub potwierdzać rozpoznanie PH, jeśli wykazuje cechy przerostu i przeciążenia RV oraz powiększenia prawego przedsionka. Przerost RV w EKG pojawia się u 87%, a dekstogram (odchylenie elektrycznej osi serca w prawo) u 79% chorych z IPAH [10].

U 90% chorych z IPAH radiogram klatki piersiowej jest nieprawidłowy od chwili ustalenia rozpoznania. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej pozwala na wykluczenie z dużym prawdopodobieństwem chorób płuc o przebiegu umiarkowanym i ciężkim jak również żylnego nadciśnienia płucnego spowodowanego chorobą lewej części serca [10].

Badania czynnościowe układu oddechowego i gazometria krwi tętniczej pozwalają stwierdzić na ile choroba układu oddechowego przyczynia się do PH. Chorzy z PAH mają zwykle zmniejszoną pojemność dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla (typowo w granicach 40 – 80% wartości należnej) oraz łagodnie lub umiarkowanie zmniejszoną objętość płuc. Zmniejszenie objętości płuc ze zmniejszoną pojemnością dyfuzyjną dla tlenu węgla może wskazywać na śródmiąższową chorobę płuc [10].

Echokardiografia może być pomocna w wykryciu przyczyny podejrzanego lub potwierdzonego PH. Praktyczna przydatność kliniczna wysiłkowej echokardiografii

dopplerowskiej w identyfikacji PH tylko w trakcie wysiłku pozostaje niepewna ze względu na brak potwierdzających danych prospektywnych [10].

W PAH scyntygram V/Q może być prawidłowy lub wykazywać małe obwodowe i niesegmentalne ubytki perfuzji, niepokrywające się z upośledzeniem wentylacji. Wadą metody jest to, że niepokrywające się z zaburzeniami wentylacji ubytki perfuzji widoczne są także w PVOD [10].

HRCT dostarcza szczegółowych obrazów miąższu płucnego i ułatwia diagnostykę śródmiąższowych chorób płuc i rozedmy [10].

Obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym pozwala na bezpośrednią ocenę wielkości RV, jej morfologii i czynności oraz umożliwia nieinwazyjną ocenę przepływu krwi, a także objętości wyrzutowej, pojemności minutowej, rozszerzalność tętnicy płucnej i masy RV. Dane uzyskane z tego badania można wykorzystać w ocenie hemodynamiki prawego serca, zwłaszcza w obserwacji przedłużonej [10].

Badania krwi i immunologiczne – należy wykonać u wszystkich chorych m.in. badania biochemiczne i badania morfologii krwi obwodowej. Do 40% chorych na IPAH wykazuje podwyższone miano przeciwciał przeciwjądrowych. Wśród CTD najważniejszą chorobą wymagającą wykluczenia jest sklerodermia ze względu na wysoką częstość jej występowania w przebiegu PAH. U chorych z CTEPH (ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension* – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne) należy przeprowadzić rutynowo badania przesiewowe w kierunku trombofilii, obejmujące przeciwciała antyfosfolipidowe, antykoagulant toczniowy i przeciwciała antykardiolipinowe. Niezbędne jest badanie w kierunku zakażenia HIV [10].

Ultrasonografia jamy brzusznej – za pomocą tego badania można wykluczyć wystąpienie marskości wątroby i/lub nadciśnienia wrotnego [10].

Cewnikowanie prawego serca (RHC, ang. *right heart catheterization*) i badanie reaktywności naczyń płucnych – metoda niezbędna do potwierdzenia i rozpoznania PAH, jak również wykorzystywana do oceny ciężkości zmian hemodynamicznych i wazoreaktywności krążenia płucnego. Badania wykonane w doświadczonych ośrodkach cechuje mała częstość powikłań (1,1%) i niewielka śmiertelność (0,1%) [10].

3.8. Ocena nasilenia objawów PAH

W celu obiektywnej oceny wydolności wysiłkowej chorych z PAH przeprowadza się test sześciominutowego marszu (ang. *6 Minute Walk Test* – 6MWT) i spiroergometryczną próbę wysiłkową. Test 6MWT jest technicznie prosty, niedrogi, powtarzalny i dobrze wystandaryzowany. Oprócz osiągniętego dystansu odnotowuje się duszność wysiłkową (w skali Borga) i wartości pulsoksymetrii mierzonej na palcu. Gdy uzyskany w trakcie 6MWT dystans jest mniejszy od 332 m lub 250 m z desaturacją > 10% rokowanie w PAH jest gorsze [10].

W trakcie spiroergometrycznej próby wysiłkowej w sposób ciągły rejestruje się wskaźniki wymiany gazowej i wentylacji na poszczególnych etapach obciążenia wysiłkiem o wzrastającej intensywności. W PAH pochłanianie tlenu przy progu beztlenowym i wysiłek szczytowy są obniżone w zależności od ciężkości choroby, podobnie jak maksymalna moc rozwijana podczas wysiłku, maksymalna częstotliwość rytmu serca, puls tlenowy (pochłanianie tlenu w przeliczeniu na jeden cykl serca) i efektywność wentylacji [10].

Według analizy wielowymiarowej wskaźników klinicznych, hemodynamicznych i wysiłkowych szczytowe pochłanianie tlenu (< 10,4 ml⁹ O₂¹⁰/kg/min.) i szczytowe ciśnienie skurczowe podczas wysiłku (< 120 mmHg) są niezależnymi predyktorami gorszego rokowania u chorych z IPAH [10].

Skala Borga jest najczęściej wykorzystywaną skalą werbalną, przydatną w kwalifikacji i monitorowaniu tolerancji wysiłku. Obejmuje 11 możliwych odpowiedzi – od braku duszności podczas wysiłku do duszności maksymalnej [7].

Stężenie kwasu moczowego w surowicy jest wykładnikiem upośledzenia przemian tlenowych w niedokrwionych tkankach obwodowych. Chorzy z PAH często otrzymują jednak allopurinol, miewają hiperurykemię i przyjmują leki moczopędne. Wymienione czynniki wpływają na stężenie kwasu moczowego i obniżają wartość prognostyczną jego monitorowania klinicznego [10].

Przedsionkowy peptyd natriuretyczny i peptyd natriuretyczny typu B (ang. *brain natriuretic peptide*, BNP) mają podobne właściwości fizjologiczne. Oba powodują rozszerzenie naczyń i natriurezę oraz są uwalniane z mięśnia sercowego w reakcji na rozciągnięcie ścian jam serca. W końcowym etapie syntezy BNP prekursor BNP o dużej masie cząsteczkowej jest

⁹ mililitr
¹⁰ tlen

rozkładany na biologicznie nieczynny segment N-końcowy (NT-proBNP¹¹) i właściwy BNP o małej masie cząsteczkowej. NT-proBNP ma dłuższy okres półtrwania i cechuje się lepszą stabilnością zarówno w obrębie układu krążenia, jak i po pobraniu próbki krwi. Niewydolność RV jest główną przyczyną zgonów w przebiegu PAH, a stężenia BNP/NT-proBNP odzwierciedlają ciężkość dysfunkcji RV. Oznaczenie BNP/NT-proBNP można zalecić we wstępnej stratyfikacji ryzyka, a także rozważyć w monitorowaniu skuteczności wdrożonego leczenia [10].

Podwyższone stężenia osoczowe sercowej troponiny T i I (cTnT i cTnI) mają ugruntowane znaczenie jako swoiste markery uszkodzenia mięśnia serca i wskaźniki prognostyczne w ostrych zespołach wieńcowych i ostrej zatorowości płucnej [10].

3.9. Rokowanie i czynniki rokownicze

Zarówno ocena kliniczna jak i hemodynamiczna są źródłem informacji rokowniczych mogących ukierunkować postępowanie kliniczne. Dowody na ten związek pochodzą z badań kohortowych [10].

Na podstawie badania echokardiograficznego można obliczyć następujące parametry o istotnym znaczeniu prognostycznym: płyn w jamie osierdzia, indeksowane pole prawego przedsionka, wskaźnik ekscentryczności lewej komory i wskaźnik dopplerowski czynności prawej komory [10].

Rokowanie można przewidzieć na podstawie spoczynkowej hemodynamiki ocenianej w cewnikowaniu prawego serca (ang. *Right Heart Catheterization*; RHC). Wskaźniki rokownicze obejmują:

- ⊕ wysycenie tlenem krwi w tętnicy płucnej (ang. *pulmonary artery*, PA);
- ⊕ ciśnienie w prawym przedsionku (ang. *right atrial pressure*, RAP);
- ⊕ pojemność minutowa serca (ang. *cardiac output*, CO);
- ⊕ naczyniowy opór płucny (ang. *pulmonary vascular resistance*, PVR);
- ⊕ wyraźną odpowiedź w teście wazoreaktywności.

¹¹ ang. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* – N-końcowy propeptyd natriuretyczny

Za czynnik rokowniczy można uznać także ciśnienie w tętnicy płucnej, jest on jednak mniej wiarygodny od wyżej wymienionych, ponieważ może się obniżyć w końcowym (schyłkowym) okresie choroby, wraz z postępowaniem niewydolności RV. Na podstawie wyników niektórych badań, wnioskuje się, że zmniejszone wysycenie tlenem krwi tętniczej, niskie ciśnienie skurczowe (systemowe) i przyspieszona czynność serca wskazują na gorsze rokowanie [10].

W poniższej tabeli przedstawiono czynniki wpływające na rokowanie i odpowiedź chorych na leczenie.

Tabela 5.
Czynniki wpływające na rokowanie i odpowiedź na leczenie

Parametry hemodynamiczne	Parametry echokardiograficzne	Parametry czynnościowe	Klasa czynnościowa
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ średni opór płucny; ⊗ niska frakcja wyrzutowa 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ obecność płynu w worku osierdziowym; ⊗ wskaźnik Tei (parametr odzwierciedlający funkcję skurczową i rozkurczową prawej komory); ⊗ amplituda wychylenia płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej w skurczu (ang. <i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>, TAPSE) 	dystans osiągnięty w 6-minutowym teście marszu	I, II, III, IV

Źródło: opracowanie własne na podstawie [50]

W poniższej tabeli (Tabela 6) zamieszczono wskaźniki o znanej wartości prognostycznej, szeroko stosowane jako narzędzia w obserwacji przedłużonej. W celu uzyskania precyzyjnego obrazu choroby należy uwzględnić zestaw danych pochodzących z badania klinicznego, próby wysiłkowej, badania echokardiograficznego i hemodynamicznego oraz oznaczenie markerów biochemicznych. Jest bardzo ważne, by nie polegać wyłącznie na pojedynczym wskaźniku, ponieważ w seryjnych oznaczeniach wyniki mogą być rozbieżne. Ponadto dla żadnego pojedynczego parametru nie można wyznaczyć wyraźnych granic oddzielających chorych o dobrym i złym rokowaniu.

Tabela 6.
Parametry o ustalonej wartości w ocenie ciężkości choroby, stabilności jej przebiegu i rokowania w PAH

Rokowanie lepsze	Wskaźniki prognostyczne	Rokowanie gorsze
Nie	Objawy kliniczne niewydolności RV	Tak

Rokowanie lepsze	Wskaźniki prognostyczne	Rokowanie gorsze
Wolne	Tempo narastania objawów	Szybkie
Nie	Omdlenie	Tak
I, II	Klasa WHO^^	IV
Dłuższy (>500 m)*	Dystans w 6MWT	Krótszy (<300 m)
Szczytowe pochłanianie tlenu >15 ml/min./kg	Spiroergometryczna próba wysiłkowa	Szczytowe pochłanianie tlenu <12 ml/min./kg
Prawidłowe lub bliskie prawidłowego	Stężenie BNP/NT-proBNP w osoczu	Bardzo wysokie i narastające
Bez płynu osierdziowego TAPSE >2,0 cm	Echokardiografia**	Płyn osierdziowy TAPSE <1,5 cm
RAP <8 mmHg i wskaźnik sercowy $\geq 2,5 \text{ l}^{***}/\text{min.}/\text{m}^{2\wedge}$	Hemodynamika	RAP >15 mmHg lub wskaźnik sercowy $\leq 2,00 \text{ l}/\text{min.}/\text{m}^2$

*zależne od wieku;

**wybrano TAPSE i płyn osierdziowy, ponieważ można je określić u większości chorych;

***litr;

^metr kwadratowy;

^^klasa III nie została przydzielone do żadnego z rokowań

Źródło: opracowanie własne na podstawie [10]

Ocena dla grup chorych o rokowaniu dobrym i złym jest stosunkowo prosta w porównaniu do grupy chorych o średnim rokowaniu. W tej grupie chorych należy wziąć pod uwagę inne, niewymienione wyżej (Tabela 6) czynniki, takie jak wiek, etiologia i choroby współistniejące [10].

Na podstawie badań klinicznych, inwazyjnych i nieinwazyjnych, można określić stan kliniczny chorego jako:

- ⊕ stabilny i zadowolający;
- ⊕ stabilny, ale niezadowolający;
- ⊕ niestabilny i pogarszający się [10].

W poniższej tabeli zestawiono dane stany kliniczne w przebiegu PAH.

Tabela 7.
Stany kliniczne w PAH

Stan stabilny i zadowalający	Stan stabilny, ale niezadowalający	Stan niestabilny i pogarszający się
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ spełnienie kryteriów dla „rokowanie lepsze” (Tabela 6); ⊗ brak objawów niewydolności RV; ⊗ stabilna klasa WHO I lub II; ⊗ brak omdleń; ⊗ zdolność do pokonania dystansu >500 m w 6MWT; ⊗ szczytowe pochłanianie tlenu >15 ml/min./kg; ⊗ stężenie osoczone BNP/NT-proBNP prawidłowe lub bliskie normy; ⊗ brak płynu w jamie osierdza; ⊗ ciśnienie w prawym przedsionku <8 mmHg; ⊗ wskaźnik sercowy $\geq 2,5$ l/min./m² 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ chory w stanie stabilnym ale nie pożądanym; ⊗ niespełnianie niektórych kryteriów dla stanu stabilnego i zadowalającego; ⊗ zalecane rozważenie innego sposobu leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ spełnienie większości kryteriów dla „rokowanie lepsze” (Tabela 6); ⊗ objawy postępującej niewydolności RV; ⊗ pogorszenie klasy WHO, dystans <300 m w 6MWT, szczytowe pochłanianie tlenu <12 ml/min./kg; ⊗ narastające stężenie osoczone BNP/NT-proBNP; ⊗ płyn w jamie osierdza; ⊗ TAPSE <1,5 cm; ⊗ ciśnienie w prawym przedsionku >15 mmHg, narastające lub wskaźnik sercowy $\geq 2,0$ l/min./m² spadkowe; ⊗ narastające obrzęki i/lub potrzeba intensyfikacji leczenia moczopędnego; ⊗ bóle dławicowe; ⊗ pojawienie się lub większa częstość omdleń; ⊗ możliwość wystąpienia nadkomorowych zaburzeń rytmu

Źródło: opracowanie własne na podstawie [10]

Do oceny stopnia zaawansowania klinicznego PAH służą wykładniki kliniczne, echokardiograficzne oraz hemodynamiczne [10].

3.10. Leczenie

Leczenie chorych z PAH zostało scharakteryzowane za pomocą zagranicznych wytycznych klinicznych i rekomendacji, a także za pomocą zaleceń postępowania polskich specjalistów w leczeniu PAH oraz polskich rekomendacji.

3.10.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia PAH

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty opublikowane w ciągu ostatnich lat przez wiodące zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu dorosłych chorych na tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, ang. *Pulmonary Arterial Hypertension*):

- ⊗ Wytyczne *European Society of Cardiology* (ESC, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne) oraz *European Respiratory Society* (ERS, Europejskie Towarzystwo Oddechowe) z roku 2009 [52];
 - ⊗ aktualizacja powyższego dokumentu oraz dostosowanie do niemieckiej praktyki klinicznej przez *German Society of Cardiology* (GSC, Niemieckie Towarzystwo Kardiologiczne) z roku 2011 [53];
- ⊗ Wytyczne *American College of Cardiology Foundation* (ACCF – Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne) i *American Heart Association* (AHA – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne) z roku 2009 [51].

Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z PAH

Leczenie PAH stanowi złożoną strategię postępowania, obejmującą ocenę ciężkości choroby, stosowanie się do zaleceń ogólnych, postępowanie uzupełniające oraz ocenę reaktywności naczyń płucnych test wazoreaktywności [51, 52, 53]. W przypadku wyniku negatywnego (chorzy na IPAH lub APAH¹² [52, 53]) w zależności od klasyfikacji NYHA lub WHO zaleca się podanie [52, 53]:

- ⊗ klasa II WHO/NYHA: ambrisentan, bozentan, sildenafil, tadalafil, sitaksentan (należy jednak zaznaczyć, że sitaksentan nie jest już dopuszczony do obrotu) [52, 53];
- ⊗ klasa III WHO/NYHA: bozentan, beraprost, ambrisentan, sildenafil, sitaksentan, epoprostenol, iloprost, tadalafil, treprostynil [52, 53];
- ⊗ klasa IV WHO/NYHA: epoprostenol, treprostynil, iloprost, bozentan, ambrisentan, sildenafil, sitaksentan, tadalafil lub terapia skojarzona [52, 53].

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu terapii u chorych z ujemnym testem wazoreaktywności lub brakiem trwałej odpowiedzi po zastosowaniu blokerów kanałów wapniowych [51, 53] zaleca się zastosowanie sekwencyjnej terapii skojarzonej. Po niepowodzeniu terapii skojarzonej należy wykonać septostomię przedsionkową przez stopniowe poszerzanie balonowe (ang. *baloon arial septostomy*) lub przeszczep płuc [51, 52, 53].

¹² ang. *associated pulmonary arterial hypertension* – tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu innych chorób

Wytyczne dotyczące leczenia chorych z PAH związanym z chorobami tkanki łącznej

Zaleca się stosowanie terapii takiej jak opisana powyżej. U chorych z PAH-CTD, stosowanie leków przeciwzkrzepowych powinno być rozważone indywidualnie [53].

Podsumowując, w leczeniu chorych z PAH w III lub IV klasie WHO/NYHA zaleca się terapię: epoprostenolem, treprostynilem, ambrisentanem, bozentanem, beraprostem (tylko III klasa), syldenafilem, sitaksentanem, tadalafillem lub zastosowanie terapii skojarzonej (tylko IV klasa).

Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Organizacja i rok wydania wytycznych klinicznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
GSC 2011 [53] (aktualizacja ESC/ERS 2009 [52])	Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z PAH	
	W I linii leczenia u chorych z PAH zaleca się stosowanie postępowania ogólnego i leczenia konwencjonalnego. <u>Postępowanie ogólne:</u> bezpieczna antykoncepcja (I, C), szczepienia przeciw grypie i pneumokokom (I, C), nadzorowana rehabilitacja (IIa, B), wsparcie socjalno-psychologiczne (IIa, C), unikanie nadmiernej aktywności fizycznej (III, C). <u>Leczenie konwencjonalne:</u> leki moczopędne (I, C) (zaobserwowano objawowe korzyści u chorych z nadmiarem płynów, dodatkowo powinno się rozważyć dodanie antagonistów aldosteronu jako terapii skojarzonej do leków moczopędnych (b/d)), tlen (I, C) (ciśnienie powyżej 8 kPa równoważne 60 mmHg (b/d)), leki przeciwzkrzepowe p.o. (stosowane w przypadku wystąpienia IPAHA, HPAHA, PAH spowodowanego anoreksygenami (IIa, C) lub w przebiegu APAHA (IIb, C)), digoksyna (IIb, C).	I*, C** IIa*, B** IIa*, C** III*, C** IIb*, C** b/d
	Zaleca się zasięgnąć opinii eksperta po zastosowaniu leczenia konwencjonalnego i postępowania ogólnego, następnie w przypadku IPAHA (I, C) lub APAHA (IIb, C) należy wykonać ostry test wazoreaktywności.	I*, C** IIb*, C**

Organizacja i rok wydania wytycznych klinicznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p><u>Pozytywny wynik testu wazoreaktywności</u></p> <p>Zaleca się podanie blokerów kanału wapniowego (chorzy na IPAH lub APAH, klasa I-III wg WHO), w przypadku trwałej odpowiedzi (chorzy na IPAH lub APAH klasa I-II) należy kontynuować podawanie blokerów kanału wapniowego, gdy odpowiedź jest niewystarczająca należy postępować w sposób analogiczny jak w przypadku ujemnego testu wazoreaktywności.</p> <p><u>Negatywny wynik testu wazoreaktywności</u></p> <p>W przypadku ujemnego testu wazoreaktywności lub braku trwałej odpowiedzi po zastosowaniu blokerów kanału wapniowego zaleca się podanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku chorych na PAH w II klasie wg WHO: ambrisentanu, bozentanu, syldanefilu (I, A), tadalafilu (I, B), sitaksentanu (IIa, C); ⊗ w przypadku chorych na PAH w III klasie wg WHO: bozentanu, ambrisentanu, syldanefilu, sitaksentanu, epoprostenolu i.v., iloprostu inh. (I, A), tadalafilu, treprostynilu s.c./inh. (I, B), iloprostu i.v., treprostynilu i.v. (IIa, C), beraprostu (IIb, B); ⊗ w przypadku chorych na PAH w IV klasie wg WHO: epoprostenolu i.v. (I, A), ambrisentanu, bozentanu, sitaksentanu, syldanefilu, tadalafilu, iloprostu inh./i.v., treprostynilu s.c./i.v./inh., terapii skojarzonej (IIa, C). 	<p>I*, A** I*, B** IIa*, C**</p>
	<p>W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu terapii u chorych z ujemnym testem wazoreaktywności lub brakiem trwałej odpowiedzi po zastosowaniu blokerów kanałów wapniowych zaleca się zastosowanie sekwencyjnego leczenia skojarzonego w postaci (IIa, B): antagonistów receptora endoteliny i/lub inhibitora fosfodiesterazy typu 5 i/lub prostanoidów. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu wyżej wymienionego schematu leczenia, zaleca się przeprowadzenie transplantacji płuc (I, C) i/lub septostomii przedsionkowej przez stopniowe poszerzanie balonowe (ang. <i>baloon arial septostomy</i>) (I, C).</p>	<p>IIa*, B** I*, C**</p>
Wytyczne dla PAH-CTD		
	<p>Zaleca się stosowanie takiego samego algorytmu postępowania, jak w przypadku chorych z IPAH.</p>	<p>I*, A**</p>
	<p>Echokardiograficzne badanie przesiewowe w celu wykrycia nadciśnienia płucnego jest zalecane u chorych objawowych z twardziną układową.</p>	<p>I*, B**</p>
	<p>Echokardiograficzne badanie przesiewowe w celu wykrycia nadciśnienia płucnego jest rekomendowane u chorych objawowych z wszystkimi pozostałymi chorobami tkanki łącznej.</p>	<p>I*, C**</p>
	<p>RHC (ang. <i>right heart catheterisation</i> – cewnikowanie prawej części serca) jest wskazane u wszystkich chorych, u których podejrzewa się PAH-CTD zwłaszcza, gdy rozważa się podanie specyficznego leku</p>	<p>I*, C**</p>
	<p>Leki przeciwzakrzepowe przyjmowane drogą doustną powinny być rozważone indywidualnie.</p>	<p>IIa*, C**</p>
	<p>Echokardiograficzne badania przesiewowe przeprowadzone w celu wykrycia nadciśnienia płucnego powinno być rozważone u bezobjawowych chorych z twardziną układową.</p>	<p>IIb*, C**</p>
	<p>Większość chorych na PAH związane z mieszanymi chorobami tkanki łącznej zazwyczaj nie odpowiada na terapię immunosupresją, jednakże w niektórych przypadkach ta terapia może być korzystna^a.</p>	<p>b/d</p>
Wytyczne dla PAH związanego z wadami zastawek serca		
	<p>Bozentan (antagonista receptora andoteliny) rekomendowany jest w leczeniu chorych z zespołem Eisenmengera w III klasie WHO.</p>	<p>I*, B**</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych klinicznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	Inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (antagonista receptora endoteliny) oraz prostanoidy powinny być wzięte pod uwagę w leczeniu chorych z zespołem Eisenmengera.	IIIa*, C**
	W przypadku braku istotnego krwiopłucia, doustne podanie antykoagulatorów powinno być wzięte pod uwagę u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym spowodowanym chorobą zakrzepowo-zatorową lub oznakami niewydolności serca.	IIa*, C**
	Leczenie uzupełniające tlenem powinno być rozważone w przypadku postępującego wzrostu nasycenia tlenem w tętnicach oraz zmniejszenia objawów choroby.	IIa*, C**
	W przypadku wystąpienia objawów nadmiernej lepkości, nacięcia żył z towarzyszącą izowolumetryczną wymianą powinny być rozważone, gdy wartość hematokrytu jest większa niż 65%.	IIa*, C**
	Leczenie skojarzone może być wzięte pod uwagę u chorych z zespołem Eisenmengera.	IIIb*, C**
	Stosowanie blokerów kanałów wapniowych może być wzięte pod uwagę u chorych z zespołem Eisenmengera.	III*, C**
Wytyczne dla tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z nadciśnieniem wrotnym		
	Echokardiograficzne badania przesiewowe przeprowadzone w celu wykrycia nadciśnienia płucnego są zalecane u chorych objawowych z chorobami wątroby oraz/lub potencjalnych kandydatów do transplantacji wątroby.	I*, B**
	Zaleca się wziąć pod uwagę taki sam schemat leczenia chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z nadciśnieniem wrotnym jak w przypadku leczenia chorych z IPAH biorąc pod uwagę choroby współistniejące.	IIa*, C**
	Nie zaleca się stosowania antykoagulantów u chorych z podwyższonym ryzykiem krwawienia.	III*, C**
	Znaczne tętnicze nadciśnienie płucne jest przeciwwskazaniem do przeprowadzania transplantacji wątroby jeśli średnie tętnicze ciśnienie płucne wynosi ≥ 35 mmHg i/lub naczyniowy opór płucny ≥ 250 dyn/s*cm ⁵ .	III*, C**
Wytyczne dla PAH związanego z wirusem HIV		
	Echokardiografia jest wskazana u chorych z niewyjaśnionymi dusznościami prowadzącymi do wykrycia powikłań sercowo-naczyniowych związanych z wirusem HIV.	I*, C**
	U chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z wirusem HIV za zasadne uważa się rozważenie przeprowadzenia takiego samego schematu leczenia jak u chorych z IPAH, powinno się również wziąć pod uwagę choroby współistniejące oraz interakcje między lekami.	IIa*, C**
	Antykoagulanty nie są zalecane u chorych z podwyższonym ryzykiem krwawienia.	III*, C**

Organizacja i rok wydania wytycznych klinicznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
ACCF/ AHA 2009 [51]	Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z PAH	
	<p>U chorych z PAH w ramach I linii leczenia zaleca się podanie leków przeciwzakrzepowych ± moczopędnych ± digoksyny ± tlenoterapii, w przypadku niepowodzenia należy wykonać ostry test wazoreaktywności. Test wazoreaktywności powinien być wykonany u wszystkich chorych z IPAH, którzy mogą być potencjalnymi kandydatami do terapii z zastosowaniem blokerów kanałów wapniowych. U pozostałych chorych z PAH, terapia powinna być rozpatrzona indywidualnie. U chorych z zaburzeniami prawej części serca lub niestabilnością hemodynamiczną nie powinno przeprowadzać się testu wazoreaktywności.</p> <p><u>Pozytywny wynik testu wazoreaktywności</u></p> <p>W przypadku pozytywnego wyniku testu wazoreaktywności zaleca się podanie blokerów kanału wapniowego, jeśli odpowiedź jest trwała, należy kontynuować terapię, w przeciwnym wypadku należy postępować w sposób analogiczny jak w przypadku negatywnego wyniku testu wazoreaktywności u chorych z niskim ryzykiem.</p> <p>Chorzy przyjmujący blokery kanałów wapniowych powinni być poddani szczegółowej obserwacji zarówno pod kątem bezpieczeństwa jak i skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p><u>Negatywny wynik testu wazoreaktywności, niskie ryzyko (dobre rokowanie)[#]</u></p> <p>Chorym należy podać: inhibitory fosfodiesterazy typu 5 lub antagonistów receptora endoteliny p.o., epoprostenol lub treprostynil i.v., iloprost inh., treprostynil s.c. W przypadku niepowodzenia powyższej terapii należy rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej, ponownie rozpatrzyć zastosowaną procedurę terapii lub zastosować schemat terapii analogiczny do leczenia w przypadku negatywnego testu wazoreaktywności u chorych ze złym rokowaniem.</p> <p>Spośród wymienionych leków, antagoniści receptora endoteliny p.o. oraz inhibitory fosfodiesterazy typu 5 p.o. powinny być stosowane jako pierwsze.</p> <p><u>Negatywny wynik testu wazoreaktywności, wysokie ryzyko (złe rokowanie)^{##}</u></p> <p>Chorym należy podać: epoprostenol lub treprostynil i.v., iloprost inh., inhibitory fosfodiesterazy typu 5, antagonistów receptora endoteliny p.o. lub treprostynil s.c. W przypadku niepowodzenia powyższej terapii należy przeprowadzić transplantację płuc lub septostomię przedsionkową, lub zastosować terapię skojarzoną/ponownie rozpatrzyć zastosowaną procedurę terapii.</p> <p>Spośród wymienionych leków jako pierwszy powinien być stosowany epoprostenol i.v. lub treprostynil i.v. Epoprostenol zwiększa wydolność wysiłkową, poprawia hemodynamikę i wydłuża przeżycie, w przypadku IPAH jest zalecany u chorych w zaawansowanym stanie klinicznym. Ze względu na wysokie koszty terapii oraz uciążliwość związaną z podaniem leku, epoprostenol nie jest jedynym lekiem stosowanym w terapii chorych z PAH. Stosuje się również treprostynil lub iloprost. Antagoniści receptora endoteliny oraz inhibitory fosfodiesterazy typu 5 polepszają wydolność wysiłkową. Terapia skojarzona zalecana jest u chorych, którzy nie odpowiedzieli na monoterapię.</p>	b/d
	Chorzy z PAH powinni unikać ciężkiego wysiłku fizycznego lub ćwiczeń izometrycznych, z powodu możliwości wystąpienia omdleń.	b/d
	Unikanie ciąży lub usunięcie płodu we wczesnym etapie ciąży jest zalecane u kobiet z PAH.	b/d
	W przypadku braku przeciwwskazań zaleca się podawanie leków przeciwzakrzepowych chorym z zaawansowanym PAH (m.in. chorym przyjmujących leki w ciągłej infuzji dożylniej).	b/d

Wytyczne GSC 2011, ESC/ERS 2009:

*Siła rekomendacji

I – dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone leczenie lub postępowanie jest korzystne, użyteczne i skuteczne;
II – dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonego postępowania lub leczenia nie są zgodne;
Ia – dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością lub skutecznością;
IIb – użyteczność lub skuteczność jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie;
III – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie lub leczenie nie jest użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe [52].

****Poziom wiarygodności**

A – dane pochodzące z licznych badań RCT lub z metaanaliz;
B – dane pochodzące z jednego badania RCT lub z dużych badań bez randomizacji;
C – uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych bądź rejestrów [53];

Wytyczne ACCF/AHA 2009:

^bSiła rekomendacji

A – silna rekomendacja, B – umiarkowana siła rekomendacji, C – słaba rekomendacja, D – rekomendacja negatywna, I – brak możliwości wydania jednoznacznej rekomendacji, E/A – silna rekomendacja oparta jedynie na opinii ekspertów, E/B – umiarkowana siła rekomendacji oparta jedynie na opinii ekspertów, E/C – słaba rekomendacja oparta na opinii ekspertów, E/D – negatywna rekomendacja oparta jedynie na opinii ekspertów.

^cPoziom wiarygodności danych

dobry – dane pochodzą z RCT lub metaanalizy; wystarczający – dane pochodzą z innych badań kontrolowanych lub RCT z małą liczbą badanych; niski – dane pochodzą z badań klinicznych bez randomizacji, opisów przypadków, innych badań obserwacyjnych; opinia ekspertów – uzgodnione opinie określonego panelu ekspertów w danej dziedzinie;

[#]nie potwierdzona klinicznie niewydolność prawej komory serca, stopniowa progresja objawów, PAH II lub III klasy WHO, 6MWT >400 m, wysiłkowe szczytowe pochłanianie tlenu >10,4 ml/kg/min. w spiroergometrycznej próbie wysiłkowej, minimalna niewydolność prawej komory (zdiagnozowana za pomocą echokardiografii), ciśnienie w prawej tętnicy płucnej <10 mmHg, wskaźnik sercowy >2,5 l/min./m², minimalnie podwyższone stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego;

^{##}potwierdzona klinicznie niewydolność prawej komory serca, szybka progresja objawów, PAH IV klasy WHO, 6MWT <300 m, wysiłkowe szczytowe pochłanianie tlenu <10,4 ml/kg/min. w spiroergometrycznej próbie wysiłkowej, wysięk osierdziowy wraz ze znaczną niewydolnością prawej komory serca (zdiagnozowana za pomocą echokardiografii), ciśnienie w prawej tętnicy płucnej >20 mmHg, wskaźnik sercowy <2,0 l/min./m², znaczne podwyższenie stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego [51];

Źródło: opracowanie własne na podstawie międzynarodowych wytycznych [51, 52, 53]

3.10.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące stosowania lub finansowania leków stosowanych w terapii PAH

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 16 dokumentów opublikowanych od 2009 roku przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące stosowania lub finansowania leków w terapii chorych z PAH. Odnalezione rekomendacje dotyczą: epoprostenolu, treprostynilu, ambrisentanu, bozentanu, iloprostu, syldenafilu, sitaksentanu i tadalafilu.

Rekomendacje dla epoprostenolu:

- ⊗ rekomendacja *Ontario Public Drug Programs* (OPDP – system publicznej ochrony zdrowia w Ontario) z roku 2013 dotycząca finansowania leku Caripul® w leczeniu chorych z PAH [75];
- ⊗ rekomendacja *Affinity Health Plan* (AHP – organizacja oferująca ubezpieczenia zdrowotne w stanie New York) z roku 2012 dotycząca finansowania leku Veletri® i Flolan® w leczeniu chorych z PAH [54];
- ⊗ rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS – francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2011 dotycząca stosowania leku Flolan® w leczeniu chorych z PAH [69].

Rekomendacja dla treprostynilu:

- ⊗ rekomendacja *Haute Autorité de Santé* z roku 2011 dotycząca stosowania leku Remodulin® [70].

Rekomendacje dla ambrisentanu:

- ⊗ rekomendacja *Haute Autorité de Santé* z roku 2011 dotycząca stosowania leku Volibris® [74];
- ⊗ rekomendacja *Committee of Evaluate Drug* (CED – komisja ds. oceny produktów leczniczych) z roku 2010 dotycząca finansowania leku Volibris® [64].

Rekomendacja dla bozentanu:

- ⊗ rekomendacja *Haute Autorité de Santé* z roku 2009 dotycząca finansowania leku Tracleer® [72].

Rekomendacja dla iloprostu:

- ⊗ rekomendacja *Haute Autorité de Santé* z roku 2011 dotycząca stosowania leku Ventavis® [73].

Rekomendacje dla syldenafilu:

- ⊗ rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC – Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z roku 2011 dotycząca finansowania leku Revatio® [76];
 - ⊗ rekomendacja *Committee of Evaluate Drug* z roku 2010 dotycząca finansowania leku Revatio® [65].
-

Rekomendacje dla sitaksentanu:

- ⊕ rekomendacja *Haute Autorité de Santé* z roku 2011 dotycząca stosowania leku Thelin® [71];
- ⊕ rekomendacja *Committee od Evaluate Drug* z roku 2010 dotycząca finansowania leku Thelin® [65].

Rekomendacje dla tadalafilu:

- ⊕ rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* z roku 2012 dotycząca finansowania leku Adcirca® [77];
- ⊕ rekomendacja *Committee od Evaluate Drug* z roku 2011 dotycząca finansowania leku Adcirca® [67];
- ⊕ rekomendacja *Haute Autorité de Santé* z roku 2011 dotycząca stosowania leku Adcirca® [68];
- ⊕ rekomendacja *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z roku 2010 dotycząca finansowania leku Adcirca® [63].

Większość rekomendacji była pozytywna lub pozytywna warunkowa (14 rekomendacji), natomiast 2 negatywne (wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczące stosowania lub finansowania sitaksentanu, lek ten, nie jest już dopuszczony do obrotu). Przyczynami negatywnych rekomendacji sitaksentanu w leczeniu chorych z PAH były niepewne korzyści kliniczne oraz niewystarczająca ilość dowodów odnośnie bezpieczeństwa i skuteczności terapeutycznej w porównaniu do tej samej co sitaksentan grupy leków.

Wszystkie rekomendacje dotyczące leków: epoprostenol, treprostynil, ambrisentan, bozentan, iloprost, sildenafil oraz tadalafil otrzymały pozytywne rekomendacje. OPDP w 2013 roku oraz APH w 2012 roku wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania epoprostenolu u chorych z PAH (1. grupa) jak również chorych z CTEPH i z wtórną chorobą Rayauda. APH w roku 2012 oraz HAS w roku 2011 wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania i stosowania leku Flolan®, argumentując decyzje wzrostem przeżywalności u chorych na PAH IV klasy NYHA.

HAS w 2011 roku wydał pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania leku Remodulin® (treprostynil) ze względu na umiarkowany stosunek korzyści do wystąpienia zdarzeń

niepożądanych w terapii oraz ze względu na umiarkowane korzyści płynące z leczenia chorych z PAH treprostynilem.

Lek Volibris® (ambrisentan) otrzymał pozytywne rekomendacje od HAS i CED kolejno w roku 2011 oraz 2010 ze względu na korzystny profil ekonomiczny i kliniczny. Rekomendowano stosowanie leku u chorych po niepowodzeniu lub braku tolerancji na sildenafil.

Lek Tracleer® (bozentan) otrzymał pozytywną rekomendację od HAS w 2009 roku, powodem wydania pozytywnej rekomendacji była wysoka efektywność leczenia w stosunku do częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Lek Ventavis® (iloprost) otrzymał pozytywną rekomendację od HAS w 2011 roku ze względu na umiarkowane korzyści w leczeniu PAH, oraz taki sam stosunek efektywności do zdarzeń niepożądanych.

SMC i CED kolejno w roku 2011 i 2010 rekomendowały lek Revatio® (sildenafil) w leczeniu chorych z PAH. Powodem wydania pozytywnych rekomendacji były: korzyści z terapii, wzrost wydolności wysiłkowej oraz polepszenie jakości życia. Rekomendowano stosowanie leku w formie iniekcji u chorych po niepowodzeniu lub braku tolerancji na sildenafil p.o. Rekomendowano stosowanie leku u chorych z PAH II i III klasy WHO, IPAHA oraz u dzieci w podaniu doustnym.

SMC, CED, HAS oraz CADTH kolejno w roku 2012, 2011, 2011 i 2010 rekomendowały finansowanie leku Adcirca® (tadalafil) wskazując na statystycznie istotną poprawę jakości życia, wydłużenie dystansu w 6MWT i konkurencyjny koszt leczenia (2 spośród 4 rekomendacji były pozytywne warunkowe; warunkiem było ponowne poddanie analizie ceny leku oraz koszt tadalafilu (sildenafil jest alternatywą dla tadalafilu, a jego koszt jest niższy). Rekomendowano stosowanie leku u chorych z IPAHA, PAH oraz PAH powiązane z ogólnoustrojową chorobą kolagenową II i III klasy WHO.

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania i finansowania wyżej wymienionych leków w terapii PAH przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania lub finansowania leków stosowanych w terapii chorych z PAH

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Nazwa handlowa leku	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Epoprostenol			
OPDP 2013 [75]	Caripul®	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ epoprostenol jest rekomendowany do stosowania w ramach programu EAP (ang. <i>Exceptional Access Program</i> – program służący ocenie klinicznej leków)
AHP 2012 [54]	Veletri® Flolan® generyki	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ APH rekomenduje włączenie epoprostenolu na listę leków, finansowanych u: <ul style="list-style-type: none"> • chorych z PAH (grupa 1., wg klasyfikacji PAH, Tabela 2); • chorych z PAH (grupa 1.), obecnie przyjmujących epoprostenol w formie iniekcji lub przyjmujących inne leki wskazane w leczeniu PAH (grupa 1.); • chorych z CTEPH; • chorych z wtórną chorobę Raynauda.
HAS 2011 [69]	Flolan®	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ przewiduje się, iż stosowanie leku Flolan® w niewielkim stopniu wpłynie korzystnie na sektor zdrowia publicznego w leczeniu IPAH oraz PAH związanego z chorobami tkanki łącznej (klasa III lub IV NYHA); ⊗ w oparciu o znany i udowodniony wpływ na przeżycie chorych oraz efektywność terapeutyczną dla chorych z PAH w IV klasie czynnościowej, Rada Przejrzystości orzekła, iż Flolan® korzystnie wpływa na rzeczywistą poprawę efektywności leczenia chorych z IPAH lub CTD-PAH w III lub IV klasie czynnościowej NYHA; ⊗ lek wykazał pozytywny wpływ na wzrost przeżywalności zwłaszcza u chorych z PAH klasy IV NYHA, jak również u chorych z IPAH i CTD-PAH w III i IV klasie NYHA; ⊗ w praktyce klinicznej prostacykliny stosowane są w II linii leczenia z wyjątkiem leku Flolan®, który jest stosowany w I linii leczenia chorych z PAH w IV klasie czynnościowej; jest on wskazany w jedynie w przypadku leczenia ciężko chorych osób, dla których brak innych, istniejących alternatywnych terapii.
Treprostynil			
HAS 2011 [70]	Remodulin®	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ stosunek korzyści do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w terapii treprostynilem uznano jako umiarkowany; ⊗ korzyści dla sektora zdrowia publicznego nie są oczekiwane; ⊗ w praktyce klinicznej prostacykliny stosowane są w II linii leczenia; ⊗ treprostynil wykazał umiarkowane korzyści w leczeniu chorych z IPAH w III klasie NYHA.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Nazwa handlowa leku	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Ambrisentan			
HAS 2011 [74]	Volibris®	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ stosunek efektywności do wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznano jako umiarkowany; ⊗ korzyści dla sektora zdrowia publicznego nie są oczekiwane; ⊗ aktualne korzyści stosowania leku są umiarkowane; ⊗ ambrisentan stosowany jest w I linii leczenia; ⊗ lek ten* wykazuje niewielkie zwiększenie korzyści w leczeniu IPAH lub PAH związanego z ogólnoustrojowymi chorobami kolagenowymi u chorych w II lub III klasie NYHA.
CED 2010 [64]	Volibris®	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ dzienny koszt leczenia ambrisentanem jest niższy niż bozentanem i sitaksentanem, jednocześnie wyższy w stosunku do sylденаfilu. Wykazano, iż syldenafil wpływa na polepszenie jakości życia oraz poprawia zdolność wysiłkową w porównaniu do PLC; ⊗ brak badań porównujących bezpośrednio ambrisentan do syldenafilu; ⊗ ambrisentan wykazuje krótkoterminowe korzyści kliniczne u chorych w II i III klasie WHO z PAH; ⊗ rekomendowane jest finansowanie ambrisentanu u chorych po niepowodzeniu lub braku tolerancji syldenafilu.
Bozentan			
HAS 2009 [72]	Tracleer®	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ komisja rekomenduje włączenie Tracleer® na listę leków stosowanych w szpitalach i placówkach publicznych u chorych z PAH II klasy wg WHO.
Iloprost			
HAS 2011 [73]	Ventavis®	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ nieznaczna poprawa aktualnych korzyści w leczeniu IPAH, klasa III WHO; ⊗ stosunek efektywności do zdarzeń niepożądanych jest umiarkowany; ⊗ korzyści dla sektora zdrowia publicznego nie są oczekiwane; ⊗ aktualne korzyści stosowania leku są umiarkowane.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Nazwa handlowa leku	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Syldenafil			
SMC 2011 [76]	Revatio®	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ finansowanie iniekcji syldenafilu jest rekomendowane u chorych z PAH po terapii syldenofilem p.o. z tymczasowymi przeciwwskazaniami do przyjmowania leków p.o., będących w stabilnym stanie klinicznym i hemodynamicznym; ⊗ przed leczeniem należy zasięgnąć opinii specjalisty ze szkockiej jednostki zajmującej się leczeniem chorób związanych z zaburzeniami płucnymi i naczyniowymi lub ze szkockiej jednostki zajmującej się wrodzonymi chorobami serca (kolejno SPVU, ang. <i>Scottish Pulmonary Vascular Unit</i>, SACCS, ang. <i>Scottish Congenital Cardiac Service</i>); ⊗ syldenafil jest zalecany w leczeniu chorych z PAH II i III klasy WHO; ⊗ wykazano korzyści terapii syldenofilem w leczeniu chorych z IPAH i PAH powiązanych z chorobami tkanki łącznej; ⊗ zalecany w podaniu doustnym u dzieci, podanie dożylnie (przeznaczone tylko do krótkotrwałego stosowania) jest kosztowniejsze od podania doustnego.
CED 2010 [65]	Revatio®	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ na podstawie wiedzy komisji ds. oceny produktów leczniczych (CED, ang. <i>Committee of Evaluate Drug</i>) ustalono, iż syldenafil wykazuje krótkoterminowe korzyści w poprawie: wydolności wysiłkowej i jakości życia u chorych z PAH III klasy wg WHO i w tej grupie jest rekomendowany przez wspomnianą komisję; ⊗ brak wystarczającej ilości dowodów odnośnie korzyści i bezpieczeństwa stosowania leku w długoterminowym podaniu.
Sitaksentan			
HAS 2011 [71]	Thelin®	NEGATYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ na podstawie decyzji Komisji Przejrzystości ustalono brak zasadności w sporządzaniu dalszych opinii ze względu na niewystarczające korzyści terapii sitaksentanem; ⊗ sitaksentan jest lekiem o potencjalnie hepatotoksycznym działaniu i wymaga ścisłego monitorowania.
CED 2010 [66]	Thelin®	NEGATYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ komisja ds. oceny produktów leczniczych (CED, ang. <i>Committee of Evaluate Drug</i>) wydała negatywną rekomendację opierając decyzję na braku wystarczającej efektywności klinicznej w terapii sitaksentanem; ⊗ brak dowodów odnośnie korzyści stosowania sitaksentanu w odniesieniu do bezpieczeństwa i skuteczności terapeutycznej w porównaniu do należących do tej samej co sitaksentan grupy leków.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Nazwa handlowa leku	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Tadalafil			
SMC 2012 [77]	Adcirca®	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wskazany w terapii chorych z PAH klasy II i III wg WHO w celu poprawy zdolności wysiłkowej; ⊗ przed leczeniem należy zasięgnąć opinii specjalisty ze szkockiej jednostki zajmującej się leczeniem chorób związanych z płucnymi zaburzeniami naczyniowymi (SPVU, ang. <i>Scottish Pulmonary Vascular Unit</i>) lub innego specjalisty w tej dziedzinie; ⊗ lek wykazał statystycznie istotną poprawę w 6MWT u chorych z PAH klasy II lub III w stosunku do PLC, około połowa chorych przyjmowała jednocześnie antagonistów receptora endoteliny; ⊗ wykazano opłacalność leczenia tadalafillem.
CED 2011 [67]	Adcirca®	POZYTYWNA WARUNKOWA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ komisja ds. oceny produktów leczniczych (CED, ang. <i>Committee of Evaluate Drug</i>) wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania leku opierając decyzję na poprawie efektywności klinicznej w leczeniu chorych z PAH, jednak dostępny jest tańszy komparator dla tadalafilu – syldenafilu (warunek: należy ponownie poddać ocenie koszt leku); ⊗ komisja zaleca ocenę kosztu leczenia tadalafillem chorych z PAH.
HAS 2011 [68]	Adcirca®	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ tadalafil wykazał umiarkowane korzyści w aktualnym leczeniu IPAH lub PAH powiązanych z ogólnoustrojową chorobą kolegenową w klasie II lub III WHO; ⊗ na wniosek Dyrekcji Generalnej Zdrowia, Komisja przejrzystości oczekuje dostępności tadalafilu p.o. w aptekach.
CADTH 2010 [63]	Adcirca®	POZYTYWNA WARUNKOWA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ CEDAC (ang. <i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i> – kanadyjski komitet ds. tworzenia dokumentacji refundacyjnej) rekomenduje włączenie tadalafilu na listę refundowanych leków na podobnych zasadach co syldenafilu, pod warunkiem, że koszt tadalafilu nie przewyższy kosztu syldenafilu; ⊗ uzasadnienie: niższy dzienny koszt leczenia tadalafillem w stosunku do syldenafilu oraz znacznie niższy w porównaniu do innych leków stosowanych u chorych z PAH, którzy nie odpowiedzieli na terapię konwencjonalną; ⊗ w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnym zaślepieniem wykazano, że stosowanie tadalafilu wiązało się z istotną statystycznie poprawą wyniku 6MWT i jakości życia w porównaniu do PLC.

*w rekomendacji HAS 2011 prawdopodobnie błędnie podano informację odnośnie korzyści leczenia chorych lekiem Revatio® zamiast produktem leczniczym Volibris®;

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania lub finansowania leków, stosowanych w terapii PAH [54, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77]

3.10.3. Polskie zalecenia dotyczące leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych nie odnaleziono polskich wytycznych opisujących aktualne standardy postępowania w terapii chorych na tętnicze nadciśnienie płucne. W związku z powyższym, opis praktyki klinicznej w Polsce oparto na podstawie doniesień literaturowych dr hab. n. med. Bożeny Sobkowicz oraz prof. nadzw. dr hab. n. med. Anny Fijałkowskiej, należy mieć jednak na względzie, że dokumenty te opublikowano w latach 2010 i 2011, a praktyka kliniczna została dopasowana do aktualnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego*.

W celu oceny stopnia zaawansowania PAH, na podstawie którego planuje się strategię leczenia chorego, przeprowadza się ocenę czynnościową, wydolności fizycznej chorego oraz funkcji prawej komory serca poprzez określenie klasy czynnościowej NYHA/WHO, dystansu 6-ścio minutowego testu marszu (6MWT), wyników badania echokardiograficznego z oceną obecności płynu w osierdziu oraz amplitudy ruchu pierścienia trójdzielnego (TAPSE). Wykonuje się również pomiar stężenia BNP lub NT-proBNP oraz test spiroergometryczny. Analizuje się także pomiary hemodynamiczne uzyskane w czasie cewnikowania prawego serca (RHC) – średnie ciśnienie w prawym przedsionku (RAP), wskaźnik sercowy i saturację mieszanej krwi żyłnej [9].

Postępowanie ogólne w przebiegu PAH

Leki wspomagające

Leki przeciwzakrzepowe p.o. powinny być stosowane u chorych z idiopatycznym PAH, dziedzicznym PAH oraz u chorych z PAH po lekach hamujących łąknienie. Doustną antykoagulację należy rozważyć u pozostałych chorych z PAH biorąc pod uwagę ryzyko powikłań krwiotocznych [39].

Tlenoterapia

Brak dowodów klinicznych odnośnie korzyści płynących ze stosowania tlenoterapii w przebiegu PAH. Mimo to, w opinii ekspertów, długoterminowa tlenoterapia może być przydatna u chorych z PAH z parcjalnym ciśnieniem tlenu w krwi tętniczej poniżej 60 mmHg [39].

Farmakoterapia celowana

W leczeniu PAH wyróżnia się 4 grupy leków celowanych na naczynia płucne: blokery fosfodiesterazy-5 (syldenafil, tadalafil i wardenafil), antagoniści receptora dla endoteliny (bozentan, sitaksentan i ambrisentan), analogi prostacykliny (epoprostenol, iloprost i treprostynil) oraz antagoniści kanału wapniowego [9, 39]. W randomizowanych próbach klinicznych przeprowadzonych częściowo na grupie chorych z PAH, nie wykazano przewagi żadnej z 3 grup badanych leków: analogów prostacykliny, blokerów receptora dla endoteliny ani inhibitorów fosfodiesterazy-5 [9]. Obecnie, praktykę kliniczną w Polsce stanowią leki stosowane w ramach *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego*, w ramach którego nie są finansowane: wardenafil, sitaksentan (wycofany z rynku) oraz antagoniści kanału wapniowego.

Leczenie swoiste powinno być stosowane u chorych z PAH już od II klasy czynnościowej wg WHO. W przypadku braku wystarczającej odpowiedzi po zastosowaniu monoterapii w leczeniu PAH stosuje się terapię skojarzoną polegającą na podaniu dwóch lub trzech leków celowanych. Leczenie skojarzone należy przeprowadzać jedynie w specjalistycznych ośrodkach, po przeprowadzeniu szczegółowej oceny klinicznej i hemodynamicznej [39].

Analogi prostacykliny

⊕ Epoprostenol

Epoprostenol dostępny był dotychczas na świecie w preparacie Flolan®, który charakteryzuje się bardzo krótkim okresem półtrwania (3–5 min.) oraz 8 godz. czasem stabilności w roztworze, stąd trudności w jego podawaniu. Zakres dawek to 2–4 ng/kg/min. wstępnie, do 20–40 ng/kg/min. docelowo [39]. Nowa formuła epoprostenolu zawarta w leku Veletri® cechuje się podwyższoną termostabilnością [91].

⊕ Iloprost

Syntetyczny analog prostacykliny, stosowany wziewnie działa wybiórczo na krążenie płucne. Podanie przez inhalację co 3-4 godz. Średnia dobową dawką to 30 µg. Iloprost stosowany jest także dożylnie [39].

⊕ Treprostynil

Syntetyczny analog epoprostenolu do podawania podskórnego i dożylnego. Początkowa dawka leku od 1 do 2 ng/kg/min, docelowa od 20 do 80 ng/kg/min. [39].

Leki z grupy antagonistów kanału wapniowego (obecnie niefinansowane ze środków publicznych u chorych z PAH)

Ze względu na działanie wazodylatacyjne są stosowane u niewielkiej grupy chorych z dodatnim testem wazoreaktywności w ostrej próbie hemodynamicznej. Najczęściej stosowane (i przebadane) preparaty to nifedypina (o przedłużonym uwalnianiu, dla chorych z wolną czynnością serca) oraz diltiazem (dla chorych z tachykardią). Jeśli po wdrożeniu tego leczenia nie stwierdza się zdecydowanej poprawy stanu chorego, należy je zakończyć i niezwłocznie zastosować leki z grup celowanych [39].

Antagoniści receptora endoteliny

⊕ Bozentan

Zalecana dawka wstępna to 62,5 mg 2 razy dziennie, docelowo – 125 mg 2 razy dziennie. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane: zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, występujące u ok. 10% leczonych. W przypadku np. ambrisentanu, odsetek nieprawidłowych testów czynnościowych wątroby jest mniejszy niż w przypadku bozentanu. Należy kontrolować w miesięcznych odstępach poziom transaminaz [39].

Leki blokujące fosfodiesterazę typu 5 (syldenafil, tadalafil, wardenafil)

Stosowane w przebiegu PAH wykazują działanie antyproliferacyjne. Zaleca się podawanie syldenafilu w dawce 20 mg 3 razy na dobę, w praktyce zwiększana do 40 mg i 80 mg 3 razy na dobę. Syldenafil jest często stosowany w terapii skojarzonej. Dużą zaletą tadalafilu jest możliwość stosowania go raz na dobę [39]. Wardenafil nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce do stosowania u chorych z PAH.

Swoiste leczenie interwencyjne

⊕ Septostomia balonowa

Terapia zalecana u chorych w IV klasie WHO, u których optymalne leczenie zachowawcze nie przyniosło poprawy klinicznej lub u chorych z ciężkimi omdleniami.

⊕ Przeszczepienie płuc

Ważna opcja terapeutyczna mimo postępu w leczeniu farmakologicznym. Zaleca się przeprowadzenie przeszczepienia płuc po niepowodzeniu terapii celowanej. U chorych z PAH

5-letnie przeżycie po przeszczepieniu płuc wynosi 45–50% [39].

Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z PAH w Polsce oparty jest o szczegółowe zalecenia ESC (przedstawione w niniejszej analizie w rozdziale powyżej, Rozdział 3.10.1).

3.10.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii PAH

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów, opublikowanych przez AOTM, opisujących aktualne rekomendacje Prezesa AOTM, stanowiska i opinie Rady Przejrzystości oraz stanowiska i rekomendacje Rady Konsultacyjnej, dotyczące finansowania następujących produktów leczniczych: Flolan®, Ventavis®, Remodulin®, Volibris®, Tracleer®, Revatio®, Thelin® oraz Adcirca® u chorych z PAH.

Rekomendacja Rady Konsultacyjnej dla bozentanu, epoprostenolu, iloprostu, syldenafilu i treprostynilu:

- ⊗ rekomendacja Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. dotycząca finansowania leków: Tracleer®, Flolan®, Ventavis®, Revatio® i Remodulin® w ramach programu terapeutycznego: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego [62].

Rekomendacje Prezesa AOTM i Opinia Rady Przejrzystości dla ambrisentanu:

- ⊗ opinia Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 267/2012 z dnia 10 grudnia 2012 r. o utworzeniu wspólnej grupy limitowej dla leków zawierających substancje czynne ambrisentan i bozentan we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego [56];
- ⊗ rekomendacja nr 52/2012 z dnia 3 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z 2012 roku dotycząca finansowania Volibris® w ramach istniejącego programu lekowego: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” [58]

- ⊕ rekomendacja nr 53/2012 z dnia 3 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z 2012 roku dotycząca finansowania Volibris® w ramach istniejącego programu lekowego: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” [59]

Opinia Rady Przejrzystości dla bozentanu:

- ⊕ opinia Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 240/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. dotycząca finansowania leków Tracleer®, Revatio® w ramach programu lekowego: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego [55];

Stanowisko Rady Przejrzystości i rekomendacja Prezesa AOTM dla tadalafilu:

- ⊕ stanowisko Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 38/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. dotyczące finansowania produktu leczniczego Adcirca® w ramach programu lekowego: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem [61];
- ⊕ rekomendacja nr 25/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z 2013 r. dotycząca finansowania produktu leczniczego Adcirca® w ramach programu lekowego: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem [57].

Stanowisko Rady Konsultacyjnej dla sitaksentanu:

- ⊕ stanowisko Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 56/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 r. dotyczące finansowania Thelin® w ramach programu lekowego: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego [60].

Opinia Rady Przejrzystości dotycząca utworzenia wspólnej grupy limitowej dla ambrisentanu i bozentanu nie zastała rozpatrzona pozytywnie dla utworzenia wspólnej grupy limitowej, obecnie leki te znajdują się w odrębnych grupach limitowych.

Wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczące finansowania prostacyklin (epoprostenolu, treprostynilu, iloprostu), ambrisentanu, bozentanu, syldenafilu oraz tadalafilu były pozytywne. Dostępne wyniki badań wskazują, że leki te mają porównywalną efektywność kliniczną. Jedynie w przypadku sitaksentanu stanowisko Rady Konsultacyjnej było negatywne.

W przypadku tego preparatu leczniczego brakuje podstawowych danych dotyczących bezpieczeństwa. Lek nie jest obecnie dopuszczony do obrotu.

Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania wyżej wymienionych leków w leczeniu chorych z PAH pogrupowano w zależności od leku powielając niektóre dokumenty (jeśli dotyczyły więcej niż 1 leku), aby ułatwić podsumowanie dostępnych rekomendacji dla każdego z nich i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w terapii chorych z PAH

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Nazwa handlowa leku	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Epoprostenol			
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. [62]	Flolan®	POZYTYWNA	<p>Rekomendacja: Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych pochodnych prostacykliny dla ograniczonej liczby chorych, których leczenie nadzorowane będzie przez konsultanta krajowego, w ramach programu terapeutycznego.</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne wyniki badań wskazują, że leki stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil, treprostynil) mają porównywalną efektywność kliniczną. W terapii PAH celowe jest stosowanie i finansowanie ze środków publicznych sildenafilu jako leku pierwszego rzutu, a w przypadku niepowodzenia tej terapii, bozentanu lub pochodnych prostacykliny.</p>
Iloprost			
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. [62]	Ventavis®	POZYTYWNA	<p>Rekomendacja: Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych pochodnych prostacykliny dla ograniczonej liczby chorych, których leczenie nadzorowane będzie przez konsultanta krajowego, w ramach programu terapeutycznego.</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne wyniki badań wskazują, że leki stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil, treprostynil) mają porównywalną efektywność kliniczną. W terapii PAH celowe jest stosowanie i finansowanie ze środków publicznych sildenafilu jako leku pierwszego rzutu, a w przypadku niepowodzenia tej terapii, bozentanu lub pochodnych prostacykliny.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Nazwa handlowa leku	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Treprostynil			
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. [62]	Remodulin®	POZYTYWNA	<p>Rekomendacja: Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych pochodnych prostacykliny dla ograniczonej liczby chorych, których leczenie nadzorowane będzie przez konsultanta krajowego, w ramach programu terapeutycznego.</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne wyniki badań wskazują, że leki stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil, treprostynil) mają porównywalną efektywność kliniczną. W terapii PAH celowe jest stosowanie i finansowanie ze środków publicznych syldenafilu jako leku pierwszego rzutu, a w przypadku niepowodzenia tej terapii, bozentanu lub pochodnych prostacykliny.</p>
Ambrisentan			
Opinia Rady Przejrzystości nr 267/2012 z dnia 10 grudnia 2012 r. [56]	Volibris®	NEGATYWNA w odniesieniu do utworzenia wspólnej grupy limitowej	<p>Rekomendacja: Rada Przejrzystości rekomenduje utworzenie odrębnej grupy limitowej dla dwóch leków zawierających substancję czynną ambrisentan: Volibris® 5 mg i Volibris® 10 mg, oraz o dopisanie ambrisentanu do objętego refundacją bozentanu w celu utworzenia wspólnej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie: analiza kliniczna wykazała podobną skuteczność ambrisentanu i bozentanu, przewiduje się stosowanie ambrisentanu tylko w II rzucie leczenia PAH.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Nazwa handlowa leku	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
<p>Rekomendacje nr 52 i 53/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 3 września 2012 r. [58, 59]</p>	<p>Volibris® 5 mg</p>	<p>POZYTYWNA</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady przejrzystości <u>uznaje za zasadne</u> objęcie refundacją produktu leczniczego Volibris® w ramach istniejącego programu lekowego: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego, poszerzonego o wnioskowaną technologię medyczną oraz rekomenduje utworzenie wspólnej grupy limitowej z bozentanem.</p> <p>Prezes Agencji <u>nie rekomenduje</u> objęcia refundacją produktu leczniczego Volibris® w ramach wnioskowanego programu lekowego: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego ambrisentanem”.</p> <p>Uzasadnienie: W ocenie Prezesa Agencji, oceniana technologia medyczna powinna zostać objęta refundacją w ramach istniejącego programu lekowego. Prezes rekomenduje również utworzenie wspólnej grup limitowej z bozentanem. Wnioskowany produkt leczniczy jest wartościową opcją terapeutyczną w leczeniu nadciśnienia płucnego. Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi i opiniami ekspertów lek posiada udowodnioną skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Z perspektywy płatnika publicznego, stosowanie produktu leczniczego Volibris® u dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej w III klasie czynnościowej, jest tak samo skuteczne i tańsze w odniesieniu do bozentanu. Ponadto, odnalezione zagraniczne rekomendacje kliniczne i finansowe są w większości pozytywne i wskazują na zasadność stosowania przedmiotowej technologii w omawianym wskazaniu.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Nazwa handlowa leku	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Bozentan			
Opinia Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. [55]	Tracleer®	POZYTYWNA	<p>Rekomendacja: Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją substancji bozentan w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, określonych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”</p> <p>Wskazania pozarejestrycyjne: Inne niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego postaci nadciśnienia tętniczego płucnego, według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS</p> <p>Uzasadnienie: Wnioskowanie dotyczy poszerzenia wskazań o choroby, które należy traktować jako rzadkie. Liczba dowodów naukowych potwierdzających skuteczność interwencji jest w takim przypadku ograniczona i poszerzenie wskazań jest uprawnione na podstawie przesłanek patofizjologicznych i badań gorszej jakości, oceniających zastępcze punkty końcowe. Takie postępowanie potwierdzają również rekomendacje towarzystw naukowych. Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że zgodnie z założeniami aktualnie przyjętego programu leczenia nadciśnienia płucnego, bozentan stosowany jest jako lek I rzutu wyłącznie u chorych z wadami wrodzonymi serca/zespołem Eisenmengera. Po przyjęciu wnioskowanej zmiany bozentan będzie mógł być stosowany jako lek pierwszego rzutu u wszystkich chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Istotna różnica kosztów leczenia syldenafilem i bozentanem stwarza konieczność analizy skutków ekonomicznych takiej zmiany.</p>
Rekomendacja Rady Konsultacyjnej nr 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. [62]	Tracleer®	POZYTYWNA	<p>Rekomendacja: Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych bozentanu dla ograniczonej liczby chorych, których leczenie nadzorowane będzie przez konsultanta krajowego, w ramach programu terapeutycznego</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne wyniki badań wskazują, że leki stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil, treprostynil) mają porównywalną efektywność kliniczną. Na podstawie opinii eksperta oraz przeprowadzonego badania praktyki klinicznej można stwierdzić, że najczęściej stosowanym w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego lekiem jest syldenafil, który charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i kosztów. Wobec tego w terapii PAH celowe jest stosowanie i finansowanie ze środków publicznych syldenafilu jako leku pierwszego rzutu, a w przypadku niepowodzenia tej terapii, bozentanu lub pochodnych prostacykliny.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Nazwa handlowa leku	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Sildenafil			
Opinia Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. [55]	Revatio®	POZYTYWNA	<p>Rekomendacja: Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją substancji sildenafil w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, określonych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”.</p> <p>Wskazania pozarejestrycyjne: Inne niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego postaci nadciśnienia tętniczego płucnego, według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera</p> <p>Uzasadnienie: Z klinicznego punktu widzenia objęcie refundacją sildenafilu w zakresie wskazań odmiennych niż określone w ChPL w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” jest zasadne. Liczba dowodów naukowych potwierdzających skuteczność interwencji jest w takim przypadku ograniczona i poszerzenie wskazań jest uprawnione na podstawie przesłanek patofizjologicznych i badań gorszej jakości, oceniających zastępcze punkty końcowe. Takie postępowanie potwierdzają również rekomendacje towarzystw naukowych. Istotna różnica kosztów leczenia sildenafiliem i bozentanem stwarza konieczność analizy skutków ekonomicznych takiej zmiany.</p>
Rekomendacja Rady Konsultacyjnej nr 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. [62]	Revatio®	POZYTYWNA	<p>Rekomendacja: Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych sildenafilu w leczeniu pierwszego rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne wyniki badań wskazują, że leki stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil, treprostynil) mają porównywalną efektywność kliniczną. Na podstawie opinii eksperta oraz przeprowadzonego badania praktyki klinicznej można stwierdzić, że najczęściej stosowanym w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego lekiem jest sildenafil, który charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i kosztów. Wobec tego w terapii PAH celowe jest stosowanie i finansowanie ze środków publicznych sildenafilu jako leku pierwszego rzutu, a w przypadku niepowodzenia tej terapii, bozentanu lub pochodnych prostacykliny.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Nazwa handlowa leku	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Sitaksentan			
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 56/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 r. [60]	Thelin®	NEGATYWNA	<p>Rekomendacja: Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sitaksentan w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</p> <p>Uzasadnienie: Zdaniem Rady, ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych ze strony wątroby oraz fakt braku rejestracji preparatu sitaksentan przez FDA wskazują na brak podstawowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego preparatu, co musi zostać wyjaśnione przed podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych.</p>
Tadalafil			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. [61]	Adcirca®	POZYTYWNA	<p>Rekomendacja: Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Adcirca® w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem. Proponowany poziom odpłatności: bezpłatnie (w ramach odrębnej grupy limitowej).</p> <p>Uzasadnienie: Tadalafil jest równie skuteczny i bezpieczny co stanowiący standard w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafil, a terapia z jego zastosowaniem jest tańsza i wygodniejsza dla chorego.</p>
Rekomendacja nr 25/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 lutego 2013 r. [57]			<p>Rekomendacja: Prezes AOTM rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Adcirca® w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes AOTM uważa, że tadalafil jest równie skuteczny i bezpieczny jak sildenafil, stanowiący standard w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Ponadto, terapia z zastosowaniem tadalafilu jest tańsza i wygodniejsza dla chorego w zakresie sposobu dawkowania.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie polskich rekomendacji lub stanowisk dotyczących finansowania leków w terapii PAH [55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62]

3.10.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W Polsce praktyka kliniczna w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego opiera się na *Programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego* [31]. Chorzy kwalifikujący się do terapii tętniczego nadciśnienia płucnego powinni być leczeni w określonym schemacie dawkowania. Chorzy powinni zostać zdiagnozowani podczas badania przy kwalifikacji.

Terapia PAH w ramach *Programu lekowego* w poszczególnych liniach leczenia przedstawia się następująco:

Terapia PAH III klasa NYHA:

- ⊗ I linia: sildenafil, tadalafil, bozentan;
- ⊗ II linia: bozentan, treprostynil, iloprost, iloprost+sildenafil, ambrisentan;
- ⊗ III linia ambrisentan.

Terapia PAH IV klasa NYHA:

- ⊗ I linia: bozentan, treprostynil, iloprost, iloprost+sildenafil, ambrisentan;
- ⊗ II linia: ambrisentan.

W poniższej tabeli przedstawiono schematycznie terapie dostępne w ramach Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego z podziałem na poszczególne podtypy PAH, linie leczenia oraz klasy NYHA.

Tabela 11

Wykaz leków finansowanych ze środków publicznych w Polsce w różnych podtypach PAH (wg. klasyfikacji ESC/ERS) w ramach Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego

NYHA, linia	Leki	IPAH	HPAH	CTD-PAH bez SSc-PAH	SSc-PAH	CHD-PAH bez zespołu Eisenmenger-a	Zespół Eisenmenger-a	Inne PAH
III WHO								
I linia	bozentan	-	-	+	-	+	+	+
	sildenafil	+	+	+	+	+	-	+
	tadalafil	+	+	+	+	+	-	+
II linia¹³	ambrisentan	+	-	+	-	-	-	-
	bozentan	+	+	+	+	+	+	+
	iloprost	+	+	+	+	+	+	+
	treprostynil	+	+	+	+	+	+	+
	Iloprost +sildenafil	+	+	+	+	+	+	+
III linia	ambrisentan	+	-	+	-	-	-	-

¹³ opcje terapii w II linii (bozentan; iloprost; treprostynil; ambrisentan; iloprost + sildenafil) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia

NYHA, linia	Leki	IPAH	HPAH	CTD-PAH bez SSc-PAH	SSc-PAH	CHD-PAH bez zespołu Eisenmenger-a	Zespół Eisenmenger-a	Inne PAH
IV WHO								
I linia	bozentan	+	+	+	+	+	+	+
	iloprost	+	+	+	+	+	+	+
	treprostynil	+	+	+	+	+	+	+
	Iloprost +syldenafil	+	+	+	+	+	+	+
II linia	ambrisentan	+	-	+	-	-	-	-
III linia	ambrisentan	+	-	+	-	-	-	-

Źródło: opracowanie własne na podstawie [31]

Określenie czasu leczenia

Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu, np. nieskuteczność lub powikłania terapii.

Schemat dawkowania leków w programie

Ambrisentan – należy przyjmować doustnie w dawce 5 mg raz na dobę. Zwiększoną skuteczność leku stosowanego w dawce 10 mg stwierdzono u osób w III klasie czynnościowej, jednakże zaobserwowano również zwiększenie obrzęków obwodowych. U osób z PAH związanym z chorobami tkanki łącznej uzyskanie optymalnej skuteczności może wymagać stosowania ambrisentanu w dawce 10 mg. Przed rozważeniem zwiększenia dawki do 10 mg należy upewnić się, że dawka 5 mg jest dobrze tolerowana.

Bozentan – leczenie 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. Lek należy przyjmować rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu.

Iloprost – dawka na jedną inhalację: 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 mikrogramów, dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma. 6 do 9 inhalacji na dobę.

Iloprost i syldenafil w terapii skojarzonej – terapia ta stosowana jest w przypadku wystąpienia progresji choroby u osób leczonych w I linii syldenofilem lub u osób znajdujących się

w IV klasie czynnościowej w chwili rozpoznania choroby. Dawka sylденаfilu: 20 mg 3 razy dziennie. Dawka iloprostu na jedną inhalację: 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 złej tolerancji dawki 5 mikrogramów, dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma. Maksymalna liczba inhalacji na dobę wynosi 8.

Syldenafil¹⁴ – należy stosować dawkę 20 mg 3 razy dziennie.

Tadalafil – stosuje się w dawce 40 mg (2 tabletki po 20 mg) przyjmowane raz na dobę. W uzasadnionych przypadkach, w których konieczna jest modyfikacja dawkowania stosuje się:

- ⊗ u osób w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania;
- ⊗ u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę. W zależności od uzyskanej skuteczności i tolerancji produktu przez świadczeniobiorcę, dawkę można zwiększyć do 40 mg raz na dobę;
- ⊗ u osób z marskością wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (klasa A i B według klasyfikacji Child-Pugh¹⁵), po jednorazowym podaniu dawki 10 mg można rozważyć stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę.

Treprostynil – lek podaje się w sposób określony w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*. Dawkowanie leku dostosowane jest do masy ciała – dawka początkowa wynosi 1,25 ng/kg/min. Następnie dawka jest zwiększana w zależności od tolerancji leczenia i efektu klinicznego. Skuteczność leczenia treprostynilem zależy proporcjonalnie od stosowanej dawki leku. Istotny klinicznie efekt leczenia osiąga się zazwyczaj przy dawce około 15 - 20 ng/kg/min.

¹⁴ w ramach terapii w I linii sildenafil i tadalafil mogą być stosowane zamiennie w zależności m.in. od tolerancji i skuteczności leczenia Decyzję o zmianie terapii podejmuje lekarz prowadzący na podstawie oceny klinicznej

¹⁵ skala służąca do oceny wydolności wątroby w 3-stopniowej skali, uwzględniającej takie parametry jak: stężenie albumin, bilirubiny, wodobrzusze, encefalopatię, wskaźnik INR (ang. *International Normalized Ratio* – międzynarodowy współczynnik znormalizowany) [32]

Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu

Badania nieinwazyjne:

- ⊗ ocena klasy czynnościowej według NYHA;
- ⊗ test 6-minutowego marszu;
- ⊗ oznaczenie NT-pro-BNP;
- ⊗ badanie echokardiograficzne.

Badania inwazyjne:

badanie hemodynamiczne – (aktualne, wykonane nie więcej niż 8 tygodni lub w przypadku tadalafilu nie więcej niż 4 tygodnie przed kwalifikacją) cewnikowanie prawego serca z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej, testy wazodylatacyjne (z wyłączeniem świadczeniobiorców z zespołem Eisenmengera). Wymóg aktualnego cewnikowania nie dotyczy świadczeniobiorców z zespołem Eisenmengera, pod warunkiem, że kiedykolwiek w przeszłości cewnikowanie zostało wykonane.

4. Interwencja – epoprostenol (Veletri®)

Produkt leczniczy Veletri® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 22 października 2013 roku. Procedurę oparto na ocenie długotrwałego stosowania epoprostenolu w ciągłej infuzji dożyłnej w 2 prospektywnych badaniach – *Rubin 1990* i *Barst 1996* (odnalezionych w niniejszym przeglądzie systematycznym).

Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Actelion Registration Ltd. Produkt Veletri® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji. Każda fiolka zawiera 0,531 mg lub 1,593 mg epoprostenolu sodowego, co odpowiada 0,5 mg lub 1,5 mg epoprostenolu. Jeden mililitr roztworu po rekonstytucji zawiera 0,1 mg lub 0,3 mg epoprostenolu (w postaci epoprostenolu sodowego) [91].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) epoprostenol należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwzakrzepowe, preparaty przeciwzakrzepowe, leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny, kod ATC: B 01 AC 09 [91].

4.1. Działanie leku

Jednosodowa sól epoprostenolu, naturalnie występującej prostaglandyny produkowanej przez błonę wewnętrzną naczyń krwionośnych. Epoprostenol jest najsilniejszym ze znanych inhibitorów agregacji płytek krwi, jest także silnym lekiem rozszerzającym naczynia. Zwiększone stężenie cAMP (ang. *cyclic adenosine monophosphate* – cykliczny 3'-5'-adenozynomonofosforan) reguluje wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia poprzez stymulację jego usuwania, co ostatecznie prowadzi do zahamowania agregacji płytek krwi przez zmniejszenie stężenia wapnia w cytoplazmie, od którego zależą zmiany kształtu płytek, agregacja i reakcje uwalniania [91].

Z powodu niestabilności chemicznej, znacznej siły działania i krótkiego okresu półtrwania, nie opracowano precyzyjnej i jednocześnie właściwej metody oznaczania stężenia EPR w płynach biologicznych. Epoprostenol podany dożylnie szybko przenika z krwi do tkanek [91].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Tętnicze nadciśnienie płucne

Produkt Veletri® jest wskazany do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (samoistnego lub wrodzonego, a także związanego z chorobami tkanki łącznej) u chorych w klasie czynnościowej III-IV według WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej [91].

Hemodializa

Produkt Veletri® jest wskazany do stosowania podczas hemodializy w sytuacjach nagłych, w których zastosowanie heparyny obarczone jest wysokim ryzykiem wywołania lub nasilenia krwawienia lub jeśli stosowanie heparyny jest przeciwwskazane z innych przyczyn [91].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Produkt Veletri® jest przeznaczony do podawania wyłącznie w ciągłej infuzji dożylniej [91].

Leczenie musi być rozpoczynane i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [91].

Zakres dawek w podawaniu krótkotrwałym:

Poniższą procedurę należy przeprowadzić w szpitalu wyposażonym we właściwy sprzęt do resuscytacji. W celu określenia szybkości długotrwałej infuzji należy dokonać oceny zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania leku przez obwodowe lub centralne dojście żyłne. Infuzję należy rozpocząć od dawki 2 ng/kg mc.¹⁶/min. i zwiększać o 2 ng/kg mc./min. co 15 minut lub więcej, aż do uzyskania maksymalnego korzystnego efektu hemodynamicznego lub wystąpienia działania farmakologicznego ograniczającego dalsze zwiększanie dawki. Jeśli stosowana początkowo dawka 2 ng/kg mc./min. nie jest tolerowana przez chorego, należy określić mniejszą tolerowaną przez chorego dawkę [91].

Długotrwała ciągła infuzja:

Powinna być podawana przez centralny dostęp dożylny. Dopuszczalne jest czasowe podawanie poprzez obwodowe wkłucie żyłne, przez czas niezbędny do założenia dostępu centralnego. Długotrwała infuzja powinna być rozpoczęta od dawki mniejszej o 4 ng/kg mc./min. od maksymalnej tolerowanej dawki, która została ustalona wcześniej, podczas określania zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania. Jeżeli maksymalna tolerowana dawka jest mniejsza niż 5 ng/kg mc./min., długotrwałą infuzję należy rozpocząć od połowy wartości maksymalnej tolerowanej dawki [91].

Dostosowanie dawkowania:

Zmiany szybkości długotrwałej infuzji powinny być dokonywane w oparciu o utrzymywanie się, nasilenie, bądź ponowne wystąpienie objawów tętniczego nadciśnienia płucnego, lub w oparciu o wystąpienie działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem nadmiernych dawek produktu leczniczego Veletri®. Należy oczekiwać, że zaistnieje konieczność zwiększenia dawki w porównaniu z dawką, którą podawano na początku długotrwałej infuzji. Należy rozważyć zwiększenie dawki, jeżeli objawy tętniczego nadciśnienia płucnego utrzymują się lub wystąpiły ponownie po początkowej poprawie. Szybkość infuzji należy zwiększać jednorazowo o 1 do 2 ng/kg mc./min. w odstępach czasu wystarczających dla oceny odpowiedzi klinicznej chorego; odstępy takie powinny wynosić co najmniej 15 minut. Po ustaleniu nowej szybkości infuzji należy obserwować chorego i monitorować jego ciśnienie krwi w pozycji stojącej i leżącej oraz częstość akcji serca przez kilka godzin, aby upewnić się, że nowa dawka jest tolerowana [91].

¹⁶ masa ciała

W trakcie długotrwałej infuzji wystąpienie zależnych od dawki objawów farmakologicznych (podobnych do objawów obserwowanych w czasie krótkotrwałego podawania w celu określenia zakresu dawek) może wymagać zmniejszenia szybkości infuzji. Jednakże objawy niepożądane mogą czasami ustąpić bez zmiany dawkowania. Dawkowanie powinno być zmniejszane stopniowo, o 2 ng/kg mc./min., w odstępach 15-minutowych lub dłuższych, aż do ustąpienia objawów ograniczających dawkę. Należy unikać nagłego odstawienia produktu Veletri® lub gwałtownego, znacznego zmniejszenia szybkości infuzji z uwagi na ryzyko ostrego nawrotu objawów (efektu odbicia), który może prowadzić do zgonu chorego. Z wyjątkiem sytuacji zagrożenia życia chorego (np. utrata świadomości, zapaść itp.) szybkość infuzji powinna być zmieniana wyłącznie na polecenie lekarza [91].

Osoby w podeszłym wieku

Brak informacji na temat stosowania produktu leczniczego Veletri® u osób w wieku powyżej 65 lat podczas hemodializy lub w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. W przypadku chorych w podeszłym wieku dawkę należy dobierać bardzo ostrożnie z uwagi na większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek (w przypadku tętniczego nadciśnienia płucnego) lub serca oraz ze względu na choroby towarzyszące lub stosowanie innych leków [91].

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności epoprostenolu u dzieci w wieku poniżej 18 lat [91].

Sposób podawania:

Długotrwałe podawanie epoprostenolu prowadzone jest **drogą dożylną przez centralny cewnik żylny przy użyciu przenośnej pompy infuzyjnej**. Chory musi być odpowiednio **przeszkolony** w zakresie wszystkich aspektów pielęgnacji centralnego cewnika żylnego, aseptycznego przygotowywania roztworu produktu Veletri® do infuzji dożylnnej, jak również przygotowywania i wymiany zbiornika z lekiem w pompie infuzyjnej oraz zestawu do infuzji [91].

Zestaw do infuzji i filtr przepływowy muszą być wymieniane co 48 godzin lub częściej [91].

Przygotowanie roztworu produktu leczniczego Veletri® do podania dożylnego

Produkt Veletri® rozcieńczony do ostatecznego stężenia w pojemniku do podawania leku może być podawany natychmiast w temperaturze pokojowej (25°C) lub przechowywany przez okres do 8 dni w temperaturze 2°C do 8°C. Maksymalny czas przechowywania EPR w temperaturze pokojowej wynosi 48 godzin, natomiast w temperaturze od 2°C do 8°C do 24 godzin (zakres stężeń ostatecznych: min. 3 000 ng/ml i mniej niż 15 000 ng/ml) lub do 48 godzin (zakres stężeń ostatecznych: min. 15 000 ng/ml) [91].

Sposób zmiany leczenia z treprostynilu na epoprostenol został szczegółowo opisany w rozdziale poniżej (Rozdział 5.1.3).

5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów i uzasadnienie wyboru komparatora do analizy

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych wytycznych, rekomendacji dotyczących stosowania lub finansowania terapii w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz na podstawie istniejącego *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego*.

Zagraniczne wytyczne dotyczące leczenia PAH w klasie III WHO/NYHA zalecają stosowanie: antagonistów receptora endoteliny (ambrisentan, bozentan, sitaksentan), blokerów fosfodiesterazy typu 5 (sydenafil, tadalafil), analogów prostacykliny (epoprostenol, iloprost, treprostynil, beraprost). W przebiegu PAH klasy IV WHO/NYHA zaleca się stosowanie terapii skojarzonej oraz leków zalecanych w PAH klasy III z wyłączeniem beraprostu. Spośród wymienionych opcji terapeutycznych zagraniczne organizacje wydały negatywne rekomendacje jedynie w przypadku stosowania sitaksentanu, który obecnie nie jest już dopuszczony do obrotu.

Nie odnaleziono polskich wytycznych praktyki klinicznej leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, w związku z powyższym, opis aktualnej praktyki klinicznej oparto na podstawie doniesień dr hab. n. med. Bożeny Sobkowicz i prof. nadzw. dr hab. n. med. Anny Fijałkowskiej. Ekspertki wskazują, iż aktualna praktyka kliniczna w leczeniu PAH w Polsce opiera się na wytycznych *ESC/ERS 2009*, co oznacza, iż standardy postępowania w leczeniu PAH w Polsce są zgodne z europejskimi. Polskie rekomendacje dotyczące

finansowania prostacyklin, ambrisentanu, bozentanu, sylденаfilu oraz tadalafilu były pozytywne, jedynie w przypadku sitaksentanu stanowisko Rady Przejrzystości było negatywne, lek ten nie jest już dopuszczony do obrotu.

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce terapii tętniczego nadciśnienia płucnego I grupy klinicznej (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w powyższym rozdziale, Tabela 2), klasy III/IV WHO w ramach polskiego programu lekowego przedstawia się następująco:

Terapia PAH III klasa NYHA:

- ⊗ I linia: syldenafil, tadalafil, bozentan;
- ⊗ II linia: bozentan, treprostynil, iloprost, iloprost+syldenafil, ambrisentan;
- ⊗ III linia ambrisentan.

Terapia PAH IV klasa NYHA:

- ⊗ I linia: bozentan, treprostynil, iloprost, iloprost+syldenafil, ambrisentan;
- ⊗ II linia: ambrisentan.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [34] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [45] wykonując analizę kliniczną należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną,

a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Leki stosowane w ramach *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego* mają zróżnicowane mechanizmy działania oraz różne drogi podania. Ponadto, poszczególne leki stosowane są w różnych liniach leczenia, np. syldenafil w monoterapii lub tadalafil stosowane są tylko u nowozdiagnozowanych chorych. Z kolei bozentan, ambrisentan oraz iloprost stosowane są w innej formie niż infuzja. Epoprostenol należy do analogów prostacykliny, a wśród leków refundowanych w Polsce, należących do tej grupy można wymienić treprostynil i iloprost. Obydwa te leki stosowane są w identycznym do epoprostenolu wskazaniu (dla treprostynilu i iloprostu: leczenie IPAH i FPAH III klasy NYHA). Treprostynil podawany jest w ciągłej infuzji podskórnej lub dożylniej za pomocą cewnika z

użyciem przenośnej pompy infuzyjnej, co oznacza, że jego procedura i droga podania jest zbliżona do opiniowanej interwencji (epoprostenol podawany jest w ciągłej infuzji dożylniej przez założony na stałe centralny dostęp żylny, za pomocą pompy infuzyjnej). Iloprost natomiast różni się drogą podania (podanie wziewne z nebulizatora). W związku z tym potencjalną interwencją, którą mógłby zastąpić epoprostenol, jest tylko Treprostynil, ze względu na przynależność do tej samej grupy chemicznej związków oraz z powodu podobnej drogi podania, a słuszność tego wyboru została potwierdzona przez polskich ekspertów-klinicystów.

Na podstawie powyższej analizy zalecanych opcji terapeutycznych, terapii finansowanych w Polsce oraz drogi podania leków, określono komparator dla leku Veletri® w zdefiniowanej populacji docelowej (chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym):

- ⊕ treprostynil.

5.1. Komparator – Treprostynil (Remodulin®)

Produkt leczniczy Remodulin® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 26 kwietnia 2007 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma United Therapeutics Europe Ltd [90].

Produkt Remodulin® dostępny jest w postaci roztworu do infuzji podskórnej lub dożylniej. Każdy mililitr zawiera 10 mg treprostynilu, w postaci treprostynilu sodowego. Każda fiołka o objętości 20 ml zawiera 200 mg treprostynilu w postaci treprostynilu sodowego (sól sodowa utworzona *in situ* w trakcie wytwarzania produktu końcowego) [90].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) treprostynil należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwzakrzepowe, preparaty przeciwzakrzepowe, inhibitory krzepnięcia z wyłączeniem heparyny; kod ATC: B 01 AC 21 [90].

5.1.1. Działanie leku

Treprostynil jest analogiem prostacykliny. Produkt leczniczy Remodulin® powoduje bezpośrednie rozszerzanie naczyń krwionośnych w krążeniu płucnym i dużym krążeniu tętniczym, a także zmniejsza agregację płytek. Wpływ treprostynilu na częstość rytmu serca zmienia się w zależności od dawki. Nie zaobserwowano większego wpływu na przewodzenie sercowe [90].

5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Leczenie samoistnego lub dziedzicznego tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) w celu poprawienia tolerancji wysiłkowej i objawów chorobowych u osób, znajdujących się w III czynnościowej klasie wg NYHA (ang. *New York Heart Association*). Nie ustalono korzyści podskórnej terapii treprostynilem u chorych znajdujących się w IV klasie wg NYHA [90].

5.1.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Produkt leczniczy Remodulin® podaje się w ciągłej infuzji podskórnej lub dożylniej. W związku z ryzykiem towarzyszącym długotrwałemu założeniu na stałe centralnych cewników żylnych obejmującym m.in. ciężkie zakażenia krwi, preferowaną drogą podawania tego produktu leczniczego jest infuzja podskórna (nierozcieńczona), a ciągła infuzja dożylna powinna być zastrzeżona dla chorych ze stabilizacją infuzji dożylniej treprostynilu, u których nastąpiła nietolerancja podawania podskórnego i u których akceptuje się wspomniane wcześniej ryzyko. Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane jedynie przez lekarzy, mających doświadczenie w leczeniu nadciśnienia płucnego. Poniżej przedstawiono dawkowanie i sposób przyjmowania produktu leczniczego Remodulin® u osób pełnoletnich (istnieje niewiele danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u dzieci) [90].

Dorośli

Rozpoczęcie leczenia u chorych, którzy nie są obecnie leczeni żadną formą prostacykliny

Leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarskim w warunkach umożliwiających zapewnienie intensywnej opieki medycznej. Zalecana początkowa dawka infuzji jest równa 1,25 ng/kg mc./min. W przypadku nietolerancji dawki początkowej powinna być ona zmniejszona do 0,625 ng/kg mc./min. Maksymalna dawka treprostynilu wynosi 125 ng/kg/min. [90].

Zmiany dawkowania

Dawkę infuzji należy zwiększać, pod nadzorem lekarza, w przyrostach 1,25 ng/kg mc./min. tygodniowo przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie w przyrostach 2,5 ng/kg mc./min. tygodniowo. Dawka powinna być dostosowywana indywidualnie pod nadzorem lekarza, w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, po której objawy choroby się zmniejszają i która jest dobrze tolerowana przez chorego [90].

Występowanie działań niepożądanych takich jak: zaczerwienienie twarzy, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, nudności, wymioty i biegunka uzależnione jest zazwyczaj od stosowanej dawki treprostynilu. Działania niepożądane mogą ustąpić w miarę kontynuacji leczenia, natomiast, jeżeli trwają lub nie są tolerowane przez chorego, w celu ich złagodzenia szybkość infuzji może zostać zmniejszona [90].

W próbach klinicznych średnia dawka podawana chorym po 12 miesiącach wynosiła 26 ng/kg mc./min, po 24 miesiącach 36 ng/kg mc./min, a po 48 miesiącach 42 ng/kg mc./min. U osób z nadwagą wstępną dawkę i następne zwiększenia dawki należy ustalić w oparciu o normę masy ciała [90].

Nagłe odstawienie lub zmniejszenie dawki produktu leczniczego Remodulin® może spowodować zwiększenie „z odbicia” tętniczego nadciśnienia płucnego. W związku z tym zaleca się unikanie przerywania leczenia tym produktem leczniczym oraz jak najszybsze wznowienie infuzji po nagłym przypadkowym zmniejszeniu dawki lub przerwie. Personel z przygotowaniem medycznym powinien ustalać optymalną strategię wznowienia infuzji indywidualnie u każdego chorego. Zazwyczaj po kilkugodzinnej przerwie wznowienie infuzji produktu Remodulin® można wykonać stosując taką samą dawkę. Dłuższe przerwy w podawaniu produktu mogą wymagać ponownego dobierania dawki [90].

Metoda przejścia do leczenia dożylnego epoprostenolem

W ChPL Remodulin® opisano także sposób zmiany leczenia z treprostynilu na epoprostenol, w przypadku gdy zachodzi taka konieczność. Możliwość stosowania takiej zmiany dodatkowo potwierdza wybór treprostynilu jako komparatora dla opiniowanej technologii medycznej. Podczas konieczności przejścia do dożylnego podawania epoprostenolu w okresie przejściowym konieczna jest ścisła kontrola lekarska. Można uwzględnić jako wskazówkę następujący schemat leczenia: początkowo powolne zmniejszanie infuzji treprostynilu

o 2,5 ng/kg mc./min. Po co najmniej 1 godzinie podawania nowej dawki treprostynilu można wprowadzić epoprostenol w maksymalnej dawce 2 ng/kg mc./min. Następnie dawkę treprostynilu należy zmniejszać w kolejnych co najmniej 2-godzinnych odstępach z jednoczesnym zwiększaniem dawki epoprostenolu po utrzymaniu dawki początkowej przez co najmniej 1 godzinę [90].

Sposób podawania

Podawanie w ciągłej infuzji podskórnej

Produkt leczniczy Remodulin® jest podawany w ciągłej infuzji podskórnej za pomocą podskórnego cewnika z użyciem przenośnej pompy infuzyjnej. Dla uniknięcia przerw w podawaniu produktu leczniczego chory musi mieć zapewniony dostęp do rezerwowej pompy infuzyjnej i zestawów do podskórnej infuzji. Produkt leczniczy Remodulin®, stosowany w ciągłej infuzji podskórnej, podawany jest bez rozcieńczenia z prędkością ustaloną na podstawie dawki (ng/kg mc./min), masy ciała (kg) i rodzaju zastosowanego stężenia fiolki produktu leczniczego Remodulin®. W czasie wlewu podskórnego jedna strzykawka, wypełniona nierozcieńczonym produktem leczniczym Remodulin®, nie może być używana dłużej niż 72 godziny w temperaturze 37°C [90].

Podawanie w ciągłej infuzji dożyłnej

Remodulin® jest podawany w ciągłej infuzji dożyłnej za pomocą cewnika założonego do żyły centralnej przy użyciu przenośnej pompy infuzyjnej. Może być także tymczasowo podawany za pomocą kaniuli założonej do żyły obwodowej, najlepiej umieszczonej w dużej żyły. Podawanie infuzji obwodowej dłużej niż kilka godzin może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowego zapalenia żył [90].

Dla uniknięcia ewentualnych przerw w podawaniu produktu leczniczego w związku z usterkami sprzętu chory musi mieć zapewniony dostęp do rezerwowej pompy infuzyjnej i zestawów do infuzji [90].

Czas stosowania rozcieńczonego roztworu produktu Remodulin®

Maksymalny czas stosowania rozcieńczonego produktu nie powinien przekraczać 24 godzin [90].

6. Analiza systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania treprostynilu

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia (MZ) stwierdzono, że treprostynil znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień*

1

marca

2014 r., regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnych na dzień 1 marca 2014 r. (dalej nazywanym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych)* [31].

Treprostynil finansowany jest w ramach *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)*.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące finansowania treprostynilu.

Tabela 12.
Szczegóły dotyczące finansowania treprostynilu ze środków publicznych w Polsce

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Treprostynilum	Remodulin®, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 20 ml	1083.0, treprostynilum	12 690,00	13 324,50	13 324,50	bezpłatne
	Remodulin®, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml			31 726,08	33 312,38	33 312,38	bezpłatne
	Remodulin®, roztwór do infuzji, 5 mg/ml			63 453,24	66 625,90	66 625,90	bezpłatne

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [31]

6.2. Sposób finansowania epoprostenolu (Veletri®)

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że epoprostenol (Veletri®) nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r., regulowanym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [31].

Wnioskowanym sposobem finansowania epoprostenolu jest *Program lekowy leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)*.

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

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

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

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W analizie przedstawiono profile bezpieczeństwa epoprostenolu i treprostynilu zamieszczone w *Charakterystykach Produktów Leczniczych Veletri®* i *Remodulin®* (wykorzystano te same dokumenty, które posłużyły do przedstawienia opisu terapii w rozdziałach powyżej (Rozdziały 4 i 5.1.)).

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, FDA oraz URPLW MiPB.

Po pół roku od zarejestrowania leku dostępne są okresowe raporty dotyczące oceny stosunku korzyści do ryzyka PBRER (ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*). Zwrócono się więc do Zamawiającego o udostępnienie tych danych [91, 27].

7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 7.3.2, 7.4.2 i 7.5.2.

7.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (tętnicze nadciśnienie płucne, PAH) oraz interwencji badanej (epoprostenol). Nie zastosowano zapytań dotyczących komparatorów i punktów końcowych, zachowując dużą czułość strategii. W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (np. badanie, przegląd systematyczny) umożliwiając wykorzystanie tej samej strategii zarówno w I jak i w II etapie przeglądu. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje podzielona na kategorie pod względem metodyki. W II etapie analizie poddano tytuły i streszczenia znajdujące się w bazie CENTRAL (ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trial* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach *The Cochrane Library*), a w I etapie pozycje odnalezione w pozostałych bazach The Cochrane Library. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. Wszystkie odnalezione synonimy do analizowanej populacji, interwencji i metodyki zostały zastosowane w strategii wyszukiwania.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono czułe wyszukiwanie z użyciem nazwy substancji czynnej (epoprostenol) i handlowej interwencji badanej (Veletri®). W celu rozszerzenia zakresu wyszukiwania zastosowano także nazwę handlową Flolan®.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizą dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.3.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączano opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹⁷ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [34]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na tętnicze nadciśnienie płucne (1. kategoria kliniczna), których zaklasyfikowano do III-IV klasy czynnościowej według WHO;
- ⊕ **interwencja:** epoprostenol podawany w ciągłej infuzji dożylniej w dawce określonej podczas krótkotrwałego podawania leku (zgodnie z ChPL Veletri®);
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na inne nadciśnienie niż wskazano powyżej;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;

¹⁷ przeglądy spełniające kryteria Cook'a [4]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne, opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

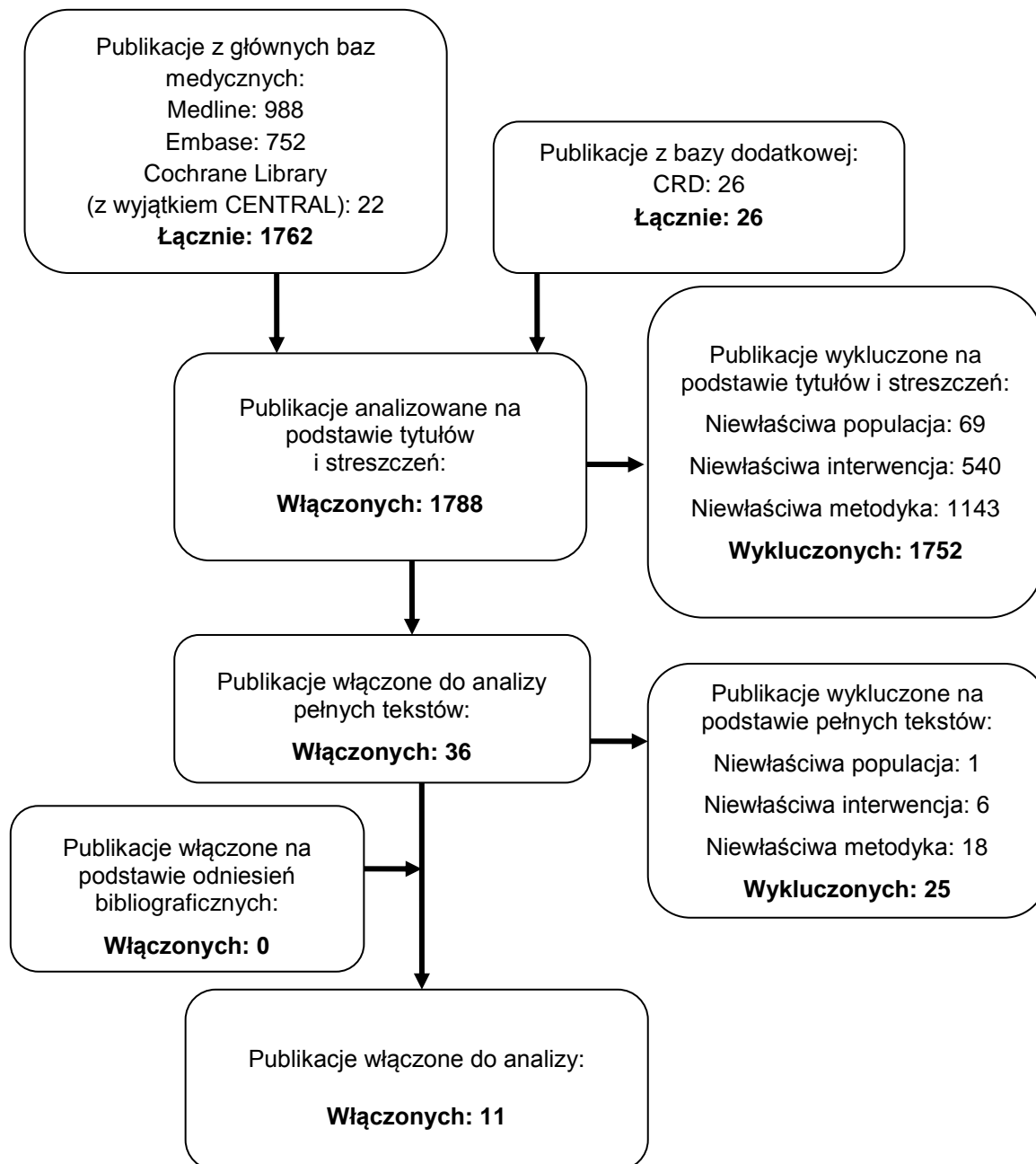
7.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1762 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 26 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 11 przeglądów systematycznych (publikacje *Tonelli 2013* [88], *Macchia 2011* [83], *Janda 2010* [82], *Macchia 2010* [84], *Ryerson 2010* [86], *Steele 2010* [87], *Chen 2009* [79], *Benedict 2007* [78], *Hackman 2006* [80], *Paramothoyan 2005* [85], *Herner 1999* [81]) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w podrozdziale powyżej (Rozdział 7.3.2) (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki oraz pełna ocena krytyczna odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w poniższych rozdziałach (Rozdział 7.8 i 11.4). Poszczególne etapy wyboru publikacji odnalezionych w głównych (i dodatkowej) bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.6.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [33]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu, gdyż w analizowanych przeglądach przedstawiono jedynie wybiórcze dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa epoprostenolu w populacji chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Dodatkowo nie przedstawiono wyników dla porównania z treprostynilem. Ponadto przeszukiwanie baz najnowszego z przeglądów zostało zamknięte ponad 1,5 roku temu, możliwe więc jest, że od tego czasu zostały opublikowane nowsze badania dotyczące analizowanej technologii.

7.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w poniższym podrozdziale (Rozdział 7.4.2). Z bazy The Cochrane Library uwzględniono dane z bazy zawierającej pierwotne badania kliniczne (CENTRAL). Szczegółowy jej opis przedstawiono w powyższym podrozdziale (Rozdział 7.3.1).

Na stronie URPLW MiPB zastosowano strategię, wykorzystującą jedynie nazwy substancji czynnej i handlowej. Na stronach FDA i EMA zastosowano zapytania odnoszące się zarówno do interwencji jak i do populacji.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu chorych na tętnicze nadciśnienie płucne (1. kategoria kliniczna), których zaklasyfikowano do III-IV klasy czynnościowej wg WHO. W rejestrze NIH (www.clinicaltrials.gov) zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku i jednostki chorobowej, natomiast w rejestrze CCTR (<http://www.controlled-trials.com/>) zastosowano nazwę substancji czynnej oraz handlowej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem, a w przypadku braku badań dla wybranego komparatora badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranym komparatorem.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.3.

7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na tętnicze nadciśnienie płucne (1. klasa kliniczna), których zaklasyfikowano do III-IV klasy czynnościowej według WHO;
- ⊕ **interwencja:** epoprostenol podawany w ciągłej infuzji dożylniej w dawce określonej podczas krótkotrwałego podawania leku (zgodnie z ChPL Veletri®);
- ⊕ **komparator:**
 - ⊙ treprostynil podawany podskórnym lub dożylnym w dawce ustalonej indywidualnie dla każdego chorego (zgodnie z ChPL Remodulin®);
 - ⊙ dowolny w przypadku braku badań randomizowanych porównujących bezpośrednio epoprostenol z treprostynilem, w celu umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego;
- ⊕ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń;
- ⊕ **metodyka:**
 - ⊙ badania dla bezpośredniego porównania interwencji względem komparatora: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena

skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), publikacje uwzględniające co najmniej 10 chorych w grupie, publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim;

- ⊗ do porównania pośredniego przez wspólną referencję (w przypadku braku badań umożliwiających bezpośrednie porównanie): badania randomizowane; publikacje uwzględniające co najmniej 10 chorych w grupie; publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na inne nadciśnienie niż wskazano powyżej;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparator:**
 - ⊗ inny niż wyżej wymieniony;
 - ⊗ nie dotyczy w przypadku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego;
- ⊗ **punkty końcowe:** nie dotyczy¹⁸;
- ⊗ **metodyka:** opracowania wtórne; opisy przypadków, badania jednoramienne, także jednoramienne stanowiące przedłużenie badania z grupą kontrolną, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Podczas przeszukiwania rejestrów badań klinicznych również zastosowano powyższe kryteria.

¹⁸ Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z Wytycznymi AOTM, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe.

W celu identyfikacji publikacji do dodatkowej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia i wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania epoprostenolu, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na tętnicze nadciśnienie płucne (1. klasa kliniczna), których zaklasyfikowano do III-IV klasy czynnościowej według WHO;
- ⊕ **interwencja:** epoprostenol podawany w ciągłej infuzji dożylniej w dawce określonej podczas krótkotrwałego podawania leku (zgodnie z ChPL Veletri®);
- ⊕ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim;

Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na inne nadciśnienie niż wskazano powyżej;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
- ⊕ **metodyka:** inne niż wyżej wymienione.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1819 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 40 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 86 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, w której nie odnaleziono publikacji.

Podczas analizy pełnych tekstów zidentyfikowano 12 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy. Nie odnaleziono jednak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących produkt Veletri® względem treprostynilu. Odnaleziono natomiast badania potencjalnie umożliwiające pośrednie porównanie epoprostenolu względem treprostynilu. Wśród analizowanych badań znajdowała się 1 publikacja, w której porównano produkt Veletri® względem produktu Flolan®, której wyniki dowodzą, iż skuteczność i bezpieczeństwo obydwu leków są identyczne. Odnaleziono także 5 publikacji dotyczących porównania leku Flolan® względem BSC, które (po wykazaniu, że leki Flolan® i Veletri® są identyczne) mogą zostać uwzględnione w porównaniu pośrednim. Odnaleziono ponadto 1 badanie obserwacyjne, 1 rejestr oraz 1 dokument wydany przed FDA w 2012 r., które posłużyły do dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Od Zamawiającego otrzymano 1 dokument PBRER. Ocenę profilu bezpieczeństwa przedstawiono także na podstawie ChPL Veletri® oraz Remodulin®.

Po wykluczeniu badań na poziomie wstępnej oceny homogeniczności ostatecznie do analizy włączono 7 publikacji.

Włączono następujące badania eksperymentalne porównujące:

- ⊗ EPR¹⁹ (Veletri®) vs EPR (Flolan®) – publikacja *Chin 2014* [92], włączono w celu weryfikacji, czy zasadne jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie leku Veletri® na podstawie badań dotyczących leku Flolan®;
- ⊗ EPR (Flolan®)+BSC vs BSC (publikacja *Barst 1996* [89]).

¹⁹ epoprostenol

W pozostałych włączonych badaniach porównano EPR i TRE:

- ⊗ wielośrodkowy rejestr – publikacja *Kitterman 2012* [94];
- ⊗ badanie obserwacyjne – publikacja *López-Medrano 2012* [95]).

W badaniu obserwacyjnym oraz rejestrze nie znajdowały się dane dotyczące porównania skuteczności analizowanych interwencji.

Zestawiono profil bezpieczeństwa epoprostenolu i treprostynilu na podstawie:

- ⊗ ChPL Veletri®;
- ⊗ ChPL Remodulin®.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono 1 dokument spełniający kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- ⊗ *FDA 2012* [93].

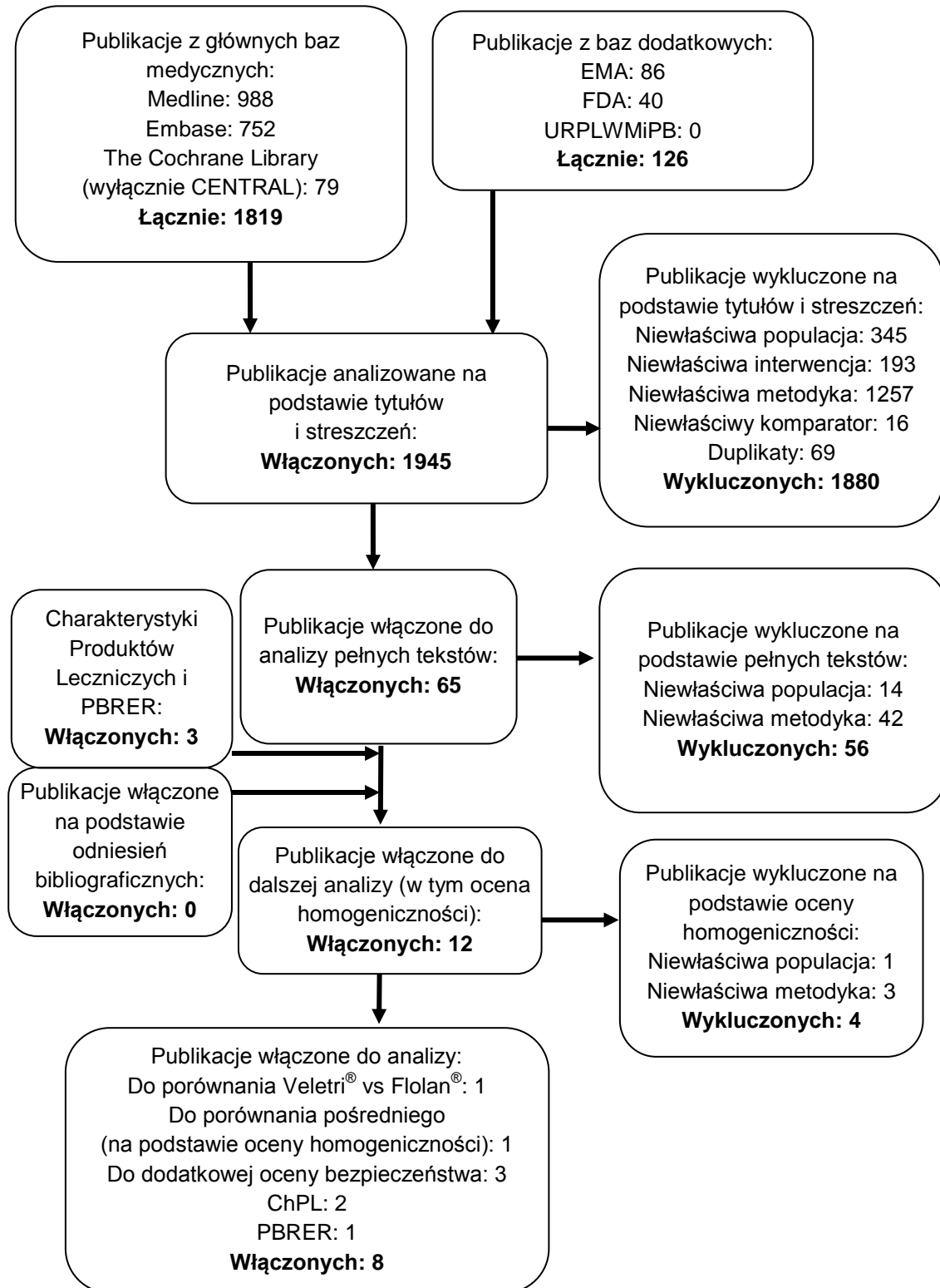
Do analizy włączono także okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka epoprostenolu:

- ⊗ PBRER.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono publikacji opisujących zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.6.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [33]

7.5. III etap przeglądu – badania pierwotne do porównania pośredniego

W II etapie przeglądu odnaleziono 1 badanie porównujące Veletri® vs Flolan®, na podstawie którego wykazano, iż wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie leku Veletri® na podstawie danych dla leku Flolan® jest zasadne i w pełni uprawnione.

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań umożliwiających porównanie pośrednie epoprostenolu z treprostynilem przez wspólną referencję BSC (dla epoprostenolu (Flolan®) vs BSC uwzględniono odnalezione w II etapie badanie *Barst 1996*).

7.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (tętnicze nadciśnienie płucne) oraz interwencji (treprostynil²⁰). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania randomizowane). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje podzielone na kategorie pod względem metodyki (w bazie CENTRAL znajdują się wyłącznie pierwotne badania kliniczne). W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Nie przeszukiwano baz dodatkowych na tym etapie przeglądu systematycznego.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie epoprostenolu z treprostynilem przez wspólną referencję – BSC.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania randomizowane, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

²⁰ na tym etapie przeglądu treprostynil traktowany jest jako interwencja

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.2.

7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** spójna z tą uczestniczącą w badaniach odnalezionych w II etapie przeglądu (dorośli chorzy na tętnicze nadciśnienie płucne (1. kategoria kliniczna), których zaklasyfikowano do III-IV klasy czynnościowej według WHO);
- ⊕ **interwencja:** treprostynil podawany podskórnie lub dożylnie w dawce ustalonej indywidualnie dla każdego chorego (zgodnie z ChPL Remodulin®);
- ⊕ **komparator (wspólna referencja):** spójny z uwzględnionym w badaniach odnalezionych w II etapie przeglądu (BSC);
- ⊕ **punkty końcowe:** spójne z ocenianymi w badaniach odnalezionych w II etapie przeglądu;
- ⊕ **metodyka:** badania randomizowane; publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z badaniami odnalezionymi w II etapie przeglądu;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparator:** niezgodny z badaniami odnalezionymi w II etapie przeglądu;
- ⊕ **punkty końcowe:** niezgodne z badaniami odnalezionymi w II etapie przeglądu;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne; opisy przypadków, badania jednoramienne, także jednoramienne stanowiące przedłużenie badania z grupą kontrolną, badania

eksperymentalne nierandomizowane, badania obserwacyjne; publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.5.3. Badania włączone

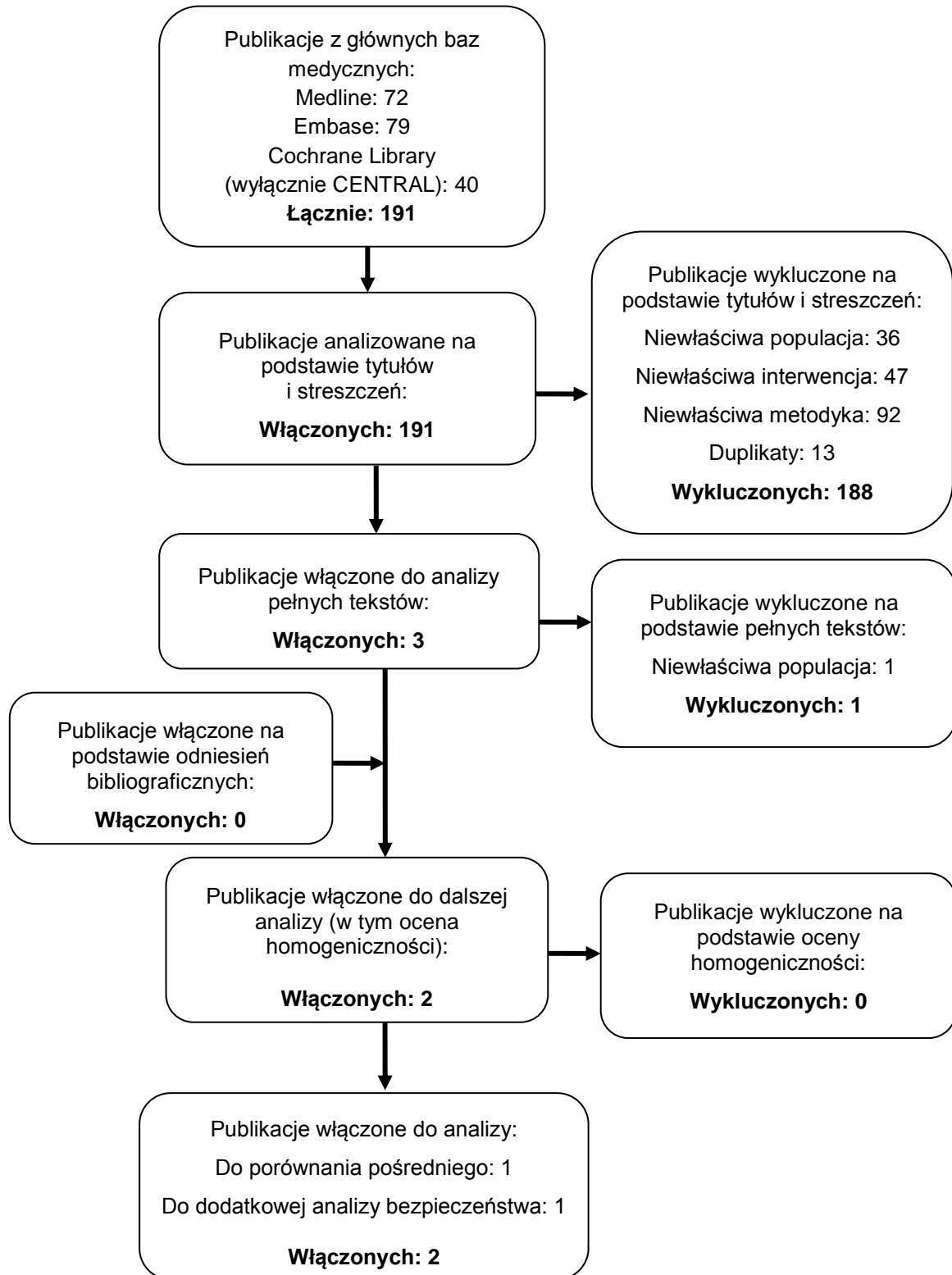
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 191 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów oraz weryfikacji homogeniczności badań ostatecznie do analizy włączono 2 badania eksperymentalne, porównujące TRE+BSC i BSC: *Hiremath 2010* [96] i *Simonneau 2002* [97].

Badanie *Hiremath 2010* (TRE i.v.+ BSC vs BSC) zostało włączone do głównej analizy (porównanie pośrednie z badaniem *Barst 1996*), natomiast badanie *Simonneau 2002* (TRE s.c.+BSC vs BSC) zostało włączone jedynie do dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Wykazano heterogeniczność badań *Simonneau 2002* i *Barst 1996*, jednak ze względu na różnice w profilu bezpieczeństwa TRE i.v. i s.c. zdecydowano o zestawieniu częstości występowania działań/zdarzeń niepożądanych EPR, TRE i.v. i TRE s.c. i przedstawieniu w dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

Poszczególne etapy wyboru publikacji odnalezionych w głównych informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.6.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [33]

7.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne zostaną ocenione pod kątem spełniania kryteriów Cook'a [4]. W załączniku (Tabela 45) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [19]. Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną oraz rejestr oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale* – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych) [46]. W załączniku (Rozdział 11.7) przedstawiono wzory skali (Tabela 46 i Tabela 47).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [13] (Tabela 48).

7.7. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania epoprostenolu oraz treprostynilu porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2013. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie zgonu) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana parametru 6MWT) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*, CI). W analizie przedstawiono również wyniki dla współczynnika częstości (ang. *rate ratio*)²¹ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*)²² w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

²¹ Interpretacja *Rate Ratio* jest zbliżona do RR. Parametru tego używa się dla wyników o charakterze dychotomicznym;

²² Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [48].

W badaniu *Chin 2014* włączonym w celu weryfikacji, czy preparaty Veletri® i Flolan® są identyczne i czy zasadnym jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie leku Veletri® na podstawie porównania leku Flolan® względem treprostynilu, przedstawiono eksploracyjną analizę danych. Nie określono wcześniej, czy w wyniku porównania należy spodziewać się, iż lek Veletri® będzie przeważał nad lekiem Flolan®, będzie nie gorszy lub równoważny. Nie określono także, które z punktów końcowych są oceniane jako pierwszorzędowe, a które dodatkowo. Ze względu na powyższe analiza statystyczna próby przedstawionej w tym badaniu ma charakter jedynie opisowy. Autorzy badania wskazują dodatkowo, iż ze względu na niewielką liczbę chorych uczestniczących w badaniu nie jest zasadne określanie istotności statystycznej różnic między grupami.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 13.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR*	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
<i>Rate Ratio</i>	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR
<i>Peto OR</i>	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

* ang. *relative risk* – ryzyko względne

Źródło: opracowanie własne

7.8. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 11 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, które zostały podane w rozdziale 7.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Tonelli 2013*, *Macchia 2011*, *Janda 2010*, *Macchia 2010*, *Ryerson 2010*, *Steele 2010*, *Chen 2009*, *Benedict 2007*, *Hackman 2006*, *Paramothoyan 2005* (opublikowany w 2009 roku), *Herner 1999*.

Większość z odnalezionych przeglądów spełnia wszystkie kryteria systematyczności Cook'a. W części z opracowań wtórnych nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania. Cele odnalezionych przeglądów systematycznych były różne, ale najczęściej ich zadaniem było uporządkowanie dostępnej literatury naukowej, dotyczącej terapii stosowanych w leczeniu PAH oraz ocena skuteczności tych terapii.

Większość włączonych do analizy przeglądów wskazuje, iż badania nad lekami stosowanymi w przebiegu nadciśnienia płucnego przeprowadzone są głównie w porównaniu do placebo. Podkreśla się jednocześnie konieczność przeprowadzenia badań bezpośrednio porównujących skuteczność głównych terapii. Drugim, głównym czynnikiem ograniczającym wiarygodność badań klinicznych jest zbyt krótki okres obserwacji.

Poniżej przedstawiono charakterystykę najnowszych przeglądów systematycznych, których cel, populacja i stosowana terapia były spójne z niniejszą analizą. Szczegóły dotyczące wszystkich przeglądów znajdują się w załączniku (Rozdział 11.4).

Do przeglądu *Tonelli 2013* włączono 75 badań RCT w tym 3 badania analizowane w niniejszym raporcie (*Barst 1996*, *Hiremath 2010* i *Simonneau 2002*). Celem przeglądu była analiza terapii stosowanych w leczeniu PH. Autorzy wskazali jako główne ograniczenie badań włączonych do przeglądu porównanie terapii stosowanych w PH wyłącznie do PLC.

Przegląd *Macchina 2011* dotyczy oceny leków rozszerzających naczynia krwionośne stosowane w terapii PAH. Do przeglądu włączono 26 badań RCT w tym 2 badania analizowane w niniejszym dokumencie (*Barst 1996* i *Simonneau 2002*). Autorzy do głównych ograniczeń włączonych badań zaliczyli stosowany najczęściej w badaniach krótki okres

obserwacji (krótszy niż 4 m-ce) oraz brak uwzględnienia czasu przeżycia całkowitego jako punktu końcowego.

Celem przeglądu *Ryerson 2010* była głównie ocena wpływu leków stosowanych w terapii PAH na przeżycie. Do przeglądu włączono 24 badania RCT (2 analizowano w niniejszym dokumencie (*Barst 1996* i *Simonneau 2002*)). W przeglądzie *Ryerson 2010* wykazano skuteczność prostanoidów w terapii PAH i podkreślono, że tylko prostacykliny podawane dożylnie mają udowodniony wpływ na czas przeżycia całkowitego, szczególnie u chorych z PAH o ciężkim nasileniu. Dla prostacyklin w podaniu innym niż dożylnie nie wykazano poprawy wyników przeżywalności, aczkolwiek osoby z chorobą o ciężkim nasileniu nie zostały do tej pory odpowiednio zbadane.

Autorzy przeglądów systematycznych głównie podkreślają ograniczenia oraz możliwe rozwiązania tych ograniczeń we włączonych do przeglądu badaniach. W leczeniu chorych z PAH analizowane terapie porównywane są prawie wyłącznie do PLC, brak bezpośrednich porównań może być rozwiązany poprzez zaprojektowanie badań bezpośrednio porównujących skuteczność głównych terapii stosowanych w leczeniu PAH. Autorzy podkreślają również ograniczenie w długości okresu obserwacji czy braku ustalonej zmiany w 6MWT jako wskaźnika skuteczności leczenia. Autorzy przeglądów systematycznych proponują określenie etiologii PAH w celu ustalenia najskuteczniejszego leczenia w danym podtypie PAH jak również uwzględnienie dodatkowych (istotnych klinicznie) punktów końcowych w analizie. Autorzy przeglądów oceniali także skuteczność leczenia chorych z PAH. Wykazano, iż terapie epoprostenolem, analogami prostacyklin, antagonistami receptora endoteliny oraz fosfodiesterazami typu 5 korzystnie wpływają na wydolność wysiłkową, zmniejszenie oporu płucnego oraz ciśnienia w tętnicy płucnej. Natomiast jedynie prostacykliny i.v. mają udowodniony wpływ na czas przeżycia całkowitego, szczególnie u chorych z PAH o ciężkim nasileniu, a epoprostenol przynosi długoterminowe korzyści w stosunku do wydolności wysiłkowej i parametrów hemodynamicznych. Autorzy przeglądów podkreślają, iż wlewy prostacyklin wydają się efektywne w leczeniu PAH o ciężkim nasileniu, natomiast terapie bozantenem i syldenafilem są skuteczne w leczeniu chorych z PAH o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Podawanie epoprostenolu lub bozantenu powinno być rozważone jako leczenie I linii u chorych z IPAH klasy III i prawdopodobnie klasy II NYHA.

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku (Rozdział 11.4).

7.9. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono 6 badań, w tym jedno badanie bezpośrednio porównujące EPR (Veletri®) z EPR (Flolan®), 2 badania umożliwiające pośrednie porównanie epoprostenolu i treprostynilu, 2 badania obserwacyjne (rejestr wieloośrodkowy i badanie retrospektywne, dwuramienne) uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa oraz 1 badanie eksperymentalne dostarczające dane do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

W badaniu *Chin 2014* zastosowano opisowe podejście do testowanej hipotezy badawczej ze względu na eksploracyjny charakter analizy danych. W badaniach umożliwiających pośrednie porównanie EPR i TRE (*Barst 1996, Hiremath, 2010*) podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Podobnie podejście do testowanej hipotezy przyjęto w badaniach *López-Medrano 2012* oraz *Simonneau 2002*, jedynie w przypadku badania *Kitterman 2012* nie wyszczególniono podejścia do testowanej hipotezy.

Wiarygodność publikacji oceniano za pomocą skali Jadad (badania randomizowane) lub NOS (badania obserwacyjne).

Badanie bezpośrednio porównujące epoprostenol Veletri® i Flolan® jest badaniem randomizowanym, niezaślepionym, prospektywnym. W skali Jadad, oceniającej wiarygodność badań, zostało ocenione na 3/5 punktów. Punktację obniżono z powodu braku zaślepienia oraz braku możliwości oceny istotności statystycznej różnic między grupami (ocena jest dostatecznie wysoka by badanie to wykorzystać do wiarygodnej weryfikacji, czy zasadnym jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie leku Veletri® na podstawie wyników dla leku Flolan®). W badaniu tym brali udział dorośli chorzy grupy I PAH wg WHO w III/IV klasie NYHA, wymagający leczenia prostanoidami. Byli oni leczeni przez 28 dni, a następnie obserwowani przez kolejne 30 dni dla oceny profilu bezpieczeństwa. Badanie to włączono w celu weryfikacji, czy produkty Veletri® i Flolan® są identyczne, a tym samym, czy zasadne jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie leku Veletri® na podstawie porównania leku Flolan® względem treprostynilu (wykazano, iż leki Veletri® oraz Flolan® mają identyczne działanie, założenie to zostało więc uznane za w pełni słuszne i pełnoprawne).

Badania *Hiremath 2010, Simonneau 2002* oraz *Barst 1996* są randomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe, a okres obserwacji wynosił 12 tygodni.

Badanie *Barst 1996* zostało ocenione w skali Jadad na 2 spośród 5 punktów (badanie z pojedynczym zaślepieniem, niewystarczający opis zaślepienia, brak opisu utraty chorych z badania). Do badania włączono chorych z IPAH w III/IV klasie NYHA (która utrzymywała się pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego). Grupa badana otrzymywała epoprostenol w skojarzeniu z terapią konwencjonalną, natomiast grupa kontrolna jedynie terapię konwencjonalną.

Badanie *Hiremath 2010* włączone w celu pośredniego porównania epoprostenolu z treprostynilem, zostało ocenione w skali Jadad na 4/5 punktów (brak opisu metody randomizacji). W badaniu udział brali chorzy z IPAH, HPAH lub PAH związanym z kolagenozami, będący w III/IV klasie NYHA (przy przyjmowaniu terapii konwencjonalnej). Grupa badana otrzymywała treprostynil w skojarzeniu z terapią konwencjonalną, natomiast grupa kontrolna wyłącznie terapię konwencjonalną.

Badanie *Simonneau 2002* włączono jedynie do dodatkowej oceny bezpieczeństwa. W skali Jadad zostało ocenione na 4 spośród 5 punktów (brak opisu metody zaślepienia). W badaniu udział brali chorzy z IPAH lub PAH związanym z chorobami tkanki łącznej lub z wrodzonym zespoleniem systemowo-płucnym w II-IV klasie NYHA (przy przyjmowaniu terapii konwencjonalnej). Grupa badana otrzymywała treprostynil w skojarzeniu z terapią konwencjonalną, podczas gdy grupa kontrolna otrzymywała placebo z analogiczną jak w grupie badanej terapią konwencjonalną.

Dodatkowo do niniejszej analizy został włączony wieloośrodkowy rejestr i badanie retrospektywne, dwuramienne, do których włączeni byli chorzy z PAH. W obydwu badaniach przedstawiono porównanie bezpośrednie częstości występowania zakażeń po zastosowaniu epoprostenolu i treprostynilu, które zamieszczono w dodatkowej analizie bezpieczeństwa. Retrospektywne badanie *López-Medrano 2012* zostało ocenione w skali NOS na 7 z 9 punktów (3 punkty za reprezentatywność kohorty narażonej, 2 punkty za porównywalność, 2 punkty za punkt końcowy). Grupa badana otrzymywała epoprostenol, natomiast kontrolna – treprostynil. Rejestr oceniono w skali NOS na 4 z 9 punktów (2 punkty za reprezentatywność kohorty narażonej, brak punktów za porównywalność, 2 punkty za punkt końcowy).

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w załączniku (Rozdział 11.5).

Tabela 14.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Porównanie bezpośrednie EPR (Velettri®) vs EPR (Flolan®)							
<i>Chin 2014</i>	RCT, niezaślepienie, prospektywne, wieloośrodkowe; IIA; eksploracyjna analiza danych	Skala Jadad: 3/5	28 dni leczenia, następnie 30 dni obserwacji dla profilu bezpieczeństwa	Dorośli chorzy grupy I PAH (66,7% IPAH, 3,3% HPAH, 23,3% PAH-CTD, 6,7% PAH-DT) wg WHO w III/IV klasie NYHA	Grupa badana: N=20 Grupa kontrolna: N=10	<p>EPR (Velettri®)</p> <p>Lek podawany chorym za pomocą tunelowego cewnika umieszczanego w żyłę centralnej lub obwodowo za pomocą centralnego cewnika. Początkowa dawka leku wynosiła 2 ng/kg/min., dawkę zwiększano zgodnie z zaleceniami lekarza.</p> <p>Lek podawano w szpitalu przez pierwsze 3 do 9 dni (mediana 4 dni), następnie chory kontynuował leczenie w domu do 28. dnia badania</p>	<p>EPR (Flolan®)</p> <p>Lek podawano i dawkowano w analogiczny sposób jak w przypadku Velettri®</p>
Porównanie pośrednie EPR vs TRE							
<i>Barst 1996</i>	RCT, prospektywne, wieloośrodkowe; IIA, <i>superiority</i>	Skala Jadad: 2/5	12 tygodni	Chorzy z IPAH (100,0%) w III/IV klasie NYHA	Grupa badana: N=41 Grupa kontrolna: N=40	<p>EPR+BSC</p> <p>EPR (Flolan®) podawany za pomocą wlewów ciągłych do żyły szyjnej lub podobojczykowej przy użyciu pompy</p> <p><u>Krótkotrwałe dostosowanie dawki:</u></p> <p>Dawka początkowa wynosiła 2 ng/kg/min., którą zwiększano o 2 ng/kg/min. co 15 minut.</p> <p>Następnie, wlew zredukowano</p>	<p>BSC</p> <p>Doustne leki przeciwzakrzepowe, chorzy prawdopodobnie kontynuowali także leczenie stosowane podczas włączenia do badania: leki rozszerzające naczynia, leki moczopędne, glikozydy nasercowe i tlenoterapia. Terapia konwencjonalna była modyfikowana w oparciu o</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						<p>kolejno o 2 ng/kg/min.</p> <p><u>Długotrwała ciągła infuzja:</u></p> <p>Infuzję rozpoczynano od dawki mniejszej o 4 ng/kg/min. od maksymalnej tolerowanej dawki podczas wlewu krótkotrwałego.</p> <p>Następnie dawki EPR były dostosowywane na podstawie objawów pogorszenia stanu klinicznego lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p>BSC - analogicznie, jak w grupie kontrolnej</p>	ocenę kliniczną chorych
<i>Hiremath 2010</i>	RCT, podwójnie zaślepienie, prospektywne, wieloośrodkowe; IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 4/5	12 tygodni	Chorzy z IPAH i HPAH (95,5%) lub kolagenozami (4,5%) w III/IV klasie NYHA	<p>Grupa badana: N=30</p> <p>Grupa kontrolna: N=14</p>	<p>TRE+BSC</p> <p>Dożylny ciągły wlew TRE (Remodulin®) - 1 mg/ml.</p> <p>Dawka początkowa: 4 ng/kg/min., w pierwszym tygodniu dawkę zwiększono do 8-14 ng/kg/min. Po pierwszym tyg. maksymalna, dopuszczalna dawka leku wynosiła 100 ng/kg/min.).</p> <p>BSC – chorzy prawdopodobnie kontynuowali leczenie stosowane podczas włączenia do badania: leki przeciwzakrzepowe, moczopędne, digoksyna, tlen, leki rozszerzające naczynia, antybiotyki</p>	<p>BSC</p> <p>Chorzy otrzymywali dożylny wlew PLC w objętości analogicznej do grupy badanej, w pierwszym tygodniu dawkę zwiększano do 6-10 ng/kg/min.</p> <p>BSC – analogicznie do grupy badanej</p>
Uwagi							

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						Otwarte (niezamaskowane) podanie TRE było możliwe w sytuacji, gdy stan chorego się pogarszał pomimo wzrostu dawek przydzielonego zamaskowanego leku.	
<i>Simonneau 2002</i>	RCT, podwójnie zaślepienie, prospektywne, wieloosrodkowe; IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 4/5	12 tygodni	Chorzy z IPAH (57,6%) lub PAH-CTD (19,2%) lub PAH związany z wrodzonym zespoleniem systemowo-płucnym (23,2%)	Grupa badana: N=233 Grupa kontrolna: N=236	<p>TRE+BSC</p> <p>TRE (Remodulin®) podawany podskórnym. Dawka początkowa ciągłej infuzji: 1,25 ng/kg/min. Podczas 12 tyg. badania dawkę zwiększano do maksymalnej dawki przy której poprawiały się objawy nadciśnienia płucnego przy jednoczesnym akceptowalnym profilu zdarzeń niepożądanych. Maksymalna dopuszczalna dawka w 12. tyg. wynosiła 22,5 ng/kg/min. Dawka była ustalana na podstawie równoważnego efektu, który można osiągnąć stosując prostacykliny</p> <p>BSC – analogicznie, jak w grupie kontrolnej</p>	<p>PLC+BSC</p> <p>Placebo podawane w analogiczny sposób i analogicznej dawce jak w grupie badanej.</p> <p>BSC mogło zawierać: doustne leki rozszerzające naczynia, doustne leki przeciwzakrzepowe, leki moczopędne i/lub digoksyna</p>
Porównanie bezpośrednie EPR vs TRE – dodatkowa analiza bezpieczeństwa							
<i>REJESTR REVEAL (publikacja Kitterman 2012)</i>	Rejestr wieloosrodkowy; IVC	Skala NOS: 4/9	Co najmniej 5 lat (dla wszystkich chorych włączonych do rejestru)	Chorzy z IPAH (51,0%), HPAH (4,4%), PAH-DT (5,3%), PAH w przebiegu innych chorób (38,8%), choroba żylna-okluzyjna płuc (0,2%)	N=1146 (chorzy leczeni prostanoidami i.v.; ogólnie do rejestru włączono 3518 chorych)	<p>EPR</p> <p>Chorzy przyjmowali dożylnie EPR (Flolan® lub Veletri®)</p>	<p>TRE</p> <p>chorzy przyjmowali dożylnie TRE (Remodulin®)</p>
						Uwagi	
						Część chorych przyjmowała badane leki jeszcze przed rozpoczęciem badania	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>López-Medrano 2012</i>	Retrospektywne, kohortowe, jednośrodkowe; IIID; <i>superiority</i>	Skala NOS: 7/9	Mediana okresu leczenia wyniosła 950 dni w grupie EPR oraz 283 dni, w grupie TRE	Chorzy z PAH	Grupa badana: N=45 Grupa kontrolna: N=10	EPR podawany w ciągłym wlewie dożylnym	TRE podawany w ciągłym wlewie dożylnym (2 osoby jednocześnie przyjmowały także EPR)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań włączonych do analizy

7.9.1. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, dla których możliwa była ocena różnic między analizowanymi grupami oraz na podstawie których możliwe było wykonanie porównania pośredniego EPR vs TRE, tj.:

- ⊗ punkty końcowe uwzględnione w porównaniu EPR (Veletri®) i EPR (Flolan®) – zmiana po 28 dniach badania w stosunku do wartości początkowych na podstawie badania *Chin 2014*:
 - ⊗ częstość występowania zgonów;
 - ⊗ ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA;
 - ⊗ 6MWT;
 - ⊗ parametry hemodynamiczne:
 - ⊗ ocena saturacji krwi w żyłę głównej górnej (ScVO₂ - ang. *central venous oxygen saturation*);
 - ⊗ ocena ogólnoustrojowego ciśnienia skurczowego (SBP - ang. *systolic blood pressure*);
 - ⊗ ocena ogólnoustrojowego ciśnienia rozkurczowego (DBP - ang. *diastolic blood pressure*);
 - ⊗ ocena tętna;
 - ⊗ ocena masy ciała;
 - ⊗ stężenie metabolitów EPR w osoczu;
 - ⊗ profil bezpieczeństwa;
- ⊗ punkty końcowe uwzględnione w porównaniu pośrednim EPR i TRE – oceniane po 12 tygodniach na podstawie badań *Barst 1996* i *Hiremath 2010*:
 - ⊗ częstość występowania zgonów;
 - ⊗ ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA;
 - ⊗ 6MWT;
- ⊗ dodatkowa analiza bezpieczeństwa:
 - ⊗ zestawienie zdarzeń/działań niepożądanych z badań *Barst 1996*, *Hiremath 2010* i *Simonneau 2002*;
 - ⊗ na podstawie badania *López-Medrano 2012* i rejestru *REVEAL* (publikacja *Kitterman 2012*) – zakażenia krwi.

Pozostałe punkty końcowe oceniane we włączonych do niniejszej analizy badaniach nie zostały uwzględnione w analizie. Punkty te zostały wymienione wraz z uzasadnieniem w załączniku (Rozdział 11.5).

W poniższej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenionych w niniejszej analizie.

Tabela 15.
Definicje, interpretacje oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy

Badanie	Punkt końcowy wraz z definicją	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Porównanie bezpośrednie EPR (Veletri®) vs EPR (Flolan®)			
Zgony			
<i>Chin 2014</i>	Częstość występowania zgonów.	Wzrostem liczby zgonów, świadczy o nieskuteczności leku.	Zgony są istotnym klinicznie punktem końcowym.
Stan sprawności wg klasyfikacji NYHA			
<i>Chin 2014</i>	<p>Czynnościowa klasyfikacja PH wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego uwzględniająca zaawansowanie objawów i aktywność fizyczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ klasa I – bez ograniczenia aktywności fizycznej; zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernego uczucia duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego ⊕ klasa II – niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej, bez dolegliwości w spoczynku, natomiast zwykła aktywność fizyczna wywołuje (nieproporcjonalne) uczucie duszności lub zmęczenia, bóle w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy ⊕ klasa III – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej; bez dolegliwości w spoczynku, natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje uczucie duszności, zmęczenia, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy ⊕ klasa IV – niemożność wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia dyskomfortu; objawy niewydolności prawej komory serca, duszność i/lub uczucie zmęczenia w spoczynku, po podjęciu jakiejkolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu wzrasta [10]. 	Wzrost klasy (od I do IV) odwrotnie proporcjonalny do stanu sprawności chorego.	Stan sprawności wg klasyfikacji NYHA jest istotnym klinicznie punktem końcowym. Nie odnaleziono informacji odnośnie tego, jaką zmianę uznaje się za istotną klinicznie u chorych z PAH. Znalaziono jednak publikacje, sugerujące, że u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, osób z przewlekłą schyłkową obturacyjną chorobą płuc o ciężkim nasileniu oraz chorych z przezcewnikowo wymienioną zastawką aortalną za istotną klinicznie uznaje się zmianę o co najmniej 1 stopień [8, 26, 28, 29].
6MWT			
<i>Chin 2014</i>	6MWT polega na zmierzeniu dystansu, który chory jest w stanie	Im dłuższy dystans pokonany	6MWT w analizowanym problemie zdrowotnym

Badanie	Punkt końcowy wraz z definicją	Kierunek zmian	Istotność kliniczna	
	pokonać w ciągu 6 minut [16].	przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie.	nie jest istotnym klinicznie punktem końcowym. Za istotną klinicznie zmianę dla chorych z PAH uznaje się około 33 m [25]. Zmiana w 6MWT posiada wiele wad związanych z brakiem możliwości porównania jej z pogorszeniem stanu zdrowia, co jest dużym ograniczeniem jego stosowania jako punktu końcowego w badaniu klinicznym [40].	
Parametry hemodynamiczne				
ScVO2				
<i>Chin 2014</i>	ScVO2 mierzy się poprzez umieszczenie cewnika w świetle żyły głównej górnej. Wynik pomiaru odzwierciedla równowagę między tlenem dostarczonym a tlenem zużytym [12] Saturacja krwi w żyłę głównej górnej jest mniej więcej o ok. 2-5% wyższa niż w tętnicy płucnej, natomiast norma dla saturacji krwi w tętnicy płucnej u zdrowych osób w stanie spoczynku wynosi min. 75% [3,15]. Można więc szacować, że saturacja krwi w żyłę głównej górnej docelowo powinna wynosić min. 77-79%.	Im saturacja krwi w żyłę głównej górnej wyższa bliższa zakresu normy, tym skuteczniejsze leczenie.	Zmiana ScVO2 w analizowanym problemie zdrowotnym najprawdopodobniej wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe, nie odnaleziono jednak danych potwierdzających to założenie. Nie odnaleziono informacji dotyczących tego, jaka minimalna zmiana jest niezbędna by wpłynąć na istotny klinicznie punkt końcowy w rozpatrywanej populacji.	
	Ogólnoustrojowe SBP			
	Ogólnoustrojowe ciśnienie skurczowe Klasyfikacja ciśnienia skurczowego u dorosłych: prawidłowe (120-129 mm Hg, optymalne <120 mm Hg), wysokie prawidłowe (130-139 mm Hg), nadciśnienie (powyżej 139 mm Hg) [41].	Im ciśnienie skurczowe bliższe zakresu normy, tym skuteczniejsze leczenie.	Zmiana ogólnoustrojowego SBP w analizowanym problemie zdrowotnym najprawdopodobniej wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe, nie odnaleziono jednak danych potwierdzających to założenie. Nie odnaleziono informacji dotyczących tego, jaka minimalna zmiana jest niezbędna by wpłynąć na istotny klinicznie punkt końcowy w rozpatrywanej populacji.	
Ogólnoustrojowe DBP				
Ogólnoustrojowe ciśnienie rozkurczowe Klasyfikacja ciśnienia rozkurczowego u dorosłych: prawidłowe (80-84 mm Hg, optymalne < 80 mm Hg), wysokie prawidłowe (85-89 mm Hg), nadciśnienie	Im ciśnienie rozkurczowe bliższe zakresu normy, tym skuteczniejsze leczenie.	Zmiana ogólnoustrojowego DBP w analizowanym problemie zdrowotnym najprawdopodobniej wpływa na istotne		

Badanie	Punkt końcowy wraz z definicją	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	(powyżej 89 mm Hg) [41].		klinicznie punkty końcowe, nie odnaleziono jednak danych potwierdzających to założenie. Nie odnaleziono informacji dotyczących tego, jaka minimalna zmiana jest niezbędna by wpłynąć na istotny klinicznie punkt końcowy w rozpatrywanej populacji.
Zmiana tętna			
	Cykliczne rozciąganie i kurczenie się ścian naczyń krwionośnych spowodowane przepływem krwi (w rytmie akcji serca); jest najczęściej badane na tętnicy promieniowej, szyjnej lub udowej. U zdrowych dorosłych wartość tętna waha się w granicach 60-80 uderzeń/minutę [42].	Im tętno bliższe wartościom 60-80 uderzeń na minutę, tym skuteczniejsze leczenie.	Zmiana tętna w analizowanym problemie zdrowotnym najprawdopodobniej wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe, nie odnaleziono jednak danych potwierdzających to założenie. Odnaleziono jednak dane, sugerujące, że istotną klinicznie zmianą tętna jest zmiana wyniku o co najmniej 20 uderzeń na minutę [2].
Ocena masy ciała			
<i>Chin 2014</i>	Ocena zmiany średniej masy ciała w trakcie trwania badania.	Masa ciała jest w normie, jeżeli wskaźnik BMI* znajduje się w zakresie od 18,5 do 24,9 kg/m ² (wskaźnik poniżej 18,5 świadczy o niedowadze, natomiast powyżej 24,9 o nadmiernej masie ciała) [20]. Nagły wzrost masy ciała może świadczyć o obrzękach u chorych na tętnicze nadciśnienie płucne [21].	Zmiana masy ciała w analizowanym problemie zdrowotnym najprawdopodobniej wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe, nie odnaleziono jednak danych potwierdzających to założenie. Nie odnaleziono informacji dotyczących tego, jaka minimalna zmiana jest niezbędna by wpłynąć na istotny klinicznie punkt końcowy w rozpatrywanej populacji.
Metabolity EPR w osoczu			
<i>Chin 2014</i>	Stężenie metabolitów EPR w osoczu: 6-ketoprostacyklina F1α i 6,15-diketo-13,14-dihydroprostacyklina F1α.	Wzrost stężenia metabolitów EPR w osoczu jest wprost proporcjonalne do zmniejszenia się skuteczności leku.	Metabolity EPR w osoczu prawdopodobnie nie są istotnym klinicznie punktem końcowym, nie odnaleziono jednak danych potwierdzających to założenie. 6-ketoprostacyklina F1α jest silniej związany z hemodynamiką (farmakokinetyka i

Badanie	Punkt końcowy wraz z definicją	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			farmakodynamika) epoprostenolu niż 6,15-diketo-13,14-dihydroprostacyklina F1α. Farmakodynamiczny oraz farmakokinetyczny profil wskazyją na linearnie zwiększanie stężenia 6-ketoprostacyklina F1α wraz ze wzrostem wskaźnika sercowego. W związku z powyższym wskazuje się na zasadność pomiaru stężenia 6-ketoprostacyklina F1α jako drugorzędowego punktu końcowego [30].
Profil bezpieczeństwa			
Chin 2014	<p>Według Cochrane Handbook [17] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); 	Wzrost częstości zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Zdarzenia/działania niepożądane są istotne klinicznie.

Badanie	Punkt końcowy wraz z definicją	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne. Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) nie był wyszczególniony w odnalezionych publikacjach.</p>		
Porównanie pośrednie EPR vs TRE			
Zgony			
<i>Hiremath 2010</i>	Częstość występowania zgonów.	Kierunek zmian został podany powyżej.	Istotność kliniczna opisana powyżej.
<i>Barst 1996</i>			
Stan sprawności wg klasyfikacji NYHA			
<i>Hiremath 2010</i> <i>Barst 1996</i>	Definicja została podana powyżej.	Kierunek zmian został podany powyżej.	Istotność kliniczna opisana powyżej.
6MWT			
<i>Hiremath 2010</i> <i>Barst 1996</i>	<p>Definicja 6MWT została podana powyżej.</p> <p><u>Dodatkowo:</u> <u>Hiremath 2010</u></p> <p>Wynik 6MWT mógł być wykorzystany w porówniu pośrednim za pomocą nieparametrycznej analizy ANCOVA w ramach testu Chochran-Mantel-Haenszel. W analizie, dla chorych, u których nastąpił zgon lub brak zdolności do poruszania się, uwzględniany był otrzymywali wynik ostatniego pomiaru.</p> <p><u>Barst 1996**</u></p> <p>Wynik 6MWT, który mógł być wykorzystany w porównaniu pośrednim podano dla parametrycznej analizy wariancji. W tej analizie, dla chorych, u których nastąpił zgon lub u których wykonano transplantację płuc przed 12. tygodniem, uwzględniany był wynik ostatniego pomiaru.</p>	Kierunek zmian został podany powyżej.	Istotność kliniczna opisana powyżej.
Dodatkowa analiza bezpieczeństwa			
<i>Hiremath 2010</i> <i>Barst 1996</i> <i>Simonneau</i>	Definicja została podana powyżej.	Kierunek zmian został podany powyżej.	Istotność kliniczna opisana powyżej.

Badanie	Punkt końcowy wraz z definicją	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
2002			
<i>Kitterman 2012, López-Medrano 2012</i>	W badaniu <i>Kitterman 2012</i> i <i>López-Medrano 2012</i> oceniano częstość zakażeń krwi (iloraz liczby zdarzeń przez 1000 dni definiowanych jako suma dni terapii).	Kierunek zmian został podany powyżej.	Istotność kliniczna opisana powyżej.

*wskaznik masy ciała (ang. *Body Mass Index*);

**test przeprowadzano w korytarzu na dystansie 33 m. Zadaniem chorego było pokonanie możliwie jak najdłuższego dystansu w określonym czasie. W grupie osób nie wymagającej zachęcenia chorego do wykonania zadania, osoba przeprowadzająca test siedziała na krześle przy linii końcowej wyznaczonego dystansu unikając kontaktu wzrokowego i werbalnego z chorym. Badacz komendą „stop” finalizował test po upływie 6 min., po czym mierzono odległość przebytą przez chorego.

W grupie chorych wymagających zachęcenia badacz w 30 sek. odstępach czasu kierował ku choremu takie zwroty jak: „dobrze ci idzie”, czy „dobra praca, kontynuuj”. Badacz komendą „stop” finalizował test po upływie 6 min., po czym mierzono odległość przebytą przez chorego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań włączonych do analizy oraz na podstawie [2, 3, 8, 10, 12, 15, 16, 17, 20, 21, 23, 26, 28, 29, 30, 40, 41, 42]

7.9.2. Ocena homogeniczności

W wyniku wieloetapowego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 publikacji badań RCT, w których przedstawione było porównanie EPR+BSC względem BSC oraz 2 publikacje badań RCT przedstawiających wyniki porównania TRE+BSC względem BSC. Do oceny homogeniczności włączono więc 7 publikacji, w tym: 3 badania porównujące epoprostenol i terapię konwencjonalną (*Badesch 2000*, *Barst 1996* (w tym publikacje do badania *Barst 1996: Langleben 1999* i *Hinderliter 1997*) oraz badanie *Rubin 1990*) oraz 2 badania konfrontujące treprostynil i terapię konwencjonalną (*Hiremath 2010* i *Simonneau 2002*).

Podczas weryfikacji badań do porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa epoprostenolu i treprostynilu, uwzględniano homogeniczność populacji, komparatora, punktów końcowych (w tym okres ich raportowania) i metodyki.

We wszystkich odnalezionych publikacjach okres, w którym raportowano punkty końcowe wynosił 12 tygodni, z wyjątkiem badania *Rubin 1990*, w którym okres obserwacji wynosił 8 tygodni. W badaniach nie przedstawiono wyników po krótszym okresie obserwacji, w związku z czym zestawienie punktów końcowych nie było możliwe, badanie *Rubin 1990* zostało więc w pierwszej kolejności wykluczone z analizy.

Następnie, pozostałe badania poddano analizie homogeniczności populacji: w badaniu *Badesch 2000* u wszystkich chorych zdiagnozowano PAH związane z chorobą tkanki łącznej (sklerodermią), w badaniu *Barst 1996* u wszystkich chorych występowało IPAH, w badaniu *Hiremath 2010* 95% chorych było z PAH idiopatycznym lub dziedzicznym, z kolei w badaniu *Simonneau 2002* u 58% chorych zdiagnozowano IPAH, u <25% stwierdzono wrodzone zespolenie systemowo-płucne, a u <20% PAH związane z chorobami tkanki łącznej. Najbardziej spójna populacja widoczna jest w badaniach *Barst 1996* oraz *Hiremath 2010*, pomimo, iż w badaniu *Simonneau 2002* ponad połowa populacji chorych była spójna z badaniem *Barst 1996*. Podczas analizy klasyfikacji NYHA oraz czasu jaki upłynął od diagnozy choroby potwierdzono słuszność wyboru badań do porównania pośredniego: *Barst 1996* i *Hiremath 2010*. W badaniach *Barst 1996* oraz *Hiremath 2010* wszyscy chorzy byli w III lub IV klasie czynnościowej NYHA natomiast w badaniu *Simonneau 2002* >10% chorych było w II klasie wg NYHA. Ponadto, w badaniu *Barst 1996* zakwalifikowano chorych po około 29 miesiącach od diagnozy, w badaniu *Hiremath 2010* po około 20 miesiącach, natomiast w badaniu *Simonneau 2002* po około 46 miesiącach od diagnozy.

W publikacjach *Langleben 1999* i *Hinderliter 1997* do badania *Barst 1996* nie zidentyfikowano dodatkowych punktów końcowych (ponad te, które analizowano w głównej publikacji badania), na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie porównania pośredniego. W związku z powyższym, publikacje te wykluczono z analizy.

Ostatecznie do podstawowej analizy włączono 2 badania: *Barst 1996* oraz *Hiremath 2010*. Badanie *Simonneau 2002* włączono jedynie do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Pozostałe publikacje wykluczono na poziomie oceny homogeniczności z następujących powodów:

- ⊗ *Badesch 2000* – populacja niehomogeniczna z podaną w pozostałych badaniach: PAH wtórne do skleroderмии;
- ⊗ *Langleben 1999* i *Hinderliter 1997* – dodatkowe publikacje do badania *Barst 1996*, które nie wniosłyby dodatkowych punktów końcowych, dla których możliwe byłoby wykonanie porównania pośredniego z treprostynilem;
- ⊗ *Rubin 1990* – okres obserwacji niespójny z podanym w badaniu *Barst 1996*.

Poniżej przedstawiono szczegółową analizę homogeniczności badań zakwalifikowanych do porównania pośredniego.

Homogeniczność badań *Barst 1996* i *Hiremath 2010* oceniono jako średnią. Pomimo, iż w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Remodulin®* wyszczególniono, że w pierwszej kolejności należy zastosować treprostynil w postaci podskórnej, zdecydowano o przedstawieniu porównania pośredniego EPR względem TRE w postaci dożylniej, ponieważ nie wykazano homogeniczności badania *Simonneau 2002* (TRE s.c.+ BSC vs BSC) z którymkolwiek z badań odnalezionych w II etapie przeglądu. Badanie *Hiremath 2010* zostało włączone do analizy, mimo tego, że chorzy po 12 tygodniach terapii osiągnęli średnio dawkę TRE i.v. 72 ng/kg/min., natomiast na podstawie planu szybkości zwiększania dawki przedstawionego w ChPL Remodulin® można wnioskować, iż po 12. tygodniach średnia dawka TRE i.v. powinna wynosić ok. 25 ng/kg/min. Średnia dawka treprostynilu pod koniec badania była jednak znacznie niższa od maksymalnej dopuszczalnej dawki, podanej w ChPL Remodulin® (125 ng/kg/min.).

Wykazano wysoką homogeniczność punktów końcowych zakwalifikowanych do porównania pośredniego: częstość występowania zgonów, częstość występowania zmiany (poprawa lub

pogorszenie) lub braku zmiany stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA oraz 6MWT. Wykazano bardzo niską homogeniczność danych przedstawiających profil bezpieczeństwa obydwu terapii, zdecydowano jednak o jakościowym zestawieniu tych danych (wraz z danymi z badania *Simonneau 2002*) ze względu na bardzo ograniczone dane umożliwiające porównanie profili bezpieczeństwa EPR i TRE.

Odstąpiono od porównania pośredniego EPR i TRE pod względem czasu przeżycia całkowitego oraz oceny jakości życia ze względu na brak wystarczających danych umożliwiających przeprowadzenie takiego porównania.

Badanie *Simonneau 2002* zostało włączone jedynie do dodatkowej analizy bezpieczeństwa, ponieważ nie wykazano homogeniczności tego badania z którymkolwiek z badań włączonych w II etapie przeglądu, jednak przedstawiono w nim profil bezpieczeństwa treprostynilu s.c., który znacznie różni się od profilu bezpieczeństwa treprostynilu i.v.

Szczegółowa ocena homogeniczności tych badań została przedstawiona w poniższej tabeli (Tabela 16). Natomiast szczegółowa ocena homogeniczności grup kontrolnych została przedstawiona w kolejnej tabeli (Tabela 17).

Tabela 16.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Barst 1996* oraz *Hiremath 2010*

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne	
		<i>Barst 1996</i>		<i>Hiremath 2010</i>						
		Grupa badana (EPR+BSC)	Grupa kontrolna (BSC)	Grupa badana (TRE+BSC)	Grupa kontrolna (BSC)					
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	41	40	30	14	n/d	n/d	n/d	n/d	
	Mężczyźni, n (%)	10 (24,4)	12 (30,0)	11 (36,7)	6 (42,9)	-0,12 (-0,34; 0,09)	-0,13 (-0,42; 0,17)	TAK	TAK	
	Wiek, średnia [lata]	40,0 (SD=19,21)	40,0 (SD=12,65)	30,0 (zakres=16; 66)	36,0 (zakres=20; 65)	10,00 (n/d)	4,00 (n/d)	TAK	TAK	
	Czas od diagnozy choroby, średnia [lata]	2,67 (SD=4,29)	2,08 (SD=3,16)	1,9 (zakres=0; 10,3)	1,5 (zakres=0; 9)	0,77 (n/d)	0,58 (n/d)	TAK	TAK	
	Etiologia, n (%)	IPAH/HPAH	41 (100,0)**	40 (100,0)**	29 (96,7)***	13 (92,9)***	0,03 (-0,05; 0,12)	0,07 (-0,08; 0,23)	TAK	TAK
		Kolagenowa choroba naczyń	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	1 (7,1)	-0,03 (-0,12; 0,05)	-0,07 (-0,23; 0,08)	TAK	TAK
	Klasa NYHA*, n (%)	III	31 (75,6)	29 (72,5)	29 (96,7)	13 (92,9)	-0,21 (-0,36; -0,06)	-0,20 (-0,40; -0,01)	NIE	NIE
		IV	10 (24,4)	11 (27,5)	1 (3,3)	1 (7,1)	0,21 (0,06; 0,36)	0,20 (0,01; 0,40)	NIE	NIE
	Ciśnienie w tętnicy płucnej, średnia (SD) [mm Hg]		61,0 (12,81)	59,0 (12,65)	64,0 (3,0)	66,0 (6,0)	-3,00 (-7,07; 1,07)	-7,00 (-12,02; -1,98)	TAK	NIE
	Wskaźnik sercowy, średnia (SD) [litry/min./m ²]		2,0 (0,64)	2,1 (1,26)	2,7 (0,3)	2,6 (0,5)	-0,70 (-0,92; -0,48)	-0,50 (-0,97; -0,03)	NIE	NIE
Ciśnienie w prawym przedsionku, średnia (SD) [mm Hg]		13 (6,40)	12 (6,32)	10,0 (1,0)	14,0 (3,0)	3,00 (1,01; 4,99)	-2,00 (-4,51; 0,51)	NIE	TAK	

Cecha	Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
	<i>Barst 1996</i>		<i>Hiremath 2010</i>					
	Grupa badana (EPR+BSC)	Grupa kontrolna (BSC)	Grupa badana (TRE+BSC)	Grupa kontrolna (BSC)				
Ciśnienie zaklinowania, średnia (SD) [mm Hg]	10 (6,40)	10 (6,32)	11,0 (0,5)	11,0 (1,0)	-1,00 (-2,97; 0,97)	-1,00 (-3,03; 1,03)	TAK	TAK

Cecha	Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
	Barst 1996		Hiremath 2010					
	Grupa badana (EPR+BSC)	Grupa kontrolna (BSC)	Grupa badana (TRE+BSC)	Grupa kontrolna (BSC)				
Interwencja i komparator	<p>EPR podawany za pomocą ciągłego wlewu dożylnego przy użyciu pompy</p> <p><u>Krótkotrwałe dostosowanie dawki:</u> dawka początkowa: 2 ng/kg/min. , którą zwiększano o 2 ng/kg/min. co 15 min. Następnie wlew redukowano kolejno o 2 ng/kg/min.</p> <p><u>Długotrwała ciągła infuzja:</u> Infuzję rozpoczynano od dawki mniejszej o 4 ng/kg/min. od maksymalnej tolerowanej dawki podczas wlewu krótkotrwałego.</p> <p>BSC analogicznie do grupy kontrolnej</p>	<p>BSC - doustne leki przeciwzakrzepowe (wszyscy chorzy oprócz 1 osoby), chorzy prawdopodobnie kontynuowali także leczenie stosowane podczas włączenia do badania: leki rozszerzające naczynia, leki moczopędne, glikozydy nasercowe i tlenoterapia. Terapia konwencjonalna była modyfikowana w oparciu o ocenę kliniczną chorych</p>	<p>TRE – podawany za pomocą ciągłego wlewu dożylnego (1 mg/ml). Dawka początkowa: 4 ng/kg/min., w pierwszym tygodniu dawkę zwiększono do 8-14 ng/kg/min. Po pierwszym tyg. maksymalna, dopuszczalna dawka leku wynosiła 100 ng/kg/min.). Średnia dawka pod koniec badania wynosiła 72 (SE=4) ng/kg/min.</p> <p>BSC – analogicznie do grupy kontrolnej</p>	<p>BSC – chorzy prawdopodobnie kontynuowali leczenie stosowane podczas włączenia do badania: leki przeciwzakrzepowe, moczopędne, digoksyna, tlen, leki rozszerzające naczynia, antybiotyki</p> <p>Chorzy otrzymywali dożylny wlew placebo w objętości analogicznej do grupy badanej, w pierwszym tygodniu dawkę zwiększano do 6-10 ng/kg/min. Średnia dawka pod koniec badania wynosiła 80 (SE=4) ng/kg/min.</p>	n/d	n/d	n/d	Wysoka

Cecha	Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homogene- niczność Grupy badane	Homogene- niczność Grupy kontrolne
	Barst 1996		Hiremath 2010					
	Grupa badana (EPR+BSC)	Grupa kontrolna (BSC)	Grupa badana (TRE+BSC)	Grupa kontrolna (BSC)				
			Otwarte (niezamaskowane) podanie treprostynilu było możliwe w sytuacji, gdy stan chorego się pogarszał pomimo wzrostu dawek przydzielonego zamaskowanego leku					
Wspólne punkty końcowe	Częstość występowania zgonów po 12 tygodniach, brak różnic w definicjach				n/d	n/d	Wysoka	
	Częstość występowania zmiany (poprawa lub pogorszenie) lub braku zmiany stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA po 12 tygodniach, brak różnic w definicjach				n/d	n/d	Wysoka	
	6MWT – dystans pokonany w czasie 6 minut po 12 tygodniach, brak różnic w definicjach				n/d	n/d	Wysoka	
	Profil bezpieczeństwa po 12 tygodniach, w badaniu <i>Barst 1996</i> przedstawiono działania niepożądane występujące tylko w jednej z grup (EPR), natomiast w badaniu <i>Hiremath 2010</i> przedstawiono zdarzenia niepożądane				n/d	n/d	Bardzo niska	
	Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza <i>Dyspnoea Fatigue Index</i> po 12 tygodniach, w badaniu <i>Barst 1996</i> przedstawiono zmiany względem wartości początkowych w postaci median bez miar rozrzutu oraz estymowane różnice median między grupami wraz z 95% CI, natomiast w badaniu <i>Hiremath 2010</i> przedstawiono zmiany względem wartości początkowych w postaci średnich wraz z błędem standardowym oraz średnie różnice między grupami (poprawione o wynik PLC) w postaci średnich i błędów standardowych				n/d	n/d	n/d (odstępiono od porównania)	
	Czas przeżycia całkowitego, dane estymowane, w publikacjach przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera oraz podano p-wartości				n/d	n/d	n/d (odstępiono od porównania)	

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
		Barst 1996		Hiremath 2010					
		Grupa badana (EPR+BSC)	Grupa kontrolna (BSC)	Grupa badana (TRE+BSC)	Grupa kontrolna (BSC)				
Metodyka badania	Randomizacja	Tak, randomizacja generowana komputerowo, stratyfikacja wg klasyfikacji NYHA, ośrodka badawczego i wyjściowego zużycia leków rozszerzających naczynia		Tak, randomizacja 2:1, brak opisu randomizacji		n/d	n/d	Średnia	
	Zaślepienie	Tak, pojedyncze		Tak, podwójne		n/d	n/d	Średnia	
	Ocena w skali Jadad	2/5		4/5		n/d	n/d	Średnia	

*ang. *New York Heart Association*;

**tylko IPAH;

***IPAH i HPAH;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 17.

Ocena homogeniczności grup kontrolnych dla poszczególnych punktów końcowych badań *Barst 1996* oraz *Hiremath 2010*

Punkt końcowy	Badanie <i>Barst 1996</i>		Badanie <i>Hiremath 2010</i>		RD/MD (95% CI)	Homogeniczność
	BSC		BSC			
	n (%) / Średnia (SD)	N	n (%) / Średnia (SD)	N		
Wartości początkowe						
6MWT [m]	Średnia (SD)=272 (145,46)*	40	Średnia (SD)=231,4 (73,71)*	14	MD=40,60 (-18,75; 99,95)	TAK
Wartości końcowe						
6MWT [m]	Średnia (SD)=257,0 (151,79)*	40	Średnia (SD)= 205,49** (153,41)*	14	MD=51,51 (-41,60; 144,62)	TAK

Punkt końcowy	Badanie Barst 1996		Badanie Hiremath 2010		RD/MD (95% CI)	Homogeniczność
	BSC		BSC			
	n (%) / Średnia (SD)	N	n (%) / Średnia (SD)	N		
Po 12 tygodniach						
Zgony	n (%)=8 (20,0)	40	n (%)=5 (35,7) ^{***}	14	RD=-0,16 (-0,44; 0,12)	TAK
<u>Poprawa</u> stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA	n (%)=1 (3,2)	31	n (%)=2 (25,0)	8	RD=-0,22 (-0,52; 0,09)	TAK
<u>Brak zmian</u> w stanie sprawności wg klasyfikacji NYHA	n (%)=27 (87,1)	31	n (%)=5 [#] (62,5)	8	RD=0,25 (-0,11; 0,60)	TAK
<u>Pogorszenie</u> stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA	n (%)=3 (9,7)	31	n (%)=1 (12,5)	8	RD=-0,03 (-0,28; 0,22)	TAK

*przeliczone z SE;

**dane odczytane z wykresu;

***2 zgony były związane z progresją PAH, 2 kolejne związane były z posocznicą, 1 chory zmarł z nieznaną przyczyną;

w publikacji podano dane jedynie dla poprawy i pogorszenia, przyjęto, iż u pozostałych chorych nie nastąpiła zmiana.

Źródło: opracowanie własne

7.10. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa Veletri[®] vs Flolan[®]

Nie odnaleziono badań randomizowanych umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie epoprostenolu (Veletri[®]) względem treprostynilu. Odnaleziono natomiast badania RCT porównujące epoprostenol (Flolan[®]) względem BSC oraz badanie RCT porównujące produkty lecznicze Veletri[®] i Flolan[®].

W niniejszym rozdziale porównano więc skuteczność i bezpieczeństwo Veletri[®] względem Flolan[®], w celu weryfikacji, czy są one identyczne i czy zasadnym jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie produktu leczniczego Veletri[®] na podstawie porównania produktu leczniczego Flolan[®] względem treprostynilu.

7.10.1. Ocena skuteczności

W badaniu *Chin 2014* przedstawiono eksploracyjną analizę danych, nie określono więc wcześniej, czy w wyniku porównania należy spodziewać się, iż lek Veletri[®] będzie przeważał nad lekiem Flolan[®], będzie nie gorszy lub równoważny. Nie określono także, które z punktów końcowych są pierwszorzędowe. Ze względu na powyższe analiza statystyczna próby przedstawionej w tym badaniu ma charakter jedynie opisowy. Autorzy badania wskazują dodatkowo, iż ze względu na niewielką liczbę chorych uczestniczących w badaniu nie jest zasadne określanie istotności statystycznej różnic między grupami.

W niniejszej analizie także odstąpiono od określania istotności statystycznej różnic między grupami, a różnice przedstawiono opisowo.

Skuteczność leków Veletri[®] i Flolan[®] jest identyczna. Niewielkie różnice pomiędzy nimi mogą wynikać z małej liczebności badanej próby, krótkiego okresu trwania badania oraz rozbieżności w wartościach poszczególnych parametrów na początku badania. Poniżej przedstawiono szczegółowy opis skuteczności.

W badaniu *Chin 2014* zaobserwowano 3 zgony – wszystkie w grupie chorych otrzymujących Veletri[®]. Zgony te nie były związane ze stosowanym leczeniem, jednak 1 ze zgonów mógł być związany z pompą infuzyjną. Częstość występowania zgonów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18
Częstość występowania zgonów w czasie 28 dni leczenia i 30 dni obserwacji po zakończeniu leczenia na podstawie badania *Chin 2014*

Okres obserwacji	EPR (Veletri®)		EPR (Flolan®)		Różnica [%]
	n (%)	N	n (%)	N	
Zgony					
W trakcie leczenia	2* (10,0)	20	0 (0,0)	10	10,0
W trakcie okresu obserwacji po zakończeniu leczenia***	1** (5,6)	18	0 (0,0)	10	5,6

*pierwszy zgon – chory zakażony bakterią *Staphylococcus aureus* z powikłaniami (omdlenia, niewydolność nerek, zaburzone wyniki badań czynnościowych wątroby uważane za niepożądane reakcje na nafcylinę), drugi zgon – chory, u którego wystąpiła niewydolność prawej części serca w 21. dniu leczenia;

**chory, u którego w trakcie leczenia rozwinęła się ostra zgorzel pęcherzyka moczowego, zgon na skutek powikłań związanych ze zgorzelą, chory w okresie obserwacji zmienił leczenie z leku Flolan® na Veletri®

***w trakcie okresu obserwacji po zakończeniu leczenia 4 chorych z grupy EPR (Flolan®) rozpoczęło przyjmowanie Veletri®

Źródło: opracowanie własne

Poprawa stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA wystąpiła u ponad 33% chorych przyjmujących Veletri® oraz u 30% osób otrzymujących Flolan®. Można więc przypuszczać, że leki te w podobnym stopniu poprawiają stan sprawności wg klasyfikacji NYHA. Szczegółowe wyniki dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19
Zmiana stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA po 28 dniach leczenia na podstawie badania *Chin 2014*

Punkt końcowy		EPR (Veletri®)		EPR (Flolan®)		Różnica [%]
		n (%)	N	n (%)	N	
Poprawa stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA	z III na II	3 (16,7)	18	2 (20,0)	10	-3,3
	z IV na III	3 (16,7)	18	0 (0,0)	10	16,7
	z IV na II	0 (0,0)	18	1 (10,0)	10	-10,0

Źródło: opracowanie własne

Po 28. dniach przyjmowania epoprostenolu w obydwu grupach zaobserwowano poprawę parametru 6MWT. W grupie chorych, otrzymujących Veletri® poprawa ta była mniejsza. Spowodowane to mogło być jednak tym, że wyjściowy wynik wśród tych osób był wyższy. Ostatecznie pod koniec badania chorzy otrzymujący Veletri® pokonywali dłuższy dystans, niż osoby przyjmujące Flolan®. Zmianę parametru 6MWT dla badania *Chin 2014* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20

Zmiana parametru 6MWT po 28 dniach leczenia na podstawie badania *Chin 2014*

Punkt końcowy	EPR (Veletri®)		EPR (Flolan®)		Różnica median
	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	
Zmiana w stosunku do wartości początkowej po 28. dniach badania					
6MWT [m]	36* (-127; 210)	17	49 (-44; 110)	10	-13

*odnotowano 2 zgony w 28. dniu badania, 1 chory nie ukończył 6MWT (u chorego rozwinął się częstoskurcz nadkomorowy);

Źródło: opracowanie własne

W obydwu grupach badania *Chin 2014* parametry hemodynamiczne serca i płuc są niemal identyczne. Niewielkie różnice mogą być spowodowane krótkim czasem trwania badania lub małą wielkością badanej próby. Zmiany poszczególnych parametrów klinicznych i hemodynamicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.

Zmiana parametrów klinicznych oraz hemodynamicznych serca i płuc po 28 dniach leczenia na podstawie badania *Chin 2014*

Punkt końcowy	EPR (Veletri®)		EPR (Flolan®)		Różnica median
	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	
Zmiana w stosunku do wartości początkowej po 28. dniach badania					
ScVO ₂ [%]	-2* (-25; 9)	11	-2 (-13; 9)	6	0
Ogólnoustrojowe SBP [mmHg]	5 (-20; 51)	18	-2 (-15; 40)	10	7
Ogólnoustrojowe DBP [mmHg]	4 (-36; 34)	18	3 (-27; 49)	10	1
Tętno [uderzenia/min.]	11 (-20; 46)	18	15 (-17; 44)	10	-4
Masa ciała [kg]	0,1 (-19; 2)	18	-2,3 (-5; 3)	10	2,4

*u 1 chorego odnotowano spadek ScVO₂ z 56% do 36%, jednak było to związane z częstoskurczem nadkomorowym

Źródło: opracowanie własne

U 9 chorych odnotowano wyższe stężenie metabolitów epoprostenolu niż się spodziewano, dlatego dane dla tych chorych zostały wykluczone z analizy niniejszego parametru.

Autorzy badania wskazują, że w obydwu grupach stężenia metabolitów: 6,15-diketo-13,14-dihydro-prostacykliny F1α i 6-keto-prostacykliny F1α były porównywalne. Zmiany stężenia metabolitów EPR w zależności od dawki leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Zmiana stężenia metabolitów EPR w zależności od dawki leku po 28 dniach leczenia na podstawie badania *Chin 2014*

Punkt końcowy	EPR (Veletri®)		EPR (Flolan®)		Różnica median
	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	
6,15-diketo-13,14-dihydro-prostacyklina F1α					
2 ng/kg/min.	98 (12,5; 417)	15	83,1 (36; 159)	6	11,9
4 ng/kg/min.	90,9 (29,3; 195)	10	59,6 (25; 171)	6	31,3
6-keto-prostacyklina F1α					
2 ng/kg/min.	85,5 (12,5; 374,5)	15	109,3 (38,4; 152)	6	-23,8
4 ng/kg/min.	93,1 (29,8; 457,5)	10	95 (33,3; 201)	6	-1,9

Źródło: opracowanie własne

7.10.2. Ocena bezpieczeństwa

Na podstawie badania *Chin 2014* można wnioskować, że produkty Veletri® i Flolan® są niemal identyczne pod względem bezpieczeństwa. W przypadku większości zdarzeń niepożądanych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, występujących u co najmniej 20% chorych, nie odnotowano znacznych różnic między grupami. Rozbieżności zaobserwowano w przypadku biegunki i nudności o łagodnym nasileniu (szczegóły znajdują się w tabeli poniżej).

Tabela 23.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 20% chorych w którejkolwiek grupie w czasie 28 dni leczenia i 30 dni obserwacji po zakończeniu leczenia na podstawie badania *Chin 2014***

Punkt końcowy	EPR (Veletri®)		EPR (Flolan®)		Różnica [%]
	n (%)	N*	n (%)	N*	
Ból szczęki					
O łagodnym nasileniu	14 (70,0)	20	9 (90,0)	10	-20,0
O umiarkowanym nasileniu	0 (0,0)	20	1 (10,0)	10	-10,0
O ciężkim nasileniu	10 (5,0)	20	0 (0,0)	10	5,0
Nudności					
O łagodnym nasileniu	8 (40,0)	20	7 (70,0)	10	-30,0
O umiarkowanym nasileniu	2 (10,0)	20	0 (0,0)	10	10,0
O ciężkim nasileniu	0 (0,0)	20	0 (0,0)	10	0,0
Ból głowy					

Punkt końcowy	EPR (Veletri®)		EPR (Flolan®)		Różnica [%]
	n (%)	N*	n (%)	N*	
O łagodnym nasileniu	12 (60,0)	20	8 (80,0)	10	-20,0
O umiarkowanym nasileniu	0 (0,0)	20	2 (20,0)	10	-20,0
O ciężkim nasileniu	1 (5,0)	20	0 (0,0)	10	5,0
Uderzenia gorąca					
O łagodnym nasileniu	9 (45,0)	20	3 (30,0)	10	15,0
O umiarkowanym nasileniu	0 (0,0)	20	0 (0,0)	10	0,0
O ciężkim nasileniu	0 (0,0)	20	0 (0,0)	10	0,0
Biegunka					
O łagodnym nasileniu	5 (25,0)	20	7 (70,0)	10	-45,0
O umiarkowanym nasileniu	1 (5,0)	20	0 (0,0)	10	5,0
O ciężkim nasileniu	0 (0,0)	20	0 (0,0)	10	0,0
Wymioty					
O łagodnym nasileniu	2 (10,0)	20	2 (20,0)	10	-10,0
O umiarkowanym nasileniu	1 (5,0)	20	1 (10,0)	10	-5,0
O ciężkim nasileniu	0 (0,0)	20	0 (0,0)	10	0,0
Bóle kończyn					
O łagodnym nasileniu	3 (15,0)	20	3 (30,0)	10	-15,0
O umiarkowanym nasileniu	0 (0,0)	20	0 (0,0)	10	0,0
O ciężkim nasileniu	0 (0,0)	20	0 (0,0)	10	0,0

*liczbę chorych ze zdarzeniem oraz wielkość populacji w obu grupach ustalano na podstawie danych procentowych przedstawionych w badaniu sugerujących, iż ocena bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem);

**w trakcie okresu obserwacji po zakończeniu leczenia 4 chorych z grupy EPR (Flolan®) rozpoczęło przyjmowanie Veletri®

Źródło: opracowanie własne

Częstość występowania ciężkich, nieprowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych była niemal taka sama między grupami, różnica wynosiła 5%. Szczegóły przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 24

Częstość występowania ciężkich, nieprowadzących do zgonu zdarzeń niepożądanych w czasie 28 dni leczenia i 30 dni obserwacji po zakończeniu leczenia[#] na podstawie badania *Chin 2014*

Punkt końcowy	EPR (Veletri®)*		EPR (Flolan®)*		Różnica [%]
	n (%)	N	n (%)	N	
Ciężkie, nieprowadzące do zgonu					
W trakcie leczenia i w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia	5 (25,0)**	20	2 (20,0)***	10	5,0

*liczbę chorych ze zdarzeniem oraz wielkość populacji w obu grupach ustalano na podstawie danych procentowych przedstawionych w badaniu sugerujących, iż ocena bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji ITT;

**infekcje, gorączka, omdlenia (n=2), częstoskurcz nadkomorowy;

***niewydolność prawej komory, stany przedomdleniowe (stany przedomdleniowe wystąpiły po przejściu na Veletri®);

w trakcie okresu obserwacji po zakończeniu leczenia 4 chorych z grupy EPR (Flolan®) rozpoczęło przyjmowanie Veletri®

Źródło: opracowanie własne

7.11. Podsumowanie porównania Veletri® i Flolan®

Skuteczność i bezpieczeństwo EPR (Veletri®) w porównaniu z EPR (Flolan®) oceniono na podstawie badania *Chin 2014* w celu weryfikacji, czy obydwa produkty są identyczne i czy zasadnym jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie leku Veletri® na podstawie porównania leku Flolan® względem treprostynilu.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu *Chin 2014* oceniono według zaleceń GRADE [13].

Według zaleceń GRADE jakość danych z badań randomizowanych należy ocenić jako wysoką w przypadku, gdy nie zidentyfikowano żadnych ograniczeń. Jakość danych z badania *Chin 2014* oceniono jako średnią. Badanie jest randomizowane, z niewielką utratą chorych, w którym przedstawiono opis randomizacji, jednak autorzy badania wskazali, że wielkość próby była zbyt mała, by obliczyć istotność statystyczną różnicy pomiędzy grupami, porównanie jest więc opisowe. Ponadto, badanie *Chin 2014* zostało przeprowadzone bez zaślepienia, a uczestnictwa w badaniu dopuszczono osoby, które nie spełniały kryteriów włączenia do badania. Badanie zostało przeprowadzone w stosunkowo krótkim okresie obserwacji, a znaczny odsetek osób w grupie kontrolnej zmienił przyjmowany lek na epoprostenol (Veletri®), który był podawany w grupie badanej.

Krytyczną wagę przydzielono następującym istotnym klinicznie punktom końcowym:

- ⊗ stanowi sprawności wg klasyfikacji NYHA;
- ⊗ profilowi bezpieczeństwa;
- ⊗ zgonom.

Wagę pozostałych punktów końcowych oceniono jako wysoką.

Udowodniono, iż Veletri® i Flolan® są identyczne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chorych z PAH. W przypadku obu produktów leczniczych po 28. dniach badania nie zaobserwowano dużych różnic w:

- ⊗ odsetkach chorych, u których nastąpiła poprawa stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA – jest to istotny klinicznie punkt końcowy. Nie odnaleziono informacji odnośnie tego, jaką zmianę uznaje się za istotną klinicznie u chorych z PAH. Znalaziono jednak publikacje, sugerujące, że u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, osób z przewlekłą schyłkową obturacyjną chorobą płuc o ciężkim nasileniu oraz chorych z przezcewnikowo wymienioną zastawką aortalną za istotną klinicznie uznaje się zmianę o co najmniej 1 stopień. Jeżeli przyjąć, że zmiana o co najmniej 1 stopień jest istotna klinicznie u chorych z PAH, to w badaniu *Chin 2014* istotną klinicznie poprawę odnotowano u 33,4% chorych otrzymujących EPR Veletri® i 30% osób przyjmujących EPR (Flolan®);
- ⊗ medianach parametrów klinicznych oraz hemodynamicznych serca i płuc – parametry te najprawdopodobniej wpływają na istotne klinicznie punkty końcowe, nie odnaleziono jednak danych, potwierdzających to założenie. Niektóre dane sugerują, że za istotną klinicznie zmianę tętna można uznać zmianę o co najmniej 20 uderzeń na minutę (średnia zmiana tętna dla chorych otrzymujących EPR (Veletri®) lub EPR (Flolan®) nie była istotna klinicznie). Dla pozostałych punktów końcowych nie odnaleziono informacji dotyczących tego, jaka minimalna zmiana jest niezbędna, aby wpłynąć na istotny klinicznie punkt końcowy w rozpatrywanej populacji;
- ⊗ stężeniu metabolitów epoprostenolu – prawdopodobnie nie są istotnym klinicznie punktem końcowym, nie odnaleziono jednak danych potwierdzających to założenie.

Niewielkie rozbieżności odnotowano w zmianie parametru 6MWT, które mogą wynikać z różnic w tym parametrze pomiędzy grupami na początku badania. Nie jest to jednak istotny klinicznie punkt końcowy. Za istotną klinicznie zmianę tego punktu końcowego w analizowanym problemie zdrowotnym uznaje się zmianę o ok. 33 m (zarówno EPR

(Veletri®), jak i EPR (Flolan®) istotnie klinicznie poprawiły wynik 6MWT u badanych chorych). Ten punkt końcowy posiada wiele wad związanych z brakiem możliwości porównania go z pogorszeniem stanu zdrowia, co jest dużym ograniczeniem jego stosowania jako punktu końcowego w badaniu klinicznym.

Produkty Veletri® i Flolan® są identyczne pod względem bezpieczeństwa. W przypadku większości zdarzeń niepożądanych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, występujących u co najmniej 20% chorych, nie odnotowano znacznych różnic między grupami. Rozbieżności zaobserwowano jedynie w przypadku biegunki i nudności o łagodnym nasileniu.

7.12. Ocena skuteczności EPR względem TRE – porównanie pośrednie

W powyższym rozdziale udowodniono, że produkty Veletri® i Flolan® są identyczne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu PAH. W związku z tym, że obydwie preparaty zawierają tę samą substancję czynną i ze względu na niewielką liczbę danych, umożliwiających pełną ocenę skuteczności epoprostenolu (Veletri®), zdecydowano o wnioskowaniu o skuteczności leku Veletri® na podstawie wyników oceny skuteczności produktu leczniczego Flolan®.

W niniejszym rozdziale na podstawie badań *Barst 1996* (EPR vs BSC) i *Hiremath 2010* (TRE vs BSC) porównano pośrednio skuteczność leczenia epoprostenolem względem treprostynilu i.v. uwzględniając wszystkie wspólne punkty końcowe, tj.:

- ⊗ zgony;
- ⊗ ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA;
- ⊗ 6MWT.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zgonu) wartość parametru RD wynosząca poniżej 0 (zero) i przedział ufności niezawierający 0 (zero) wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla zgonów parametr OR wyniósł 0,55 (95% CI: 0,07; 4,56) oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej EPR stanowi 55% tej szansy w grupie przyjmującej TRE i.v. Natomiast wartość parametru RD wynosiła 0,06 (95% CI: -0,24; 0,36), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 6% wyższe w grupie leczonej EPR niż w grupie otrzymującej TRE i.v. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta nie była istotna statystycznie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. poprawa stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA), gdy wartość parametru RD jest wyższa niż 0 (zero) i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 0 (zero) wynik wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla poprawy stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA parametr OR w porównaniu pośrednim wyniósł 5,56 (95% CI: 0,35; 88,13), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych EPR jest 5,56 razy większa niż w grupie otrzymującej TRE i.v. Z kolei wartość parametru RD wyniosła 0,07 (95% CI: -0,33; 0,47), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 7% większe w grupie leczonej EPR niż w grupie otrzymującej TRE i.v. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest nieistotna statystycznie.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowany jest jako różnica na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik.

Przykładowo, dla 6MWT na podstawie porównania pośredniego parametr MD wyniósł -31,08 (95% CI: -138,97; 76,81), oznacza to, że w grupie otrzymującej EPR w 12 tygodniu badania dystans jaki chory jest w stanie przejść w czasie 6 min. jest krótszy w porównaniu z tym dystansem w grupie TRE i.v. Różnica jest statystycznie nieistotna. Natomiast na początku badania różnica średnich między EPR i TRE i.v. w 6MWT wynosiła 16,20 (95% CI: -56,68; 89,08), co oznacza, że przed rozpoczęciem leczenia chorzy zakwalifikowani do grupy EPR byli w stanie przejść 16,2 m więcej niż chorzy w grupie TRE i.v. Różnica nie jest jednak statystycznie istotna. Wyniki oceny parametru 6MWT przed rozpoczęciem terapii oraz po 12 tygodniach stosowania EPR lub TRE i.v. wskazują, iż obydwie interwencje powodują wydłużenie dystansu pokonywanego przez chorych w czasie 6 min., różnice między terapiami nie są jednak statystycznie istotne.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów MD, OR i RD zamieszczono w rozdziale powyżej (Rozdział 7.7).

Opis wyników analizy znajduje się w poniższych rozdziałach.

7.12.1. Zgony

W wyniku porównania pośredniego nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów pomiędzy chorymi przyjmującymi epoprostenol i treprostynil i.v. Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 25.

Porównanie pośrednie częstości występowania zgonów po 12 tygodniach na podstawie badań *Barst 1996* oraz *Hiremath 2010*

Punkt końcowy	Badanie <i>Barst 1996</i>					Badanie <i>Hiremath 2010</i>					Wynik porównania pośredniego	
	EPR		BSC		OR, RD (95% CI)	TRE		BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony	0 (0,0)	41	8 (20,0)***	40	PetoOR=0,11 (0,03; 0,46) RD=-0,20 (-0,33; -0,07)	3 (10,0)*	30	5 (35,7)**	14	OR=0,20 (0,04; 1,01) RD=-0,26 (-0,53; 0,02)	OR=0,55 (0,07; 4,56) RD=0,06 (-0,24; 0,36)	NIE

*wszystkie zgony były związane z progresją PAH;

**2 zgony były związane z progresją PAH, 2 kolejne związane były z posocznicą, 1 chory zmarł z nieznannej przyczyny;

***odnotowano statystycznie istotnie krótszy wynik 6MWT na początku badania u tych chorych względem wszystkich pozostałych chorych, którzy uczestniczyli w badaniu

Źródło: opracowanie własne

7.12.2. Ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA

Ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA jest istotnym klinicznie punktem końcowym w opisywanym problemie zdrowotnym. Wzrost klasy (od I do IV) jest odwrotnie proporcjonalny do stanu sprawności chorego i świadczy o nieskuteczności leczenia. Nie zaobserwowano znaczących statystycznie różnic pomiędzy epoprostenolem i treprostynilem i.v. w stosunku do zmiany (poprawy lub pogorszenia) lub braku zmiany stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA (tabela poniżej zawiera szczegółowe obliczenia).

Tabela 26.

Porównanie pośrednie częstości występowania zmiany (poprawa lub pogorszenie) lub braku zmiany stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA po 12 tygodniach na podstawie badań *Barst 1996* oraz *Hiremath 2010*

Punkt końcowy	Badanie <i>Barst 1996</i>					Badanie <i>Hiremath 2010</i>					Wynik porównania pośredniego	
	EPR		BSC		OR, RD (95% CI)	TRE		BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
<u>Poprawa</u> stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA	16 (40,0)	40	1 (3,2)	31	OR=20,00 (2,47; 161,76)	12 (54,5)*	22	2 (25,0)*	8	OR=3,60 (0,59; 21,93)	OR=5,56 (0,35; 88,13)	NIE
					RD=0,37 (0,20; 0,53)					RD=0,30 (-0,07; 0,66)	RD=0,07 (-0,33; 0,47)	
<u>Brak zmian w</u> stanie sprawności wg klasyfikacji NYHA	19 (47,5)	40	27 (87,1)	31	OR=0,13 (0,04; 0,45)	10** (45,5)	22	5** (62,5)	8	OR=0,50 (0,10; 2,63)	OR=0,26 (0,03; 1,99)	NIE
					RD=-0,40 (-0,59; -0,20)					RD=-0,17 (-0,57; 0,22)	RD=-0,23 (-0,67; 0,21)	
<u>Pogorszenie</u> stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA	5 (12,5)	40	3 (9,7)	31	OR=1,33 (0,29; 6,07)	0 (0,0)	22	1 (12,5)	8	PetoOR=0,02 (0,0003; 1,98)	OR=66,5 (0,63; 6975,12)	NIE
					RD=0,03 (-0,12; 0,17)					RD=-0,13 (-0,38; 0,13)	RD=0,16 (-0,13; 0,45)	

*w publikacji przedstawiono także dane po zastosowaniu uzupełnienia brakujących danych: 15/30 chorych w grupie TRE oraz 3/14 chorych w grupie BSC

**w publikacji podano dane jedynie dla poprawy i pogorszenia, przyjęto, iż u pozostałych chorych nie nastąpiła zmiana

Źródło: opracowanie własne

7.12.3. 6MWT

W 6MWT dłuższy dystans pokonany przez chorego w ciągu 6 minut świadczy o skuteczności leczenia. W porównaniu pośrednim epoprostenolu i treprostynilu i.v. nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wartościach początkowych i końcowych tego punktu końcowego. Dane zostały zestawione w tabeli poniżej.

Tabela 27.

Porównanie pośrednie 6MWT po 12 tygodniach na podstawie badań *Barst 1996* oraz *Hiremath 2010*

Punkt końcowy	Badanie <i>Barst 1996</i>					Badanie <i>Hiremath 2010</i>					Wynik porównania pośredniego	
	EPR		BSC		MD (95% CI)	TRE		BSC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Wartości początkowe												
6MWT [m]	316,0 (115,26)**	41	272 (145,46)**	40	44,00 (-13,24; 101,24)	259,2 (65,18)**	30	231,4 (73,71)**	14	27,80 (-17,31; 72,91)	16,20 (-56,68; 89,08)	NIE
Wartości końcowe												
6MWT [m]	348,0 (108,85)**	41	257,0 (151,79)**	40	91,00 (33,36; 148,64)	327,57* (120,50)**	30	205,49* (153,41)**	14	122,08 (30,88; 213,28)	-31,08 (-138,97; 76,81)	NIE

*dane odczytane z wykresu;

**przeliczone z SE

Źródło: opracowanie własne

7.13. Podsumowanie oceny skuteczności

Skuteczność EPR w porównaniu z TRE i.v. została oceniona na podstawie porównania pośredniego badań *Hiremath 2010* i *Barst 1996*. Wspólną referencję stanowiła terapia BSC. Pośrednio zestawiono wspólne punkty końcowe.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do niniejszej analizy oceniono według zaleceń GRADE [13].

Jakość danych z badań *Hiremath 2010* i *Barst 1996* oceniono jako średnią. Są to badania randomizowane ze stosunkowo długim okresem obserwacji chorych (12 tygodni). W obu badaniach przedstawiono wyniki dla populacji ITT. W badaniu *Hiremath 2010* przedstawiono opis metody zaślepienia, natomiast w drugim badaniu podano jedynie informację, że osoby oceniające wyniki testu sprawnościowego i jakości życia nie były świadome przydziału chorych do grup. Dodatkowo w badaniu *Hiremath 2010* kod randomizacji mógł nie być ukryty – brak opisu randomizacji, a utrata chorych z badania była wysoka. Natomiast w badaniu *Barst 1996* przedstawiono opis randomizacji, ale nie opisano utraty chorych. Jakość danych uzyskanych w wyniku porównania pośredniego jest niższa względem danych uzyskanych w wyniku bezpośredniego porównania, w związku z tym jakość danych otrzymanych w wyniku pośredniego porównania EPR z TRE oceniono jako niską.

Krytyczną wagę przydzielono następującym istotnym klinicznie punktom końcowym:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ ocena sprawności wg klasyfikacji NYHA.

Wagę 6MWT oceniono jako wysoką.

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy chorymi przyjmującymi epoprostenol i treprostynil i.v. w odniesieniu do wszystkich wspólnych punktów końcowych, tj.:

- ⊗ zgonów – jest to istotny klinicznie punkt końcowy. W badaniu *Barst 1996* nie odnotowano zgonów u osób przyjmujących EPR, a w badaniu *Hiremath 2010* zgon związany z progresją PAH wystąpił u 10% chorych;
- ⊗ oceny stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA – jest to istotny klinicznie punkt końcowy. Jeżeli przyjąć, że zmiana o co najmniej 1 stopień jest istotna klinicznie

u chorych z PAH, to w badaniu *Barst 1996* istotną klinicznie poprawę odnotowano u 40% osób otrzymujących EPR, a w badaniu *Hiremath* u 54,5% chorych przyjmujących TRE;

- ⊕ 6MWT – wykazano, iż obydwie substancje istotnie klinicznie wpływają na poprawę tego punktu końcowego. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy EPR i TRE.

7.14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

7.14.1. Zestawienie profili bezpieczeństwa na podstawie badań randomizowanych

Porównanie pośrednie profili bezpieczeństwa EPR i TRE na podstawie badań randomizowanych nie było możliwe, wykonano jedynie zestawienie działań/zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach *Barst 1996*, *Hiremath 2010* i *Simonneau 2002*.

W grupie osób otrzymujących epoprostenol występowały działania niepożądane, takie jak: ból szczęki, biegunka, uderzenia gorąca, ból głowy, nudności i wymioty. Ciężkie zdarzenia niepożądane były najczęściej związane z urządzeniem dostarczającym lek.

Wśród chorych przyjmujących treprostynil i.v. najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: wymioty, ból głowy i ból kończyn. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ponad 1/3 badanych. Natomiast wśród chorych otrzymujących treprostynil s.c. najczęściej pojawiał się ból lub reakcja w miejscu podania, krwawienie lub zasinienie w miejscu podania.

Na podstawie niniejszego zestawienia można przypuszczać, że TRE i.v. jest mniej bezpieczny, niż TRE s.c. (jego stosowanie prawdopodobnie wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zakażeń systemowych). W przypadku TRE s.c. głównym zagrożeniem wydają się być zdarzenia niepożądane występujące w miejscu podania. Porównanie bezpieczeństwa EPR względem TRE jest utrudnione ze względu na ograniczone dane, niespójność w sposobie raportowania danych do bezpieczeństwa: w badaniu *Barst 1996* odnotowywano działania niepożądane a także odsetek zdarzeń lub odsetek chorych ze zdarzeniem i w publikacji zostały przedstawione tylko dla chorych przyjmujących EPR, natomiast w badaniach *Hiremath 2010* i *Simonneau 2002* przedstawiono odsetki chorych ze zdarzeniem w obydwu analizowanych w publikacjach grupach, czyli TRE i BSC. Można jedynie przypuszczać, że profil bezpieczeństwa EPR i TRE i.v. jest porównywalny.

Szczegółowe informacje dotyczące częstości występowania poszczególnych działań i zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Zdarzenia i działania niepożądane, które wystąpiły w czasie 12 tygodni u chorych, otrzymujących epoprostenol lub treprostynil (s.c. lub i.v.), na podstawie badań Barst 1996, Hiremath 2010 i Simonneau 2002

<i>Barst 1996</i>	<i>Hiremath 2010</i>	<i>Simonneau 2002</i>
Działania/zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u osób otrzymujących <u>EPR</u>	Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u osób otrzymujących <u>TRE i.v.</u>	Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u osób otrzymujących <u>TRE s.c.</u>
<p><u>Działania niepożądane:</u> Ból szczęki (b/d o częstości) Biegunka (b/d o częstości) Uderzenia gorąca (b/d o częstości) Ból głowy (b/d o częstości) Nudności (b/d o częstości) Wymioty (b/d o częstości)</p> <p><u>Zdarzenia związane z urządzeniem:</u> <u>Ciężkie zdarzenia niepożądane:</u> Posocznica odcewnikowa, nieprowadząca do zgonu (4 zdarzenia) Zakrzepica (zator paradoksalny), nieprowadząca do zgonu (1 zdarzenie)</p> <p><u>Pozostałe zdarzenia związane z urządzeniem</u> Awaria urządzenia dostarczającego lek, powodująca przejściową przerwę w dostarczaniu leku (26 zdarzeń)** Podrażnienie lub infekcja w miejscu wprowadzenia cewnika (7 osób) Krwawienie w miejscu wprowadzenia cewnika (4 chorych) Ból związany z wprowadzeniem cewnika (4 chorych)</p>	<p><u>Zdarzenia niepożądane***</u> Ogółem (97% osób) Wymioty (50% osób) Ból głowy (50% osób) Ból kończyn (40% osób) Biegunka (33% osób) Gorączka (30% osób) Nudności (30% osób) Kaszel (27% osób) Ból szczęki (27% osób) Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>) (23% osób) Duszność (23% osób) Ból w miejscu wprowadzenia cewnika (17% osób) Bezsensowność (13% osób) Ból w klatce piersiowej (10% osób)</p> <p><u>Ciężkie zdarzenia niepożądane (37% osób), w tym:</u> Posocznica lub zakażenie (10% osób)[^] Odnotowano także inne ciężkie zdarzenia niepożądane: wysięk osierdziowy i zator płuc, zastoinowa niewydolność serca, pogorszenie objawów PAH, zakrzepica żyły podobojczykowej, astma, częstoskurcz komorowy, odma opłucnowa z wysiękiem, niewydolność oddechowca, odłączenie cewnika, pogorszenie zastoinowej niewydolności serca</p>	<p><u>Zdarzenia niepożądane:</u> Ból w miejscu podania (85% osób) Reakcja w miejscu podania (83% osób) Krwawienia/zasinienia w miejscu podania (34% osób) Ból głowy (27% osób) Biegunka (25% osób) Nudności (22% osób) Wysypka (14%) Ból szczęki (13% osób) Wazodylatacja – rozszerzenie naczyń krwionośnych (11% osób) Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>) (9% osób) Obrzęk (9% osób) Wymioty (5% osób) Krwawienie z przewodu pokarmowego (1,3% osób), w tym: smoliste stolce 1,3%, krwawe wymioty 0,4%, krwawienie z odbytu 0,4% Podwyższone stężenie INR^{^^^} (0,9% osób)[#] Przetoczenie krwi (0,9%)[#] Obrzęk kończyn dolnych (b/d) Infekcja w miejscu podania (0% osób)</p> <p><u>Awaria urządzenia do wykonywania infuzji (23,6% osób)</u> Zdarzenia niepożądane wynikające z awarii urządzenia^{^^} (1,7% osób)</p>

w tym: niedrożności, perforacje, odłączenie cewnika, awaria pompy; w sytuacji przerwania podaży leku u chorych obserwowano nasilenie się objawów; *zdarzenia niepożądane ogółem, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych; [^]większość pozostałych zdarzeń niepożądanych było związanych z PAH; ^{^^}nie prowadzące do ciężkich zdarzeń niepożądanych; ^{^^^}międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *International Normalized Ratio*); [#] zaobserwowano u 2 z 3 chorych, u których wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego;
Źródło: opracowanie własne

7.14.2. Częstość występowania zakażeń na podstawie badań obserwacyjnych

Rejestr REVEAL

Współczynnik zakażeń krwi ogółem w badaniu *Kitterman 2012* wyniósł 0,2 zakażenia na 1000 dni terapii (166 zakażeń na 832 881 dni ekspozycji na lek). Częstość zakażeń krwi zarówno bakteriami Gram-dodatnimi, jak i Gram-ujemnymi w przeliczeniu na 1 000 dni terapii była istotnie statystycznie większa w grupie otrzymującej treprostynil i.v. (odpowiednio $p=0,043$ i $p=0,001$).

Prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia krwi w grupie otrzymującej treprostynil było 3,08 razy większe (dla zakażeń krwi ogółem, Rate ratio=3,08 (95% CI: 2,05; 4,62), $p=0,001$) oraz 6,86 razy większe (dla zakażeń krwi bakteriami Gram-ujemnymi, Rate ratio=6,86 (95% CI: 3,60; 13,07), $p<0,001$) od prawdopodobieństwa wystąpienia tego zdarzenia w grupie przyjmującej epoprostenol.

Częstość występowania zakażeń krwi w badaniu *Kitterman 2012* przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 29.
Częstość występowania zakażeń krwi na podstawie badania REVEAL (publikacja Kitterman 2012)

Badanie (publikacja)	Zakażenia	EPR			TRE			IS
		Częstość zakażeń na 1000 dni terapii**	n zdarzeń	N chorych	Częstość zakażeń na 1000 dni terapii**	n zdarzeń	N chorych	
Zakażenia krwi								
REVEAL (Kitterman 2012)	Ogółem	0,12	66	b/d	0,36	100	b/d	TAK $p<0,001^*$
	Bakterie Gram +	0,06	34	b/d	0,12	33	b/d	TAK $p=0,043^*$
	Bakterie Gram -	0,03	17	b/d	0,20	55	b/d	TAK $p<0,001^*$
	Bakterie niezidentyfikowane	0,03	15	b/d	0,04	12	b/d	b/d

*poziom istotności podany w badaniu;

**liczbę zdarzeń podzielono przez sumę dni leczenia wszystkich chorych w grupie, a następnie podzielono przez 1 000

Źródło: opracowanie własne

Częstość występowania zakażeń krwi w zależności od rodzaju drobnoustroju przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Częstość występowania zakażeń krwi poszczególnymi drobnoustrojami* na podstawie badania REVEAL (publikacja Kitterman 2012)

Badanie (publikacja)	Zakażenia	EPR		TRE		Rate ratio (95% CI)	IS
		n zdarzeń	N chorych	n zdarzeń	N chorych		
REVEAL (Kitterman 2012)	Ogółem (Gram-dodatnie i Gram-ujemne)	b/d	b/d	b/d	b/d	3,08 (2,05; 4,62)	TAK (p=0,001)**
Bakterie Gram +							
REVEAL (Kitterman 2012)	Ogółem	39	b/d	34	b/d	b/d	b/d
	<i>Staphylococcus aureus</i>	23	b/d	23	b/d	b/d	b/d
	<i>Staphylococcus epidermitis</i>	3	b/d	2	b/d	b/d	b/d
	<i>Enterococcus species</i>	4	b/d	1	b/d	b/d	b/d
	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	b/d	0	b/d	b/d	b/d
	Nieznane	4	b/d	2	b/d	b/d	b/d
	Inne***	7	b/d	8	b/d	b/d	b/d
Bakterie Gram -							
REVEAL (Kitterman 2012)	Ogółem	17	b/d	55	b/d	6,86 (3,60; 13,07)	TAK (p<0,001)**
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	b/d	18	b/d	b/d	b/d
	<i>Maraxella catarrhalis</i>	0	b/d	0	b/d	b/d	b/d
	<i>Escherichia coli</i>	0	b/d	3	b/d	b/d	b/d
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	b/d	2	b/d	b/d	b/d
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	b/d	8	b/d	b/d	b/d
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	b/d	9	b/d	b/d	b/d
	Nieznane	1	b/d	1	b/d	b/d	b/d
	Inne^	12	b/d	20	b/d	b/d	b/d

*poszczególne zakażenia krwi nie wykluczają się wzajemnie, więcej niż jedno zakażenie mogło występować u 1 chorego oraz więcej niż jeden rodzaj drobnoustrojów mógł być liczony na 1 zakażenie. W związku z tym suma drobnoustrojów może być większa od sumy wszystkich zakażeń; **poziom istotności podany w badaniu; ***w tym: koagulazo-ujemne bakterie z rodzaju *Staphylococcus* (np. *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* i *Staphylococcus capitis*), pałeczki Gram-dodatnie (np. diphtheroid, gatunki Dietzia), gatunki z rodzaju *Bacillus* (inne niż *Bacillus anthracis*), oporny na metycylinę *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus*, *Candida albicans* oraz niehemolityczny szczep *Staphylococcus*; ^w tym: *Acinetobacter* (np. *Acinetobacter baumannii*), *serratia* (np. *Serratia marcescens*), *Brevundimonas vesicularis*, gatunki z rodzaju *Stenotrophomonas*, *Roseomonas*, *Pseudomonas* (np. *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida* i *Pseudomonas luteola*), *Aeromonas hydrophila*, *Pantoea* (np. *Pantoea agglomerans*), *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella*

pneumonia, Neisseria, Herbaspirillum, Salmonella, Citrobacter freundii, mieszana flora bakterii Gram-ujemnych i pałeczki Gram-ujemne;
Źródło: opracowanie własne

Badanie obserwacyjne López-Medrano 2012

Podanie treprostynilu i.v. w porównaniu do epoprostenolu w leczeniu PAH wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zakażeń krwi ogółem. Natomiast w przypadku zakażeń odcewnikowych, nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy grupami (dane zestawiono w tabeli poniżej).

Tabela 31.

Częstość występowania zakażeń krwi, w tym zakażeń odcewnikowych w przeliczeniu na 1000 dni terapii na podstawie badania López-Medrano 2012

Badanie	Punkt końcowy	EPR			TRE			IS
		Częstość zakażeń na 1000 dni terapii ^{##}	n zdarzeń	N chorych	Częstość zakażeń na 1000 dni terapii ^{##}	n zdarzeń	N chorych	
López-Medrano 2012	Zakażenia krwi	0,118	7	45 ^{***}	0,938	5	10 ^{***}	TAK (p=0,0037) ^{**}
	Zakażenia odcewnikowe krwi ^{*,#}	0,169	b/d	45 ^{***}	0,187	b/d	10 ^{***}	NIE (p=1,226) ^{**}

*w sumie podczas badania zaobserwowano 11 epizodów zakażeń odcewnikowych;

**poziom istotności podany w badaniu;

***w publikacji nie podano informacji, dla jakiej liczby chorych przedstawione są ostateczne wyniki dlatego przyjęto liczbę chorych, dla których podano charakterystykę na początku badania;

#szansa wystąpienia zakażeń odcewnikowych u chorych na cukrzycę była 6,29 razy większa od szansy wystąpienia tych zakażeń u chorych, u których nie stwierdzono cukrzycy (p=0,027).

##liczbę zdarzeń podzielono przez sumę dni leczenia wszystkich chorych w grupie, a następnie podzielono przez 1 000

Źródło: opracowanie własne

W badaniu López-Medrano 2012 zaobserwowano, że odmienne drobnoustroje rozwijały się u chorych leczonych epoprostenolem i treprostynilem i.v. W próbkach materiału od osób otrzymujących pierwszy lek wyhodowano *S. aureus*, *S. epidermitis* i *Micrococcus spp.*, natomiast w przypadku treprostynilu i.v. – *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *S. maltophilia* i *Streptococcus salivarius*, *Klebsiella oxytoca* i *B. cepacia*. Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 32.

Częstość występowania zakażeń krwi poszczególnymi mikroorganizmami na podstawie badania *López-Medrano 2012*

Badanie	Punkt końcowy	EPR		TRE	
		n zdarzeń	N chorych	n zdarzeń	N chorych
<i>López-Medrano 2012</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	5	45	0	10
	<i>Staphylococcus epidermitis</i>	1	45	0	10
	<i>Micrococcus spp.</i>	1	45	0	10
	<i>Enterobacter cloacae</i>	0	45	1	10
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	45	1	10
	<i>Burkholderia cepacia</i>	0	45	1	10
	<i>S. maltophilia</i> i <i>Streptococcus salivarius</i>	0	45	1	10
	<i>Klebsiella oxytoca</i> i <i>B. cepacia</i>	0	45	1	10

Źródło: opracowanie własne

Autorzy badania *López-Medrano 2012* przeprowadzili analizę jednoczynnikową w poszukiwaniu czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia bakteriemii w trakcie leczenia (metoda Kaplana-Meiera). Testowano czynniki takie jak: wiek, płeć żeńska, leczenie treprostynilem i.v., leczenie skojarzone, moment leczenia (chorych przydzielano do jednej z dwóch grup: 1991-2005 r. lub 2006-2011 r.), etiologia PAH i immunosupresja. Większość z wymienionych czynników nie korelowała w istotny sposób z wystąpieniem bakteriemii. Zaobserwowano m.in., że leczenie treprostynilem i.v. istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia bakteriemii ($p=0,021$; $HR=4,09$; 95% CI: 1,24; 14,53).

7.14.3. PBRER

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

 [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.14.4. Zestawienie profili bezpieczeństwa na podstawie ChPL Veletri® oraz Remodulin®

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA NA PODSTAWIE CHPL VELETRI®

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

U niektórych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w czasie krótkotrwałego podawania produktu w celu określenia zakresu dawek, dochodzi do wystąpienia obrzęku płuc, który może być związany z żylną-okluzyjną chorobą płuc. Produktu Veletri® nie wolno stosować długotrwale u osób, u których w czasie określania zakresu dawek wystąpił obrzęk płuc [91].

Należy unikać nagłego odstawienia leku lub przerwania infuzji, z wyjątkiem sytuacji zagrożenia życia chorego. Nagłe przerwanie leczenia może wywołać nawrót tętniczego nadciśnienia płucnego (tzw. efekt odbicia), prowadzący do zawrotów głowy, osłabienia, nasilenia duszności i który może doprowadzić nawet do zgonu [91].

Produkt Veletri® podawany jest w ciągłej infuzji przez założony na stałe centralny dostęp żylny, za pomocą małej przenośnej pompy infuzyjnej. W związku z tym leczenie tym produktem wymaga zaangażowania samego chorego w sterylne przygotowywanie leku, jego podawanie i dbałość o założony na stałe centralny dostęp żylny, jak również wymaga zapewnienia choremu dostępu do intensywnej i nieustannej edukacji [91].

Podczas przygotowywania leku i pielęgnacji dostępu żylnego należy stosować zasady aseptyki. Nawet krótka przerwa w podawaniu EPR może spowodować gwałtowne, objawowe pogorszenie stanu chorego. Decyzję o podawaniu produktu Veletri® w tętniczym nadciśnieniu płucnym należy podejmować w oparciu o świadomość chorego, że istnieje duże prawdopodobieństwo konieczności leczenia przez długi czas, prawdopodobnie przez lata. Należy także wziąć pod uwagę zdolność chorego do zaakceptowania oraz do odpowiedniej pielęgnacji i obsługi założonego na stałe dostępu żylnego i pompy infuzyjnej [91].

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA NA PODSTAWIE CHPL REMODULIN®

Działania niepożądane produktu leczniczego Remodulin® związane są z miejscowym działaniem, spowodowanym podawaniem produktu drogą infuzji podskórnej (np. ból i reakcje odczynowe w miejscu podania) oraz właściwościami farmakologicznymi prostacyklin [90].

Przypadki krwawienia występowały często, biorąc pod uwagę wysoki odsetek chorych przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Z powodu wpływu na agregację płytek produkt leczniczy Remodulin® może zwiększać ryzyko krwawienia – w badaniach klinicznych kontrolowanych PLC obserwowano zwiększoną częstotliwość krwawień z nosa i krwawień w przewodzie pokarmowym (w tym krwotoki z żołądka i jelit, krwotoki z odbytu, krwawienia z dziąseł i smoliste stolce). Donoszono także o przypadkach wystąpienia krwiopłucia, wymiotów krwawych i krwiomoczu, jednakże ich częstotliwość była taka sama lub mniejsza niż w grupie przyjmującej placebo [90].

Działania niepożądane obserwowane w czasie praktyki klinicznej

W uzupełnieniu do działań niepożądanych raportowanych w badaniach klinicznych, zidentyfikowano następujące działania niepożądane w czasie praktyki klinicznej (ponieważ działania te były raportowane spontanicznie z populacji o nieznanym wielkości, oszacowanie ich częstości występowania było niemożliwe):

- ⊕ zakrzepowe zapalenie żył, związane z podaniem produktu leczniczego do żył obwodowych;
- ⊕ zakażenie krwi związane z centralnym wkłuciem;
- ⊕ posocznica;
- ⊕ bakteriemia;
- ⊕ infekcja w miejscu podania produktu leczniczego;
- ⊕ ropień w miejscu ciągłego wlewu podskórnego;
- ⊕ małopłytkowość;
- ⊕ krwawienia w miejscu podania;
- ⊕ bóle kostne [90].

Dodatkowo, raportowano także występowanie uogólnionej wysypki o charakterze plam lub grudek, jak również cellulitis [90].

Zdarzenia niepożądane związane z systemem dożylnego podawania leku

U chorych otrzymujących Remodulin® w infuzji dożylniej zgłaszano zakażenia krwi i posocznicy, które były związane z centralnym cewnikiem żylnym. Ryzyko wiąże się ze stosowaniem systemu do podawania leku. W retrospektywnym badaniu stwierdzono częstość występowania zakażeń krwi związanych ze stosowaniem cewników wynoszącą 1,10 zdarzeń na 1000 dni stosowania cewnika [90].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Podczas podejmowania leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Remodulin® należy mieć na uwadze wysoki stopień prawdopodobieństwa konieczności kontynuowania ciągłej infuzji. W związku z tym należy wszechstronnie i dokładnie uwzględnić zdolność chorego do zaakceptowania i wzięcia odpowiedzialności za założony na stałe cewnik i urządzenie infuzyjne [90].

Treprostynil jest silnym środkiem rozszerzającym naczynia płucne oraz ogólnoustrojowe. U osób z niskim ogólnoustrojowym ciśnieniem tętniczym, leczenie treprostynilem może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego systemowego. Nie zaleca się leczenia tym produktem w grupie osób, mających skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 85 mmHg [90].

Monitorowanie ogólnoustrojowego ciśnienia tętniczego krwi i tętna jest zalecane podczas zmiany dawki, z poleceniem zaprzestania infuzji, jeżeli pojawią się oznaki rozwoju niedociśnienia tętniczego albo stwierdzone zostanie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi poniżej 85 mmHg [90].

Nagłe odstawienie lub wyraźne zmniejszenie dawki produktu leczniczego Remodulin® może wywołać nawrót nadciśnienia płucnego [90].

Jeżeli podczas leczenia produktem Remodulin® wystąpi u chorego obrzęk płuc, należy rozważyć związaną z tym możliwość wystąpienia choroby zarostowej żył płucnych. Terapię należy przerwać [90].

U osób otyłych wydalanie treprostynilu następuje wolniej [90].

Nie ustalono korzyści podskórnej terapii z zastosowaniem produktu Remodulin® u osób z ciężkim nadciśnieniem płucnym (w IV klasie czynnościowej wg NYHA) [90].

Nie zbadano wskaźnika skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wspomnianego produktu leczniczego w przypadkach nadciśnienia płucnego, związanego z lewo-prawym przeciekiem sercowym, nadciśnieniem wrotnym lub zakażeniem wirusem HIV [90].

Dla osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek dawkę należy ustalać z większą ostrożnością [90].

Treprostynil i jego metabolity wydalane są głównie w moczu, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku terapii chorych, u których występują zaburzenia czynności nerek, tak, aby zapobiec następstwom związanym z ewentualnym zwiększeniem narażenia organizmu na niepożądane działanie produktu leczniczego [90].

Ostrożność zaleca się także u chorych, w których treprostynil może zwiększyć ryzyko krwawienia poprzez zmniejszanie agregacji płytek krwi [90].

20-ml fiolka produktu leczniczego Remodulin® 10 mg/ml zawiera 55,1 mg sodu. Należy uwzględnić tę informację w przypadku osób stosujących dietę niskosodową [90].

Minimalizowanie ryzyka zakażeń krwi związanych z używaniem cewnika

W celu zminimalizowania ryzyka zakażeń krwi związanych ze stosowaniem cewnika u chorych otrzymujących Remodulin® za pomocą infuzji dożylniej należy się stosować do poniższych zasad:

Zasady ogólne

- ⊗ należy używać centralnego cewnika żylnego z mankietem i tunelizowanego z minimalną liczbą portów;
- ⊗ należy wprowadzać centralny cewnik żylny przy użyciu metod bariery jałowej;
- ⊗ należy stosować odpowiednią higienę rąk (mycie) i metody aseptyczne podczas wprowadzania, wymiany, dostępu, naprawy cewnika lub oceny wzrokowej i/lub zakładania opatrunku w miejscu wprowadzenia cewnika;
- ⊗ do zakrycia miejsca wprowadzenia cewnika należy stosować gazik jałowy (wymieniany co dwa dni) lub jałowy przezroczysty półprzepuszczalny opatrunek (wymieniany co najmniej co siedem dni).

- ⊗ opatrunek należy wymieniać zawsze, gdy przesiąknie, będzie poluzowany, ulegnie zabrudzeniu lub po ocenie wzrokowej miejsca wprowadzenia cewnika.
- ⊗ nie należy stosować miejscowo kremów ani maści z antybiotykiem, ponieważ mogą sprzyjać zakażeniom grzybiczym i bakteriom odpornym na antybiotyki [90].

Należy stosować wbudowany filtr 0,2 mikronowy

Filtr 0,2-mikronowy należy umieścić pomiędzy drenem infuzji i złączką cewnika, wymieniać co 24 godziny w czasie wymiany zbiornika zestawu infuzyjnego [90].

Zalecenia, które mogą być ważne w zapobieganiu przenoszonych z wodą Gram-ujemnych zakażeń krwi

Stosowanie zamkniętego systemu złączki (preferowana jest przegroda rozdzielająca zamiast mechanicznego kranika) zapewnia, że kanał cewnika jest zamknięty zawsze, gdy system do podawania infuzji jest odłączony. Zapobiega to ryzyku narażenia na skażenie mikrobiologiczne. Zamknięty system złączki należy wymieniać co 7 dni [90].

W przypadku wewnętrznego połączenia typu *luer lock* systemu do podawania infuzji, ryzyko skażenia przenoszonymi z wodą drobnoustrojami Gram-ujemnymi może być większe, jeśli połączenie typu *luer lock* jest mokre w czasie wymiany linii infuzyjnej lub zamkniętej złączki. W związku z tym należy odradzić choremu pływanie i zanurzanie systemu infuzyjnego w miejscu połączenia ze złączką cewnika; w czasie wymiany zamkniętej złączki nie powinna być widoczna woda w odprowadzeniach połączeń typu *luer lock* oraz linię infuzyjną można odłączać od zamkniętej złączki tylko co 24 godziny w czasie wymiany [90].

ZESTAWIENIE PROFILI BEZPIECZEŃSTWA LEKÓW VELETRI® I REMODULIN®

W tabeli poniżej przedstawiono: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadkie $< 1/10\ 000$ działania i zdarzenia niepożądane odnotowywane podczas stosowania epoprostenolu (Veletri®) oraz częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem treprostynilu s.c. (Remodulin®).

Tabela 33.
Częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych preparatami Veletri® i Remodulin®

	Działania lub zdarzenia niepożądane	Częstość występowania	
		Veletri®	Remodulin®
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Posocznica (przeważnie związana z systemem do podawania produktu)*	Często	b/d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie liczby płytek, krwawienie o różnej lokalizacji (np. płucne, z przewodu pokarmowego, z nosa, wewnątrzczaszkowe, pozabiegowe, zaotrzewnowe)	Często	b/d
Zaburzenia układu endokrynologicznego	Nadczynność tarczycy	Bardzo rzadko	b/d
Zaburzenia psychiczne	Lęk, nerwowość	Często	b/d
	Pobudzenie	Bardzo rzadko	b/d
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo często	Bardzo często
	Zawroty głowy	b/d	Często
Zaburzenia serca	Częstoskurcz**, rzadkoskurcz***	Często	b/d
	Rozszerzenie naczyń	b/d	Bardzo często
	Niedociśnienie tętnicze	b/d	Często
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca na twarzy (widoczne nawet u znieczulonych chorych)	Bardzo często	b/d
	Niedociśnienie	Często	b/d
	Bładość	Bardzo rzadko	b/d
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Obrzęk płuc	Częstość nieznana	b/d
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, biegunka	b/d	Bardzo często
	Nudności, wymioty, biegunka	Bardzo często	b/d
	Kolka brzuszna, niekiedy zgłaszana jako uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej	Często	b/d
	Suchość w jamie ustnej	Niezbyt często	b/d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często	Bardzo często
	Świąd	b/d	Często
	Nadmierna potliwość	Niezbyt często	b/d

	Działania lub zdarzenia niepożądane	Częstość występowania	
		Veletri®	Remodulin®
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból szczęki/żuchwy	Bardzo często	Bardzo często
	Bóle stawów	Często	b/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból (nieokreślony)	Bardzo często	b/d
	Ból w miejscu podawania infuzji, reakcje odczynowe w miejscu podawania infuzji, krwawienie lub krwiak	b/d	Bardzo często
	Obrzęk	b/d	Często
	Ból w miejscu wstrzyknięcia [^] , ból w klatce piersiowej	Często	b/d
	Miejscowe zakażenie [^]	Rzadko	b/d
	Rumień w okolicy wkłucia [^] , zatkanie długiego cewnika dożylnego [^] , męczliwość, ucisk w klatce piersiowej	Bardzo rzadko	b/d
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	Częstość nieznaną	b/d

*zakażenia związane z cewnikiem, wywołane przez mikroorganizmy nie zawsze uważane za patogeny (w tym mikrokokki)

**częstoskurcz w reakcji na podanie epoprostenolu w dawkach 5 nanogramów/kg mc./min. i mniejszych

***rzadkoskurcz, niekiedy z towarzyszącym niedociśnieniem ortostatycznym, występował u zdrowych ochotników przy podawaniu epoprostenolu w dawkach przekraczających 5 nanogramów/kg mc./min. Rzadkoskurcz związany ze znacznym zmniejszeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi wystąpił po podaniu dożylnym epoprostenolu w dawce odpowiadających dawce 30 nanogramów/kg mc./min. u zdrowych świadomych ochotników

[^]związane z systemem do podawania epoprostenolu;

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Veletri®* i *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remodulin®* [90, 91]

7.14.5. Ocena bezpieczeństwa stosowania leku Veletri® na podstawie dokumentu wydanego przez FDA w 2012 r.

W poniższym podrozdziale zaprezentowano dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Veletri® uzyskane z raportu FDA. Zaburzenia przedstawiono wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Dane dotyczyły zaburzeń występujących podczas stosowania analizowanego leku u chorych z PAH (nie ustalono jednak związku z analizowaną interwencją). Zdarzenia niepożądane były klasyfikowane w następujący sposób:

- ⊕ zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie terapii dawką początkową lub podczas zwiększania dawki leku;

- ⊗ zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas długotrwałego podawania leku;
- ⊗ zdarzenia niepożądane związane z systemem podawania leku.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie terapii dawką początkową lub podczas zwiększania dawki leku

W fazie wczesnych badań klinicznych, dawkę epoprostenolu zwiększano o 2 ng/kg/min. do momentu wystąpienia objawów braku tolerancji na lek. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ograniczających możliwość zwiększenia dawki leku należały zdarzenia związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych, głównie wywołane epoprostenolem. Najczęściej występującymi (co najmniej u 1% chorych) zdarzeniami niepożądanymi, związanymi z koniecznością zmniejszenia dawki leku były: ból głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie, uderzenia gorąca, bóle w klatce piersiowej, niepokój, zawroty głowy, bradykardia, duszność, ból brzuszny, ból mięśniowo-szkieletowy oraz tachykardia. Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 34.

Zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 1% chorych w czasie terapii dawką początkową lub podczas zwiększania dawki EPR

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość [%] n=391	Zdarzenia niepożądane
Zaburzenia psychiczne	11	niepokój, nerwowość, pobudzenie*
Zaburzenia układu nerwowego	49	ból głowy
	8	zawroty głowy
	1	niedoczulica, parestezje
Zaburzenia serca	11	ból w klatce piersiowej
	5	bradykardia
	2	duszność
	1	tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	58	uderzenia gorąca
	16	niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	32	nudności, wymioty
	5	ból brzuszny
	1	niestrawność
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3	ból mięśniowo-szkieletowy
	2	ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1	nadmierne pocenie się

*częstość zdarzeń niepożądanych: nerwowość, niepokój i pobudzenie przedstawiono łącznie, mimo tego, iż pobudzenie kwalifikuje się do zaburzeń systemu nerwowego;
Źródło: opracowanie własne na podstawie [93]

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas długotrwałego podania leku

Interpretację zdarzeń niepożądanych u chorych z PAH komplikują cechy kliniczne tego problemu zdrowotnego, które są podobne do działań niepożądanych związanych z epoprostenolem. W związku z powyższym, interpretacja farmakologicznego efektu przyjmowania epoprostenolu może być mylna. Zdarzenia niepożądane mogą być związane z chorobą podstawową (duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, obrzęki, niedotlenienie, niewydolność prawej komory serca i bladość). Jednakże część działań niepożądanych może bezsprzecznie być związanych z epoprostenolem: niedociśnienie, bradykardia, częstoskurcz, obrzęk płuc, krwawienie z różnych miejsc, ból brzucha, nieokreślony ból, ból głowy, nadmierne pocenie się, wysypka, bóle stawów, ból szczęki, uderzenia gorąca, biegunka, nudności i wymioty, objawy grypopodobne, lęk/nerwowość, niepokój i trombocytopenia. W czasie terapii epoprostenolem zgłaszano również: ból w klatce piersiowej, zmęczenie i bladość. W wyżej wymienionych przypadkach nie można wykluczyć wpływu leku na wystąpienie wymienionych zdarzeń niepożądanych.

U chorych z IPAH lub HPAH

W celu odróżnienia działań od zdarzeń niepożądanych, spowodowanych chorobą podstawową, przedstawiono wyniki porównania częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych u chorych przyjmujących epoprostenol w stosunku do leczenia konwencjonalnego. Uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły o co najmniej 10% częściej w przypadku chorych przyjmujących epoprostenol (tabela poniżej). W badaniach udział brali chorzy z IPAH lub HPAH. Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 35.

Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych z IPAH lub HPAH przyjmujących EPR w porównaniu do leczenia standardowego

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość [%]		Zdarzenia niepożądane
	EPR n=52	BSC n=54	
Zaburzenia psychiczne	21	9	niepokój, nerwowość, drżenie*
Zaburzenia układu nerwowego	83	70	zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)
	83	33	ból głowy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość [%]		Zdarzenia niepożądane
	EPR n=52	BSC n=54	
	12	2	niedoczulica, przeczulica, parestezje
Zaburzenia serca	35	24	tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	42	2	uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	67	48	wymioty, nudności
	37	6	biegunka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	54	0	ból szczęki
	44	31	ból mięśni
	35	15	niespecyficzny ból mięśniowo-szkieletowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	25	11	objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze**, posocznica***

*częstość zdarzeń niepożądanych niepokój, nerwowość i drżenie przedstawiono łącznie, mimo tego, iż drżenie kwalifikuje się do zaburzeń układu nerwowego;

**zaklasyfikowane do zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej;

***posocznica kwalifikuje się do zakażeń i zarażeń pasożytniczych, ze względu na podanie łącznego wyniku dla zdarzeń niepożądanych (dreszcze, objawy grypopodobne, gorączka, posocznica), nie rozdzielano ich;

Źródło: opracowanie własne na podstawie [93]

U chorych z PAH/SSD

W celu odróżnienia działań od zdarzeń niepożądanych spowodowanych chorobą podstawową, przedstawiono wyniki porównania częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych u chorych przyjmujących epoprostenol w stosunku do leczenia standardowego. Uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły o co najmniej 10% częściej w przypadku chorych przyjmujących epoprostenol.

Tabela 36.

Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych z PAH/SSD przyjmujących EPR w porównaniu do leczenia standardowego

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość [%]		Zdarzenia niepożądane
	EPR n=56	BSC n=55	
Zaburzenia układu nerwowego	46	5	ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	23	0	uderzenia gorąca
	13	0	niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i	66	47	jadłowstręt

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość [%]		Zdarzenia niepożądane
	EPR n=56	BSC n=55	
jelit	41	16	wymioty, nudności
	50	5	biegunka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	75	0	ból szczęki
	84	65	ból, ból karku, ból stawów
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	39	24	owrzodzenie skóry
	25	4	wypryski, wysypka, pokrzywka

Źródło: opracowanie własne na podstawie [93]

Dodatkowo u kilku chorych odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych (nie ustalono związku między ich wystąpieniem a podaniem EPR): zator płucny i niewydolność wątroby.

Zdarzenia niepożądane związane z systemem podawania leku

Epoprostenol podawany jest w ciągłym wlewie za pomocą małej, przenośnej pompy infuzyjnej. Roztwór dostarczany jest przez cewnik umieszczony w żyłę centralnej. W czasie badania trwającego do 12 tyg. lokalne zakażenia wystąpiły u około 18%, a ból u około 11% chorych z PAH. Stosunek częstości wystąpienia posocznicy (liczba infekcji w przeliczeniu na jednego chorego w ciągu roku) wynosił 0,3 w długoterminowym okresie obserwacji chorych przyjmujących EPR. Wskaźnik ten natomiast był wyższy u chorych żywiących się pozajelitowo z użyciem cewników dożylnych, ale jednocześnie niższy, niż u chorych z nowotworami, którzy stosowali te cewniki. Zakłócenia w pracy urządzenia dostarczającego lek w postaci bolusa było powodem nieprawidłowego dostarczania dawki epoprostenolu choremu, a co za tym idzie – pojawienia się objawów związanych z nadmierną lub niewystarczającą ilością podanego epoprostenolu.

Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane po dopuszczeniu do obrotu

Zaobserwowane zdarzenia niepożądane²⁴ po dopuszczeniu epoprostenolu do obrotu:

²⁴ brak możliwości oszacowania częstości obserwowanych zdarzeń niepożądanych ze względu na brak danych odnośnie wielkości populacji składającej się z chorych dobrowolnie zgłaszających zdarzenia niepożądane

- ⊗ zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość, hipersplenizm, powiększenie śledziony;
- ⊗ zaburzenia endokrynologiczne: nadczynność tarczycy.

7.15. Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono:

- ⊗ zestawienie profilu bezpieczeństwa na podstawie badań randomizowanych: *Barst 1996*, *Hiremath 2010* i *Simonneau 2002*;
- ⊗ częstość występowania zakażeń na podstawie badań obserwacyjnych: rejestr *REVEAL* (publikacja *Kitterman 2012*) oraz badanie kohortowe *López-Medrano 2012*;
- ⊗ zestawienie profili bezpieczeństwa epoprostenolu i treprostynilu na podstawie ChPL *Veletri®* oraz *Remodulin®*;
- ⊗ ocenę bezpieczeństwa stosowania leku *Veletri®* na podstawie dokumentu wydanego przez FDA w 2012 roku.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do niniejszej analizy oceniono według zaleceń GRADE [13].

Jakość danych z badań randomizowanych *Barst 1996*, *Hiremath 2010* została oceniona jako średnia (szczegóły znajdują się w powyższym rozdziale, Rozdział 7.13), natomiast jakość danych z badania *Simonneau 2002* oceniono jako wysoką. Jest to badanie randomizowane, z podanym opisem randomizacji, podwójnie zaślepienie, z niewielką utratą chorych. Dodatkowo o jego jakości świadczy długi okres obserwacji chorych i fakt, że jest to badanie wieloośrodkowe i międzynarodowe. Jedynym ograniczeniem badania *Simonneau 2002* jest brak opisu metody zaślepienia – podano jedynie informację, iż pomiar 6MWT był przeprowadzony przez zaślepionych badaczy, którzy nie byli zaangażowani w codzienną opiekę nad chorymi.

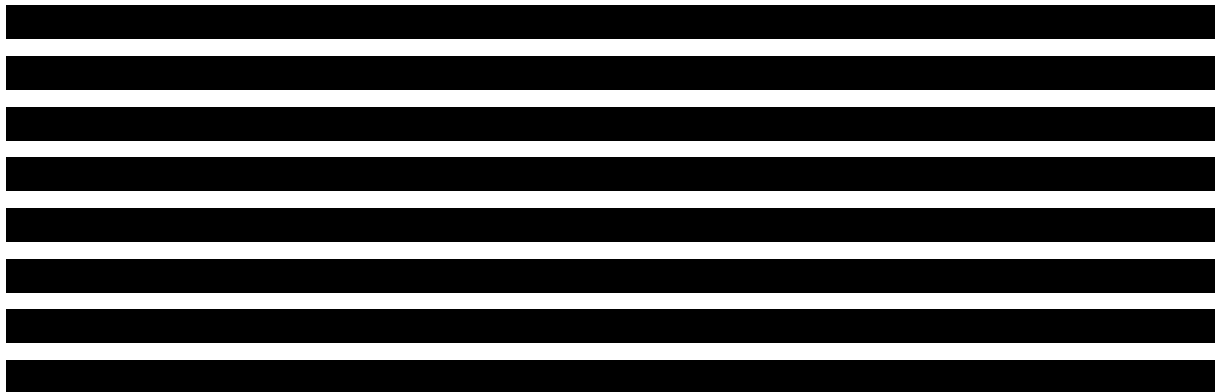
Waga wszystkich punktów końcowych włączonych do analizy bezpieczeństwa została oceniona jako krytyczna ponieważ punkty te są istotne klinicznie.

Porównanie pośrednie danych dotyczących bezpieczeństwa analizowanych interwencji nie było możliwe, zdecydowano jednak o opisowym zestawieniu wyników. Na podstawie niniejszego zestawienia można przypuszczać, że TRE i.v. jest mniej bezpieczny, niż TRE

s.c. (stosowanie TRE i.v. prawdopodobnie wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zakażeń systemowych, a w przypadku TRE s.c. głównym zagrożeniem wydają się być zdarzenia niepożądane występujące w miejscu podania). Porównanie bezpieczeństwa EPR względem TRE jest utrudnione ze względu na ograniczone dane, niespójność w sposobie raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: w badaniu *Barst 1996* odnotowywano działania niepożądane a także odsetek zdarzeń lub odsetek chorych ze zdarzeniem i w publikacji zostały przedstawione tylko dla chorych przyjmujących EPR, natomiast w badaniach *Hiremath 2010* i *Simonneau 2002* przedstawiono odsetki chorych ze zdarzeniem w obydwu analizowanych w publikacjach grupach, czyli TRE i BSC. Można jedynie przypuszczać, że profil bezpieczeństwa EPR i TRE i.v. jest porównywalny.

Na podstawie obserwacyjnych badań: *REVEAL* (publikacja *Kitterman 2012*) oraz *López-Medrano 2012* przedstawiono porównanie częstości zakażeń występujących po zastosowaniu EPR i TRE. Jakość danych z badania *REVEAL* (wieloośrodkowy rejestr) oceniono jako niską, a z badania *López-Medrano 2012* jako bardzo niską. W przypadku tych badań nie podano wyników dla liczby chorych ze zdarzeniem, ale przedstawiono liczbę zdarzeń niepożądanych. W publikacji *López-Medrano 2012* nie opisano utraty chorych z badania, dodatkowo 2 osoby z grupy kontrolnej przyjmowały jednocześnie epoprostenol. Z kolei w badaniu *REVEAL* nie odnotowano utraty chorych, a okres obserwacji był stosunkowo długi.

Na podstawie niniejszych badań obserwacyjnych udowodniono, że TRE i.v. wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zakażeń krwi ogółem w porównaniu do EPR. W przypadku zakażeń odcewnikowych nie wykazano różnic pomiędzy badanymi substancjami czynnymi. Wydaje się więc, że profil bezpieczeństwa EPR jest podobny bądź korzystniejszy, niż TRE i.v.



Według danych, przedstawionych w ChPL Veletri® najczęściej występującymi działaniami lub zdarzeniami niepożądanymi u chorych z PAH, przyjmujących EPR były: bóle głowy, uderzenia gorąca na twarzy, nudności, wymioty, biegunka, ból szczęki/żuchwy i ból nieokreślony. Natomiast w ChPL Remodulin® wskazano, iż przyjmowanie TRE s.c. wiąże się najczęściej z działaniami takimi jak: bóle głowy, rozszerzenie naczyń, nudności, biegunka, wysypka, ból szczęki/żuchwy, ból w miejscu podawania infuzji, reakcje odczynowe w miejscu podawania infuzji, krwawienie lub krwiak. Natomiast u chorych, otrzymujących TRE i.v. zgłaszano zakażenia krwi i posocznice związane z centralnym cewnikiem żylnym. Wydaje się więc, że EPR (Veletri®) może charakteryzować się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, niż TRE s.c. i TRE i.v.

W dokumencie FDA z 2012 roku zdarzenia niepożądane (nie ustalono związku z analizowaną interwencją), występujące podczas stosowania EPR u chorych z PAH podzielono na te, które wystąpiły w czasie terapii dawką początkową lub podczas zwiększania dawki leku, zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas długotrwałego podawania leku oraz te, które są związane z systemem podawania leku. Zdarzenia te związane są z wieloma układami i narządami, i mogą pojawiać się nawet u 83-84% chorych przyjmujących EPR (ból, ból karku, ból stawów u chorych z PAH/SSD, ból i zawroty głowy u chorych z IPAH lub HPAH).

8. Ograniczenia

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

- ⊕ analizę oparto na założeniu, że skuteczność i bezpieczeństwo EPR (Veletri[®]) są identyczne do EPR (Flolan[®]), główną analizę wykonano więc w oparciu o wyniki dla EPR (Flolan[®]), a nie EPR (Veletri[®]);
- ⊕ nie odnaleziono wysokiej jakości badań umożliwiających bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa epoprostenolu i treprostynilu;
- ⊕ brak możliwości oceny bezpieczeństwa EPR i TRE w ramach porównania pośredniego;
- ⊕ w badaniach, które włączono do porównania pośredniego, analizowano tylko część populacji chorych z PAH (IPAH i HPAH), brak więc danych dla chorych z innymi podtypami PAH;
- ⊕ badanie *Barst 1996* było badaniem pojedynczo zaślepionym, natomiast badanie *Hiremath 2010* podwójnie zaślepionym – możliwe, że wyniki nie mają równego stopnia wiarygodności;
- ⊕ w badaniu *López-Medrano 2012* część chorych w grupie kontrolnej jednocześnie przyjmowała EPR;
- ⊕ badanie *Hiremath 2010* zostało włączone do analizy, mimo tego, że chorzy po 12 tygodniach terapii osiągnęli średnio dawkę TRE i.v. 72 ng/kg/min., natomiast na podstawie planu szybkości zwiększania dawki przedstawionego w ChPL Remodulin[®] można wnioskować, iż po 12 tygodniach średnia dawka TRE i.v. powinna wynosić ok. 25 ng/kg/min.;
- ⊕ analizę wykonano w oparciu o wyniki dla TRE i.v., pomimo że w ChPL Remodulin[®] wskazano, że w pierwszej kolejności u chorych z PAH należy wybierać TRE s.c.

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia EPR w porównaniu do TRE u chorych z PAH w 1. kategorii klinicznej, których zaklasyfikowano do III-IV klasy czynnościowej wg WHO.

Na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z PAH, zagranicznych i polskich rekomendacji dotyczących stosowania lub finansowania terapii w leczeniu analizowanej populacji, doniesień dr hab. n. med. Bożeny Sobkowicz, prof. nadzw. dr hab. n. med. Anny Fijałkowskiej i analizy *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego* realizowanego w Polsce, stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla epoprostenolu jest treprostynil.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność analizowanych terapii, zidentyfikowano jedynie niskiej jakości badania porównujące bezpośrednio bezpieczeństwo EPR i TRE. W wyniku wieloetapowego przeglądu systematycznego zakwalifikowano badania, na podstawie których mogło być możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego. Podczas oceny homogeniczności wyłoniono 2 badania (*Barst 1996* i *Hiremath 2010*) na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie.

Ze względu na brak randomizowanych badań, które umożliwiają bezpośrednio lub pośrednie porównanie epoprostenolu (Veletri[®]) względem treprostynilu przyjęto, iż zasadnym jest wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie leku Veletri[®] na podstawie danych dla leku Flolan[®] (dowodów na słuszność tego założenia dostarczają wyniki porównania leków Veletri[®] i Flolan[®]). Analizę oparto więc o pośrednie porównanie epoprostenolu (Flolan[®]) z treprostynilem przez wspólną referencję – BSC. Porównanie pośrednie profili bezpieczeństwa nie było możliwe, przedstawiono więc dodatkową ocenę bezpieczeństwa na podstawie:

- ⊕ zestawienia profilu bezpieczeństwa na podstawie badań randomizowanych: *Barst 1996*, *Hiremath 2010* i *Simonneau 2002*;
- ⊕ częstości występowania zakażeń na podstawie badań obserwacyjnych: rejestr *REVEAL* (publikacja *Kitterman 2012*) oraz badanie kohortowe *López-Medrano 2012*;
- ⊕ zestawienia profili bezpieczeństwa epoprostenolu i treprostynilu na podstawie ChPL Veletri[®] oraz Remodulin[®];

- ⊗ oceny bezpieczeństwa stosowania leku Veletri® na podstawie dokumentu wydanego przez FDA w 2012 roku.

Veletri® vs Flolan®

Udowodniono, iż Veletri® i Flolan® są identyczne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chorych z PAH. Po 28 dniach badania nie zaobserwowano dużych różnic w odsetkach chorych, u których nastąpiła poprawa stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA (istotny klinicznie punkt końcowy; jeżeli przyjąć, że zmiana o co najmniej 1 stopień jest istotna klinicznie u chorych z PAH, to w badaniu *Chin 2014* istotną klinicznie poprawę odnotowano u 33,4% chorych otrzymujących EPR (Veletri®) i 30% osób przyjmujących EPR (Flolan®)). Różnic nie zaobserwowano także w medianach parametrów klinicznych oraz hemodynamicznych serca i płuc (parametry te najprawdopodobniej wpływają na istotne klinicznie punkty końcowe, nie odnaleziono jednak danych, potwierdzających to założenie; jeżeli przyjąć, że zmiana tętna o co najmniej 20 uderzeń na minutę jest istotna klinicznie, to średnia zmiana tętna dla chorych otrzymujących EPR (Veletri®) lub EPR (Flolan®) nie była istotna klinicznie; dla pozostałych punktów końcowych nie odnaleziono informacji dotyczących tego, jaka minimalna zmiana jest niezbędna, aby wpłynąć na istotny klinicznie punkt końcowy w rozpatrywanej populacji). Preparaty są porównywalne w odniesieniu do stężeń metabolitów epoprostenolu (prawdopodobnie nie są istotnym klinicznie punktem końcowym, nie odnaleziono jednak danych potwierdzających to założenie).

Niewielkie rozbieżności odnotowano tylko w 6MWT, które mogą wynikać z różnic w tym parametrze pomiędzy grupami na początku badania. Nie jest to istotny klinicznie punkt końcowy. Za istotną klinicznie zmianę tego punktu końcowego w analizowanym problemie zdrowotnym uznaje się zmianę o ok. 33 m (zarówno EPR (Veletri®), jak i EPR (Flolan®) istotnie klinicznie poprawiły wynik 6MWT u badanych chorych z PAH). Ten punkt końcowy posiada wiele wad związanych z brakiem możliwości porównania go z pogorszeniem stanu zdrowia, co jest dużym ograniczeniem jego stosowania jako punktu końcowego w badaniu klinicznym.

Wyniki badania *Chin 2014* wskazują także na to, iż epoprostenol może być z powodzeniem stosowany także we wskazaniach pozarejestacyjnych.

EPR vs TRE

Pośrednio porównano skuteczność EPR (Flolan®) względem TRE na podstawie wyników badań *Hiremath 2010* i *Barst 1996*. Udowodniono, że wykazują one podobną skuteczność w odniesieniu do wszystkich wspólnych punktów końcowych: zgonów (istotny klinicznie punkt końcowy; w badaniu *Barst 1996* nie odnotowano zgonów u osób przyjmujących EPR, a w badaniu *Hiremath 2010* zgon związany z progresją PAH wystąpił u 10% chorych), oceny stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA (jeżeli przyjąć, że zmiana o co najmniej 1 stopień jest istotna klinicznie u chorych z PAH, to w badaniu *Barst 1996* istotną klinicznie poprawę odnotowano u 40% osób otrzymujących EPR, a w badaniu *Hiremath* u 54,5% chorych przyjmujących TRE) i 6MWT (obydwie substancje wpływają na istotną klinicznie poprawę tego punktu końcowego). Porównanie pośrednie punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem nie było możliwe.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Na podstawie zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa z badań *Barst 1996*, *Hiremath 2010* i *Simonneau 2002* można przypuszczać, że TRE i.v. jest mniej bezpieczny, niż TRE s.c. (stosowanie TRE i.v. prawdopodobnie wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zakażeń systemowych, a w przypadku TRE s.c. głównym zagrożeniem wydają się być zdarzenia niepożądane występujące w miejscu podania). Porównanie bezpieczeństwa EPR względem TRE jest utrudnione ze względu na ograniczone dane, niespójność w sposobie raportowania danych do bezpieczeństwa: w badaniu *Barst 1996* odnotowywano działania niepożądane a także odsetek zdarzeń lub odsetek chorych ze zdarzeniem i w publikacji zostały przedstawione tylko dla chorych przyjmujących EPR, natomiast w badaniach *Hiremath 2010* i *Simonneau 2002* przedstawiono odsetki chorych ze zdarzeniem w obydwu analizowanych w publikacjach grupach, czyli TRE i BSC. Można jedynie przypuszczać, że profil bezpieczeństwa EPR i TRE i.v. jest porównywalny.

Bezpieczeństwo EPR i TRE oceniono także na podstawie badań obserwacyjnych, bezpośrednio porównujących te preparaty lecznicze. Wykazano, że są one porównywalne pod względem ryzyka wystąpienia odcewnikowych zakażeń krwi oraz że EPR wiąże się ze znamienne niższym ryzykiem pojawienia się zakażeń krwi ogółem.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa EPR i TRE została oceniona także na podstawie charakterystyk produktów leczniczych Veletri® i Remodulin®. Bazując na tych dokumentach, wydaje się, że EPR (Veletri®) może charakteryzować się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, niż TRE s.c. i TRE i.v.

Na podstawie dokumentu FDA z 2012 roku oceniono, że zdarzenia niepożądane (nie ustalono związku z analizowaną interwencją), występujące u chorych otrzymujących EPR związane są z wieloma układami i narządami, i mogą pojawiać się nawet u 83-84% chorych. Te najczęstsze zdarzenia mają charakter bólowy (ból, ból karku, ból stawów u chorych z PAH/SSD, ból i zawroty głowy u chorych z IPAH lub HPAH).

Na podstawie wyników dodatkowej oceny bezpieczeństwa można wnioskować, iż oceniane technologie mogą być z powodzeniem stosowany także we wskazaniach pozarejestacyjnych (ich bezpieczeństwo zostało udowodnione).

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż epoprostenol wykazuje porównywalną skuteczność względem treprostynilu stosowanego aktualnie w *Programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce*. Porównanie profilu bezpieczeństwa obydwu terapii było ograniczone, jednak prawdopodobnie epoprostenol nie jest mniej bezpiecznym lekiem niż stosowany obecnie treprostynil. Należy podkreślić, że epoprostenol jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu chorych z PAH w IV klasie czynnościowej wg WHO i rekomendowanym (jedyne z tak wysoką siłą rekomendacji i poziomem wiarygodności) w tej klasie przez wytyczne ESC/ERS 2009. Stosowanie epoprostenolu w polskiej praktyce klinicznej jest więc zasadne i należy go uznać za terapię skuteczną i bezpieczną.

10. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują, że EPR (Veletri®) cechuje się zbliżoną skutecznością względem TRE. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi substancjami w stosunku do częstości występowania zgonów, zmiany lub braku zmiany stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA i 6MWT. Profil bezpieczeństwa obydwu terapii jest najprawdopodobniej zbliżony. Porównanie bezpieczeństwa EPR z TRE jest utrudnione ze względu na niewystarczającą ilość informacji, podanych w analizowanych badaniach.

Na podstawie zaleceń GRADE oceniono wagę analizowanych punktów końcowych. Istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak stan sprawności wg klasyfikacji NYHA, częstość występowania zgonów czy profil bezpieczeństwa mają wagę krytyczną, natomiast pozostałe – wpływające na istotne klinicznie punkty końcowe mają wagę wysoką, ponieważ są niezbędne do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej.

Wnioski o jakości danych, pochodzących z poszczególnych badań, oparto także o zalecenia GRADE. Jakość wyników porównania leków Veletri® i Flolan® oceniono jako średnią, wyników porównania pośredniego EPR względem TRE jako niską, a porównania bezpośredniego tych substancji jako niską i bardzo niską (szczegółowa ocena znajduje się w powyższych rozdziałach: 7.11, 7.13 i 7.15).

Wiarygodność wewnętrzna analizy została oceniona na podstawie jakości badań do niej włączonych. Wyniki analizy zostały oparte na założeniu, że skuteczność i bezpieczeństwo EPR dwóch firm (Veletri® i Flolan®) są identyczne. Założenie to przyjęto na podstawie wyników badania, którego jakość danych oceniono jako średnią. Główna analiza oparta jest na wynikach porównania pośredniego, którego jakość jest niższa, niż porównania bezpośredniego (ostatecznie oceniono ją jako niską). Dodatkowo badanie *Hiremath 2010* zostało włączone do analizy, mimo tego, że chorzy po 12 tygodniach terapii osiągnęli średnio dawkę TRE i.v. 72 ng/kg/min., natomiast na podstawie planu szybkości zwiększania dawki przedstawionego w ChPL Remodulin® można wnioskować, iż po 12 tygodniach średnia dawka TRE i.v. powinna wynosić ok. 25 ng/kg/min. Średnia dawka treprostynilu pod koniec badania była jednak znacznie niższa od maksymalnej dopuszczalnej dawki, podanej w ChPL Remodulin® (125 ng/kg/min.). Na podstawie publikacji poglądowych i badań klinicznych

stwierdzono, że w badaniach klinicznych dawkowanie treprostynilu s.c. jest podobne do dawkowania epoprostenolu, jednak stosowana w badaniach dawka treprostynilu i.v. jest zwiększana co najmniej dwukrotnie, by osiągnąć efektywność kliniczną [11, 37, 38, 46]. Zależność ta jest trudna do wyjaśnienia, zważywszy na fakt, że u zdrowych ochotników udowodniono biorównoważność treprostynilu s.c. i i.v. [23]. Ponadto, brak wysokiej jakości danych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa także obniża wiarygodność wewnętrzną analizy. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe czynniki, wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako niską.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako niska. W raporcie uwzględniono badania obserwacyjne, ale oceniały one jedynie bezpieczeństwo EPR i TRE, i tylko jedno z nich zostało przeprowadzone na dużej grupie chorych z PAH. Ponadto profil bezpieczeństwa został przedstawiony jako odsetek zdarzeń, a nie jako odsetek chorych ze zdarzeniem. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzą z randomizowanych badań klinicznych i w związku z tym odniesienie ich do praktyki klinicznej jest utrudnione. Potrzebne są dodatkowe badania obserwacyjne na dużej grupie chorych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo EPR i TRE w leczeniu PAH.

W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono badań trwających, planowanych lub zakończonych (ale nieopublikowanych), które w najbliższym czasie mogłyby wpłynąć na wyniki niniejszej analizy.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 11 przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia do analizy. Włączone przeglądy to: *Tonelli 2013, Macchia 2011, Janda 2010, Macchia 2010, Ryerson 2010, Steele 2010, Chen 2009, Benedict 2007, Hackman 2006, Paramothoyan 2005 i Herner 1999*. Część badań pierwotnych, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, została włączona do odnalezionych przeglądów systematycznych. W jednym z przeglądów (*Hackman 2006*) wskazano, że EPR i.v. i bozentan p.o. wydają się być skuteczniejsze w leczeniu PAH niż iloprost inh., treprostynil s.c., sildenafil czy beraprost p.o. W przeglądzie tym uwzględniano także badania dotyczące serii przypadków oraz badania, w których zmieniano terapię z EPR na TRE. Wnioski z tego przeglądu nie są poparte wynikami porównania pośredniego. W pozostałych opracowaniach nie porównywano badanej interwencji z wybranym komparatorem. W najnowszym przeglądzie został podkreślony brak bezpośrednich badań porównawczych różnych terapii stosowanych w PAH (istnieją tylko badania porównujące lek

z placebo) oraz potrzebę zaprojektowania ich tak, by porównać skuteczność głównych terapii nadciśnienia płucnego.

Epoprostenol stosowany do tej pory w terapii PAH (produkt Flolan®) miał wiele ograniczeń związanych z krótkim okresem półtrwania w postaci roztworu. Nowy produkt dostępny na rynku – Veletri® cechuje się podwyższoną stabilnością w postaci roztworu w temperaturze pokojowej. W badaniu *Lambert 2012* [24] przeprowadzono testy stabilności epoprostenolu zawartego w produkcie Veletri® w temperaturze 5°C, 25°C i 30°C oraz zbadano ryzyko zakażeń leku przez bakterie i grzyby w okresie do 14 dni. W badaniu tym wykazano, iż epoprostenolu (Veletri®) jest stabilny do 3 dni w temperaturze 25°C i do 7 dni w temperaturze 5°C. W żadnej z prób nie wyhodowano analizowanych drobnoustrojów. Udowodniono więc, że produkt Veletri® ma podwyższoną stabilność, a tym samym potencjał, by zwiększyć wygodę stosowania leku – brak konieczności stosowania lodu do wychłodzenia leku podczas podawania.

11. Załączniki

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

Tabela 37.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak Rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdziały 5 i 6
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak Rozdziały 7.9 i 11.5
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdział 7.3.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdział 7.12

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdziały 7.4.3 i 7.5.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdziały 7.3.1 i 7.5.1
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdziały 7.3.3, 7.4.3, 7.5.3 i 11.6
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdziały 7.9 i 11.5
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdział 11.5
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdziały 7.9, 11.5
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdział 11.5
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdział 11.5
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdział 11.5
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdział 11.5
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdział 11.5
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdziały 7.10, 7.12 i 7.14
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdział 7.14.5

Źródło: opracowanie własne

11.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 38.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, tw, kw] ^a
#1	"pulmonary arterial hypertension"	5967	356	9441
#2	"pulmonary artery hypertension"	846	27	1291
#3	"pulmonary hypertension"	33398	871	35983
#4	"lung hypertension"	31	1	48
#5	PAH OR PHT OR PHTN OR IPAH OR FPAH	15919	485	23512
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	47337	1433	59676
#7	epoprostenol OR velettri OR flolan	12470	545	1775 ^{^^}
#8	#6 AND #7	1382	101 [^]	1092
#9	random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR study OR studies OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR "systematic review" OR trial* OR blind* OR mask* OR "systematic overview" OR review	11294745	n/d	11604295 ^{^^^}
#10	#8 AND #9	988	n/d	752

[^]liczba publikacji odnalezionych w bazie CENTRAL (II etap) wynosiła 79, w pozostałych bazach The Cochane Library liczba trafień wynosiła 22 (I etap)

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn (ang. *trade name* – nazwa handlowa)

^{^^^}dodatkowo zastosowano deskryptor pt (ang. *publication type* – typ publikacji)

^a ab (ang. *abstract* – streszczenie), ti (ang. *title* – tytuł), ot (ang. *original title* – oryginalny tytuł), tw (ang. *text word* – słowa w tekście), kw (ang. *key word* – słowa kluczowe)

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 15.01.2014 r.

Tabela 39.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, tw, kw]
#1	"pulmonary arterial hypertension"	5995	356	9477
#2	"pulmonary artery hypertension"	849	27	1297
#3	"pulmonary hypertension"	33471	871	36041
#4	"lung hypertension"	31	1	48
#5	PAH OR PHT OR PHTN OR IPAH OR FPAH	15962	485	23594
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	47449	1433	59813
#7	treprostinil OR trepostinil OR remodulin OR "u62840" OR u62840 OR "u-62840"	331	56	648 [^]
#8	#6 AND #7	273	51 ^{^^}	538
#9	random* OR randomised OR randomized OR blind* OR mask*	1031613	n/d	1083968 ^{^^}
#10	#8 AND #9	72	n/d	79

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor pt

^{^^^}w bazie CENTRAL liczba trafień wyniosła 40

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 24.01.2014 r.

11.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 40.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	epoprostenol	25
	veletri	0
	flolan	1
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	epoprostenol AND "pulmonary arterial hypertension"	74
	veletri	0
	flolan AND "pulmonary arterial hypertension"	12
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	epoprostenol AND pulmonary arterial hypertension	22
	veletri	8
	flolan AND pulmonary arterial hypertension	10
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	epoprostenol AND pulmonary arterial hypertension	48
	veletri AND pulmonary arterial hypertension	48
	flolan AND pulmonary arterial hypertension	48
Current Controlled Trials Register http://www.controlled-trials.com/	epoprostenol	0
	veletri	0
	flolan	0
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)	epoprostenol	0
	veletri	0

Baza	Strategia	Wynik
http://www.urpl.gov.pl/	folian	0

Źródło: opracowanie własne
Data wyszukiwania: 17.02.2014

11.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 41.

Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania epoprostenolu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego

Badanie	Kryteria Cook'a	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Tonelli 2013</i> [88]	5/5	Medline, Embase i Cochrane Library (b/d) Przeszukano także rejestr badań klinicznych clinicaltrials.gov (18 lipca 2012 r.) oraz rejestr badań klinicznych WHO www.who.int/ictrp/en (b/d)	Przegląd systematyczny terapii stosowanych w leczeniu nadciśnienia płucnego zatwierdzonych przez FDA (ocena możliwości wykonania metaanalizy sieciowej). Jak również identyfikacja potencjalnych braków w metodyce badań przeprowadzanych w opisywanej populacji.	75 badań RCT (w tym: 34 nieopublikowane) <u>3 badania włączono do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC lub TRE+BSC vs BSC):</u> ⊗ <i>Barst 1996;</i> ⊗ <i>Hiremath 2010;</i> ⊗ <i>Simonneau 2002.</i>	Leki zatwierdzone przez FDA w terapii nadciśnienia płucnego porównywane są prawie wyłącznie z placebo. Problem braku bezpośrednich badań porównawczych można rozwiązać poprzez zaprojektowanie badania, które bezpośrednio porówna skuteczność głównych strategii leczenia nadciśnienia płucnego.
<i>Macchia 2011</i> [83]	4/5 (nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania)	Medline, Embase, Cinahl (od stycznia 1985 r. do stycznia 2010 r.)	Analiza wyników badań klinicznych, oceniających leki rozszerzające naczynia, stosowane w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego i analiza głównych wyników metaanaliz.	26 badań RCT <u>2 badania włączono do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC lub TRE+BSC vs BSC):</u> ⊗ <i>Barst 1996;</i> ⊗ <i>Simonneau 2002.</i>	Wytyczne oraz badania dotyczące leczenia chorych z PAH należy interpretować z ostrożnością, ponieważ okres obserwacji większości dotychczasowych badań klinicznych był krótszy niż 4 m-ce oraz nie uwzględniały one czasu przeżycia całkowitego jako punktu końcowego (tylko w jednym z odnalezionych badań czas przeżycia całkowitego analizowany był jako główny punkt końcowy). Porównywanie czasu przeżycia całkowitego w

Badanie	Kryteria Cook'a	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
					<p>przedłużeniach badań bez zaślepienia nie jest wystarczające do prawidłowej oceny czasu przeżycia. Wykazano statystycznie istotną poprawę wydolności wysiłkowej u chorych leczonych epoprostenolem, fosfodiesterazami typu 5, analogami prostacyklin oraz antagonistami receptora endoteliny.</p> <p>Wykazano także statystycznie istotne zmniejszenie naczyniowego oporu płucnego i ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej po zastosowaniu wszystkich analizowanych leków rozszerzających naczynia krwionośne. Zbiórny efekt działania leków rozszerzających naczynia krwionośne prowadzi do 39% (2-62%) obniżenia śmiertelności. Należy wziąć pod uwagę, iż ten skumulowany efekt działania leków jest spowodowany przez połączenie 3 odrębnych klas leków charakteryzujących się różnym mechanizmem działania.</p>
<i>Janda 2010 [82]</i>	5/5	Medline, Embase (do marca 2009 r.), PapersFirst, Cochrane collaboration, Cochrane Register – controlled trails (b/d).	Przegląd systematyczny i synteza danych pochodzących z aktualnych badań nad PAH związanym z wirusem HIV.	85 badań, w tym: 69 badań zawierających 154 opisy przypadków, 13 badań kohortowych, 1 seria przypadków i 2 badania kliniczno-kontrolne), Brak badań włączonych do	Istnieją dowody świadczące o korzyści wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej, prostaglandynami oraz terapii bozentanem, które są jednak ograniczone ze względu na niską jakość wyników z badań kohortowych, serii przypadków czy badań kliniczno-kontrolnych. W celu

Badanie	Kryteria Cook'a	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
				niniejszej analizy.	oceny wpływu leków: przeciwzakrzepowych, moczopędnych, blokerów kanału wapniowego, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, blokerów receptora endoteliny czy prostaglandyn na umieralność i chorobowość chorych z PAH związanym z wirusem HIV, niezbędne jest przeprowadzenie wysokiej jakości badań RCT.
<i>Macchia 2010</i> [84]	4/5 (nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania)	Medline, Embase, Cinahl (od stycznia 1985 r. do kwietnia 2009 r.)	Przegląd systematyczny aktualnych dowodów naukowych, pochodzących z dotychczasowych badań klinicznych oraz przedstawienie zalet alternatywnych terapii, które umożliwią w przyszłości postęp w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.	26 badań RCT <u>2 badania włączono do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC lub TRE+BSC vs BSC):</u> ⊕ <i>Barst 1996;</i> ⊕ <i>Simonneau 2002.</i>	Wpływ ocenianych leków na analizę długookresowego przeżycia w przebiegu PAH pozostaje nieznany. W przyszłych badaniach należy uwzględnić: model badania klinicznego lepiej przedstawiającego korzyści danej terapii, nowe punkty końcowe obrazujące rzeczywistą skuteczność oraz dłuższy okres obserwacji. Minimalna zmiana w 6MWT powinna być jednoznacznie ustalona i funkcjonować jako wskaźnik skuteczności leczenia w przyszłych badaniach. W przyszłych badaniach klinicznych grupą kontrolną dla badanej nowej terapii powinno być zatwierdzone obecnie stosowane leczenie. W badaniach tych powinno się

Badanie	Kryteria Cook'a	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
					<p>uwzględnić czas przeżycia całkowitego jako głównie oceniany punkt końcowy.</p> <p>Powinno się także określać etiologię tętniczego nadciśnienia płucnego, by ocenić, w przypadku których podtypów PAH badane leczenie jest skuteczne.</p> <p>Klasyfikacja NYHA nie powinna być kryterium włączenia/wykluczenia z badania.</p> <p>Przyszłe badania RCT powinny uwzględniać zarówno tradycyjne punkty końcowe, jak i techniki obrazowe oraz biomarkery.</p> <p>W przyszłości badania oceniające skuteczność leków w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego powinny oceniać efektywność leczenia oddzielnie w podgrupach chorych z różnymi podtypami PAH.</p> <p>Wykazano statystycznie istotną poprawę wydolności wysiłkowej u chorych leczonych epoprostenolem, analogami prostacyklin, antagonistami receptora endoteliny i fosfodiesterazami typu 5 względem placebo lub kontroli.</p> <p>Wykazano, iż stosowanie wyżej wymienionych leków zmniejsza istotnie statystycznie naczyniowy opór płucny oraz ciśnienie w tętnicy</p>

Badanie	Kryteria Cook'a	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
					płucnej, jednakże zmniejszenie obu parametrów było niewielkie i wynosiło jedynie 6% w stosunku do wartości wyjściowych. Zbiorczy efekt działania leków rozszerzających naczynia krwionośne prowadzi do obniżenia śmiertelności.
<i>Ryerson 2010</i> [86]	5/5	Medline (od 1950 r. do listopada 2009 r.), Embase (od 1980 r. do listopada 2009), Cochrane Library – CENTRAL (do listopada 2009)	Ocena wpływu leków stosowanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego na śmiertelność oraz dodatkowo na inne punkty końcowe, w tym: duszność, tolerancja na wysiłek, hemodynamika i profil bezpieczeństwa.	24 badania RCT <u>2 badania włączono do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC lub TRE+BSC vs BSC):</u> ⊗ <i>Barst 1996;</i> ⊗ <i>Simonneau 2002.</i>	Na podstawie metaanalizy danych wykazano skuteczność prostanoidów, antagonistów receptora endoteliny i inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w terapii PAH. Spośród nich jedynie prostacykliny podawane dożylnie mają udowodniony wpływ na czas przeżycia całkowitego, szczególnie u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym o ciężkim nasileniu. Dla pozostałych leków oraz dla prostacyklin w podaniu innym niż dożylnie nie wykazano poprawy wyników śmiertelności, aczkolwiek osoby z chorobą o ciężkim nasileniu nie zostały do tej pory odpowiednio zbadane. Potrzebne są dodatkowe badania, by określić optymalną dawkę i czas trwania leczenia, która przyniosłaby najlepszy możliwy efekt przy jednoczesnym najmniejszym nakładzie finansowym i najrzadszym występowaniu zdarzeń niepożądanych.
<i>Steele 2010</i> [87]	5/5	Medline, Embase (od	Przegląd literatury dotyczącej	10 badań RCT	Zarówno nowe, jak i starsze metody

Badanie	Kryteria Cook'a	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
		stycznia 1980 r. do maja 2009 r.)	zmian hemodynamiki sercowo-płucnej podczas terapii PAH. Celem było także przedstawienie nowych danych, dotyczących spodziewanych długoterminowych korzyści z leczenia na podstawie krótkoterminowych zmian hemodynamicznych.	<p><u>2 badania włączono do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC lub TRE+BSC vs BSC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Barst 1996; ⊗ Simonneau 2002. 	leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego wpływają korzystnie na hemodynamikę oraz przeżycie chorych w porównaniu do placebo. Krótkoterminowa poprawa parametrów hemodynamicznych znajduje odzwierciedlenie w dłuższym przeżyciu chorych. Związek pomiędzy poprawą parametrów hemodynamicznych a przeżyciem chorych na tętnicze nadciśnienie płucne wymaga jednak dalszych badań na większą skalę.
Chen 2009 [79]	5/5	<p>Medline (od 1950 r. do lutego 2007 r.), Medline In-Process & Other Not-Indexed Citation, Embase (od 1980 r. do lutego 2007), Cochrane Library – CENTRAL (do lutego 2007).</p> <p>Przeszukano także rejestry badań klinicznych: National Research Register (do lutego 2007), Current Controlled Trials and ClinicalTrials.gov (b/d).</p>	<p>Ocena skuteczności klinicznej epoprostenolu, iloprostu, bozentanu, sitaksentanu i syldenafilu (w mono- lub w politerapii) w leczeniu dorosłych, chorych z PAH, u których leczenie blokerami kanału wapniowego jest niewskazane lub nieefektywne w porównaniu do leczenia wspomagającego (i/lub iloprostu i.v.).</p> <p>Ocena efektywności klinicznej wymienionych leków w tętniczym nadciśnieniu płucnym o różnej etiologii.</p> <p>Ocena możliwości wystąpienia istotnej statystycznie różnicy pomiędzy skutecznością</p>	<p>20 badań RCT</p> <p><u>1 badanie włączono do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Barst 1996. 	Wg badań RCT przeprowadzonych na chorych z PAH w różnych klasach czynnościowych NYHA/WHO, analizowane technologie medyczne stosowane w zakresie zarejestrowanych dawek w połączeniu z leczeniem wspomagającym są skuteczniejsze od leczenia wspomagającego. Obecne dowody nie pozwalają na odpowiednie porównanie analizowanych technologii medycznych przyjmowanych pojedynczo lub w politerapii. Niezależna ocena opłacalności finansowej sugeruje, że bozentan, sitaksentan i syldenafil mogą być opłacalnymi lekami, a iloprost i epoprostenol nie.

Badanie	Kryteria Cook'a	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
			<p>różnych technologii medycznych (w mono- lub politerapii), jeżeli istnieją badania RCT porównujące bezpośrednio te technologie.</p> <p>Ocena opłacalności wymienionych wyżej leków w leczeniu dorosłych chorych z PAH, u których leczenie blokerami kanału wapniowego jest niewskazane lub nieefektywne w porównaniu do leczenia wspomagającego.</p>		
<i>Benedict 2007</i> [78]	5/5	Medline (w maju 2007 r.)	<p>Przegląd dostępnych informacji na temat PAH, w tym patofizjologii, klasyfikacji stopnia nasilenia, aktualnych możliwości terapeutycznych, interakcji między lekami, farmakokinetyki stosowanych leków i opłacalności tych terapii.</p> <p>Podsumowanie wyników badań klinicznych oceniających dostępne opcje terapeutyczne, opracowanie algorytmu leczenia oraz wytycznych postępowania w PAH.</p>	<p>Nie podano liczby włączonych badań do przeglądu. W rozdziale dotyczącym EPR i TRE opisano 4 badania RCT.</p> <p><u>2 badania włączono do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC lub TRE+BSC vs BSC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ <i>Barst 1996;</i> ⊗ <i>Simonneau 2002.</i> 	<p>Doustne terapie blokerami kanałów wapniowych mogą być skuteczne u chorych z PAH o ostrym przebiegu odpowiadających na leczenie lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne.</p> <p>Chorzy z PAH o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu są efektywnie leczeni za pomocą bozentanu i syldehafilu, podczas gdy wlewy prostacyklin (epoprostenolu i treprostynilu) wydają się efektywne w leczeniu PAH o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Środki podawane alternatywnymi drogami (m.in. iloprost inh.) mogą być korzystne jako leki wspomagające terapię.</p> <p>Niezbędne są kolejne badania skupiające się na długoterminowych</p>

Badanie	Kryteria Cook'a	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
					efektach obecnie dostępnych leków i terapii skojarzonej.
<i>Hackman 2006</i> [80]	5/5	Medline, rejestr badań klinicznych clinicaltrials.gov, strona internetowa FDA (od stycznia 1981 r. do września 2005 r.),	Przegląd aktualnej farmakoterapii IPAH.	75 publikacji, w tym: 56 badań, 5 artykułów przeglądowych, 4 opisy przypadku, 3 stanowiska specjalistów, 4 ulotki informacyjne, 1 raport, 1 artykuł wstępny oraz 1 list. <u>2 badania włączono do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC lub TRE+BSC vs BSC):</u> ⊗ <i>Barst 1996;</i> ⊗ <i>Simonneau 2002.</i>	Epoprostenol lub bozentan powinny być rozważone jako leczenie pierwszego rzutu u chorych na IPAH klasy III i prawdopodobnie klasy II NYHA, u których nie można stosować blokerów kanału wapniowego. Badania wykazały, że epoprostenol przynosi długoterminowe korzyści w stosunku do wydolności wysiłkowej, parametrów hemodynamicznych i czasu przeżycia. Wskazano, iż epoprostenol i.v i bozentan p.o. są skuteczniejsze w leczeniu PAH w stosunku do iloprostu inh., treprostynilu s.c., sylденаfilu czy beraprostu p.o. Zaleca się terapię epoprostenolem u chorych na IPAH klasy IV NYHA po niepowodzeniu terapii blokerami kanałów wapniowych. Alternatywną II linią leczenia chorych jest bozentan, treprostynil s.c., iloprost inh. i sylденаfil.
<i>Paramothoyan 2005</i> (przedrukowano w 2009 roku) [85]	5/5	Medline, Embase, Cochrane Library, dodatkowo ręczne przeszukiwanie abstraktów ze spotkań <i>the American and British Thoracic</i>	Ocena skuteczności prostacyklin lub jednego z ich analogów w leczeniu IPAH lub PAH związanym z kolagenozami (zwłaszcza miażdżycą lub Zespołem CREST)	9 badań RCT <u>2 badania włączono do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC lub TRE+BSC vs BSC):</u> ⊗ <i>Barst 1996;</i>	Istnieją dowody na to, że prostacyklina i.v. w skojarzeniu z terapią konwencjonalną w zakresie tolerowanych dawek wykazuje pewne korzyści krótkoterminowe (do 12 tygodni leczenia) w odniesieniu do

Badanie	Kryteria Cook'a	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
		<i>Societies</i> oraz <i>the European Respiratory Society</i>		* <i>Simonneau 2002.</i>	wydolności wysiłkowej, klasyfikacji NYHA i hemodynamiki sercowo-płucnej. Istnieją też dowody na to, że chorzy z PAH o ciężkim nasileniu wg NYHA lepiej odpowiadają na leczenie.
<i>Herner 1999 [81]</i>	4/5 (nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania)	Medline (od stycznia 1966 r. do sierpnia 1998 r.)	Podsumowanie dostępnych informacji dotyczących epidemiologii, patofizjologii i obecnie stosowanego leczenia w IPAH i podsumowanie dostępnych badań klinicznych dotyczących EPR w terapii IPAH	Nie podano liczby włączonych badań do przeglądu. Najprawdopodobniej analizowano 9 badań (5 randomizowanych, 2 bez grupy kontrolnej, 1 seria przypadków i 1 opis przypadku <u>1 badanie włączono do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC):</u> * <i>Barst 1996.</i>	Wykazano poprawę wydolności wysiłkowej, jakości życia oraz parametrów hemodynamicznych u chorych z IPAH o ciężkim nasileniu leczonych epoprostenolem podawanym w ciągłej infuzji dożylniej. Terapia tym lekiem wymaga edukacji chorego i ciągłego monitorowania jego stanu, ale prawdopodobieństwo poprawy przeżycia, jakości życia przewyższa ryzyko i niewygodę tej terapii. Leczenie epoprostenolem może być skuteczną metodą zwiększającą czas przeżycia, jak również opóźniającą konieczność przeszczepienia płuc u chorych z IPAH o ciężkim nasileniu czekających na odpowiedniego dawcę.

Źródło: opracowanie własne

11.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Chin 2014 [92]
METODYKA
<p>Badanie prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych poddano randomizacji za pomocą WebEZ™ (baza internetowa firmy Almac) przypisująca każdemu choremu odpowiedni numer, a następnie przypisująca ich do grup w stosunku 2:1 (Veletri® vs Flolan®);</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie utracono 3 chorych (10%) z powodu zgonu: 2 w trakcie 28 dni leczenia, 1 w 30 dniowym okresie obserwacyjnym, wszyscy utraceni chorzy przyjmowali Veletri®</p> <p>Skala Jadad: 3/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie (dla oceny skuteczności), b/d (dla oceny bezpieczeństwa);</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA;</p> <p>Sponsor: Actelion Pharmaceuticals;</p> <p>Liczba ośrodków: 7 (USA);</p> <p>Okres obserwacji: 28 dni leczenia, następnie 30 dni obserwacji dla profilu bezpieczeństwa;</p> <p>Analiza statystyczna: opisowa;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: eksploracyjna analiza danych (brak określonych wcześniej oczekiwań odnośnie natury relacji).</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek od 18 do 65 lat; ⊗ chorzy grupy I PAH wg WHO, czyli: IPAH, HPAH, PAH-CTD, PAH-DT; ⊗ chorzy w III/IV klasie NYHA; ⊗ brak wcześniejszego leczenia (ang. <i>naïve</i>) i.v. analogami prostacyklin; ⊗ chorzy wymagający leczenia prostanoidami; ⊗ dozwolone przyjmowanie: bosentanu, ambrisentanu, sildenafilu lub tadalafilu pod warunkiem, że nie wystąpiły zmiany w stosowanych lekach w ostatnich 90 dniach oraz, że nie nastąpiła zmiana w ich dawkowaniu w ostatnich 30 dniach; ⊗ wcześniejsze stosowanie prostacyklin drogą inhalacyjną było dozwolone pod warunkiem zakończenia terapii tydzień przed fazą przesiewową badania. <p>Od kobiet w wieku rozrodczym wymagano stosowania skutecznych metod antykoncepcji. Do badania dopuszczono 7 osób, mimo braku spełnienia przez nich kryteriów włączenia (2 chorych powyżej 65 lat oraz 5 chorych, którzy kontynuowali przyjmowanie prostacyklin drogą inhalacyjną do czasu wizyty przesiewowej).</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ choroba żylna-okluzyjna płuc; ⊗ udar naczyniowy mózgu w okresie ostatnich 6 mies. od wizyty przesiewowej; ⊗ przebyty zawał mięśnia sercowego; ⊗ przebyta choroba lewej części serca; ⊗ frakcja wyrzutowa lewej komory <40%; ⊗ kardiomiopatia restrykcyjna/ograniczająca; ⊗ tętno >120 uderzeń/min.; ⊗ zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca; ⊗ niestabilna dławica piersiowa; ⊗ przewlekłe krwawienia; ⊗ ciąża; ⊗ kamienie piersią; ⊗ nadwrażliwość na epoprostenol lub substancje pomocnicze; ⊗ przewidywana długość życia <12 mies. (z przyczyn innych niż PAH); ⊗ chorzy wymagający przyjęcia leków inotropowych;

Chin 2014 [92]		
* nagłe przypadki wymagające przyjęcia epoprostenolu.		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (EPR – Veletri®)	Grupa kontrolna (EPR – Flolan®)
Liczba chorych	20	10
Mężczyźni, n (%)	6 (30,0)	0 (0,0)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	37,5 (18-70)	41,5 (24-64)
Masa ciała, mediana (zakres) [kg]	74,1 (53,7-110,7)	74,2 (57,6-104,5) [^]
Rasa, n (%)	Biała	5 (50,0)
	Latynosi	4 (40,0)
	Czarna	1 (10,0)
Klasyfikacja NYHA, n (%)	III	8 (80,0)
	IV	2 (20,0)
Etiologia, n (%)	IPAH	6 (60,0)
	HPAH	0 (0,0)
	PAH-CTD	3 (30,0)
	PAH-DT	1 (10,0)
Czas od diagnozy, mediana (zakres) [lata]	1,6 (0,0-14,8)	3,1 (0,0-10,1)
Leczenie warfaryną, n (%) [*]	11 (55,0)	6 (60,0)
Leczenie PAH, n (%)	Brak leczenia PAH	3 (30,0)
	Monoterapia p.o. ^{**}	5 (50,0)
	Politerapia p.o. ^{***}	2 (20,0)
6MWT, mediana (zakres) [m]	306 [#] (45-465)	303 (25-413)
ScVO ₂ , mediana (zakres) [%] ^{##}	62 ^{###} (52-78)	62 (41-65)
Tętno, mediana (zakres) [uderzenia/min.]	83 (61; 104) ^{^^}	78 (60; 105)
Ogólnoustrojowe SBP, mediana (zakres) [mmHg]	107 (81; 138) ^{^^}	107 (79; 142)
Ogólnoustrojowe DBP, mediana (zakres) [mmHg]	62 (44; 98) ^{^^}	68 (58; 99)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: EPR (Veletri®)		
lek podawany chorym za pomocą tunelowego cewnika umieszczanego w żyłę centralnej lub obwodowo za pomocą centralnego cewnika. Początkowa dawka leku wynosiła 2 ng/kg/min., dawkę zwiększano zgodnie z zaleceniami lekarza.		
Lek podawano w szpitalu przez pierwsze 3 do 9 dni (mediana 4 dni), następnie chory kontynuował leczenie w domu do 28. dnia badania.		
Mediana (zakres) dawki stosowanego Veletri® w czasie wypisu ze szpitala wynosiła 4,0 ng/kg/min. (2,0-6,6 ng/kg/min.) oraz 9,2 ng/kg/min. (8,0-15,0 ng/kg/min., N=18) w 28. dniu badania (średnia 10,6, SD=2,5 ng/kg/min.).		
Mediana dni ekspozycji na lek wyniosła 29,0 dni (zakres 16-43).		
Interwencja kontrolna: EPR (Flolan®)		
lek podawano i dawkowano w analogiczny sposób jak w przypadku Veletri®.		

Chin 2014 [92]

Mediana (zakres) dawki stosowanego Flolan[®] w czasie wypisu ze szpitala wynosiła 3,5 ng/kg/min. (2,0-7,6 ng/kg/min.) oraz 9,7 ng/kg/min. (6,0-14,0 ng/kg/min.) w 28. dniu badania (średnia 9,5, SD=2,8 ng/kg/min.). Mediana dni ekspozycji na lek wyniosła 29,0 dni (zakres 28-34).

PUNKTY KOŃCOWE

- ⊗ zgony;
- ⊗ ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA;
- ⊗ 6MWT;
- ⊗ ocena ScvO₂;
- ⊗ stężenie metabolitów leku w osoczu;
- ⊗ ocena tętna;
- ⊗ ocena ogólnoustrojowego SBP;
- ⊗ ocena ogólnoustrojowego DBP;
- ⊗ ocena masy ciała;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

*na początku badania lub rozpoczęte w trakcie badania;

**5 chorych przyjmowało prostacykliny inh. przed rozpoczęciem leczenia EPR;

***Veletri[®]+antagonista receptora endoteliny/inhibitor fosfodiesterazy typu 5, Flolan[®]+antagonista receptora endoteliny/inhibitor fosfodiesterazy typu 5;

dla n=18 podano wartość 339, zakres 45-465;

n=12 dla Veletri[®], n=6 dla Flolan[®], dane dla chorych z 4 spośród 7 ośrodków;

dla n=18 podano wartość 63%, zakres 55-78%;

^w badaniu w dwóch miejscach podano dwa różne zakresy: do 104,5 (j.w) i do 103, nie jest znana przyczyna rozbieżności;

^^dla n=18 podano wartość 15;

^^^wynik podany dla n=18.

Barst 1996 [89]		
METODYKA		
<p>Badanie prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja generowana komputerowo ze stratyfikacją wg klasyfikacji NYHA, ośrodka badawczego oraz zużycia leków rozszerzających naczynia na początku badania;</p> <p>Zaślepienie: tak, pojedyncze (zaślepienie osoby oceniające wyniki);</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie, podano jedynie informację, że osoby oceniające wyniki testu sprawnościowego i jakości życia nie były świadome przydziału chorych do grup;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: brak opisu;</p> <p>Skala Jadad: 2/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA;</p> <p>Sponsor: Burroughs Wellcome, Research Triangle Park;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym (rozpoznanie potwierdzone za pomocą kryteriów NIH*); ⊗ III/IV klasa NYHA pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego, składającego się z leków przeciwzakrzepowych, doustnych leków rozszerzających naczynia, leków moczopędnych, glikozydów nasercowych i tlenoterapii. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (EPR+BSC)	Grupa kontrolna (BSC)
Liczba chorych	41	40
Mężczyźni, n (%)	10 (24,4)	12 (30,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	40 (19,21)	40(12,65)
Etiologia, n (%)	41 (100,0)	40 (100,0)
	IPAH	
Klasyfikacja NYHA, n (%)	III	31 (75,6)
	IV	10 (24,4)
11	29 (72,5)	11 (27,5)
Czas od diagnozy choroby, średnia (SD) [lata]	2,67 (4,29)	2,08 (3,16)
Doustna terapia lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne, n (%)	27 (65,9)	24 (60,0)
Ciśnienie w tętnicy płucnej, średnia (SD) [mm Hg]	61,0 (12,81)	59,0 (12,65)
Ciśnienie w prawym przedsionku, średnia (SD) [mm Hg]	13 (6,40)	12 (6,32)
Ogólnoustrojowe ciśnienie tętnicze, średnia (SD) [mm Hg]	90 (12,81)	89 (12,65)
Ciśnienie zaklinowania we włosniczkach płucnych, średnia (SD) [mm Hg]	10 (6,40)	10 (6,32)

Barst 1996 [89]		
Wskaźnik sercowy, średnia (SD) [l/min./m ²]	2,0 (0,64)	2,1 (1,26)
Tętno, średnia (SD) [uderzenia/min.]	79 (12,81)	86 (12,65)
Ogólnoustrojowe wysycenie krwi tlenem, średnia (SD) [%]	91 (12,81)	92 (6,32)
Wysycenie krwi żyłnej tlenem, średnia (SD) [%]	62 (12,81)	59 (12,65)
Objętość wyrzutowa serca, średnia (SD) [ml/uderzenie]	46 (19,21)	45 (25,30)
Opór naczyniowy płucny, średnia (SD) [mm Hg/l/min.]	16 (6,4)	16 (6,32)
Ogólnoustrojowy opór naczyniowy, średnia (SD) [mm Hg/l/min.]	25 (6,4)	24 (6,32)
6MWT, średnia (SD) [m]	316 (115,26)	272 (145,46)
INTERWENCJA		
<p>Grupa badana (EPR+BSC): epoprostenol i terapia konwencjonalna</p> <p><u>Epoprostenol</u> (Flolan®) podawany za pomocą wlewów ciągłych do żyły szyjnej lub podobojczykowej przy użyciu pompy</p> <p>Krótkotrwałe dostosowanie dawki:</p> <p>Dawka początkowa wynosiła 2 ng/kg/min., którą zwiększano o 2 ng/kg/min. co 15 minut. Wlew został przerywany, gdy wystąpił co najmniej 1 z następujących objawów pogorszenia stanu klinicznego lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ spadek ogólnoustrojowego ciśnienia tętniczego o ponad 40%; ⊗ wzrost tętna o ponad 40%; ⊗ objawy lub oznaki uznane za wystarczające, aby przerwać wykonywanie wlewu, takie jak: nudności, wymioty, ból głowy o ciężkim nasileniu, uczucie zawrotu głowy, lęk lub niepokój ruchowy o ciężkim nasileniu. <p>Następnie, wlew zredukowano kolejno o 2 ng/kg/min.</p> <p>Długotrwała ciągła infuzja:</p> <p>Infuzję rozpoczęto od dawki mniejszej o 4 ng/kg/min. od maksymalnej tolerowanej dawki podczas wlewu krótkotrwałego.</p> <p>Następnie dawki EPR były dostosowywane na podstawie objawów pogorszenia stanu klinicznego lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p><u>Terapia konwencjonalna</u> - doustne leki przeciwzakrzepowe (wszyscy chorzy oprócz 1 osoby), chorzy prawdopodobnie kontynuowali także leczenie stosowane podczas włączenia do badania: leki rozszerzające naczynia, leki moczopędne, glikozydy nasercowe i tlenoterapia. Terapia konwencjonalna była modyfikowana w oparciu o ocenę kliniczną chorych.</p> <p>Grupa kontrolna (BSC): terapia konwencjonalna</p> <p><u>Terapia konwencjonalna</u> – analogicznie, jak w grupie badanej</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 6MWT; ⊗ częstość występowania zgonów; ⊗ częstości występowania zmiany (poprawa lub pogorszenie) lub braku zmiany stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA; ⊗ profil bezpieczeństwa (uwzględniono w analizie dodatkowej). <p>Nieuwzględnione w analizie z powodu braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego – brak wspólnych punktów końcowych z punktami w badaniu porównującym TRE vs BSC lub wspólne punkty końcowe przedstawione w sposób uniemożliwiający porównanie pośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ ocena jakości życia chorego za pomocą Kwestionariusza Przewlekłych Chorób Serca, kwestionariusza 		

Barst 1996 [89]

NHP oraz oceny stopnia duszności i zmęczenia;

- ⊕ parametry hemodynamiczne;
- ⊕ częstość występowania transplantacji płuc.

*amerykański Narodowy Instytut Zdrowia (ang. *National Institutes of Health*);

Hiremath 2010 [96]

METODYKA

Badanie prospektywne, randomizowane (2:1), wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie

Opis metody randomizacji: brak;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, treprostynil lub placebo były podawane w oznakowanych fiolkach do infuzji po rozcieńczeniu w sterylnym roztworze soli fizjologicznej, które umożliwiły zaślepienie próby;

Opis utraty chorych z badania: tak, w sumie utracono 14 osób (31,1%):

TRE+BSC: 7 osób (23,3%); 3 zgony (10,0%), 3 osoby wycofały zgodę na udział w badaniu (10,0%), 1 osoba (3,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych (posocznica);

BSC: 7 osób (46,7%); 1 osoba (6,7%) zmarła przed otrzymaniem wlewu i została wykluczona z analizy, 3 zgony (20,0%), 1 progresja choroby (6,7%), 2 osoby (13,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych (zatorowość płucna, ból głowy);

Skala Jadad: 4/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak (populacja ITT definiowana była jak chorzy, którzy otrzymali zaplanowane leczenie – 1 chory zmarł przed podaniem wlewu, nie został więc uwzględniony w analizie);

Klasyfikacja AOTM: IIA;

Sponsor: United Therapeutics Corp., American Heart Association;

Liczba ośrodków: 14 (Indie);

Okres obserwacji: 12 tygodni;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podjęcie do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ chorzy z IPAH lub PAH związane z wirusem HIV lub związane z kolagenozami;
- ⊗ średnie ciśnienie w tętnicy płucnej powyżej 35 mm Hg;
- ⊗ średnie ciśnienie zaklinowania we włosniczkach płucnych poniżej 16 mm Hg;
- ⊗ średni opór naczyniowy płucny powyżej 5 mm Hg/l/min.;
- ⊗ wiek od 16 do 75 lat;
- ⊗ stabilny stan sprawności (klasa III/IV wg NYHA), przy przyjmowaniu terapii konwencjonalnej (leki przeciwzakrzepowe, moczopędne, digoksyna, tlen);
- ⊗ 6MWT 50-325 m.;

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ b/d.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (TRE+BSC)	Grupa kontrolna (BSC)
Liczba chorych	30	14
Mężczyźni, n (%)	11 (36,7)	6 (42,9)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	30,0 (16; 66)	36,0 (20; 65)
Rasa indyjska, n (%)	30 (100,0)	14 (100,0)
Czas od diagnozy choroby, średnia (zakres) [lata]	1,9 (0; 10,3)	1,5 (0; 9,0)
Etiologia, n (%)	IPAH/HPAH	29 (96,7)
	Kolagenowa choroba naczyń	1 (3,3)
Klasyfikacja NYHA, n (%)	III	29 (96,7)
	IV	1 (3,3)
		13 (92,9)
		1 (7,1)
		13 (92,9)
		1 (7,1)

Hiremath 2010 [96]			
Masa ciała, średnia (zakres) [kg]		46,0 (32; 69)	49,0 (29; 90)
Hemodynamika sercowo-płucna, średnia (SD)	Ciśnienie w tętnicy płucnej [mm Hg]	64,0 (3,0)	66,0 (6,0)
	Ciśnienie w prawym przedsionku [mm Hg]	10,0 (1,0)	14,0 (3,0)
	Opór naczyniowy płuc [mm Hg/(l/min./m²)]	24,50 (2,34)	29,08 (5,84)
	Ciśnienie zaklinowania [mm Hg]	11,0 (0,5)	11,0 (1,0)
	Wskaźnik sercowy [l/min./m²]	2,7 (0,3)	2,6 (0,5)
	Wysycenie krwi tętniczej tlenem [%]*	95,0 (1,0)	90,0 (2,0)
Terapia konwencjonalna, n (%)	Leki moczopędne	25 (83,3)	13 (92,9)
	Digoksyna	17 (56,7)	9 (64,3)
	Leki przeciwzakrzepowe	14 (46,7)	5 (35,7)
	Antybiotyki	12 (40,0)	5 (35,7)
	Leki rozszerzające naczynia	8 (26,7)	4 (28,6)
INTERWENCJA			
Grupa badana (TRE+BSC):			
Dożylny ciągły wlew treprostynilu (1 mg/ml). Dawka początkowa: 4 ng/kg/min., w pierwszym tygodniu dawkę zwiększono do 8-14 ng/kg/min. Po pierwszym tyg. maksymalna, dopuszczalna dawka leku wynosiła 100 ng/kg/min.). Średnia dawka pod koniec badania wynosiła 72 (SE=4) ng/kg/min.			
BSC – chorzy prawdopodobnie kontynuowali leczenie stosowane podczas włączenia do badania: leki przeciwzakrzepowe, moczopędne, digoksyna, tlen, leki rozszerzające naczynia, antybiotyki			
Grupa kontrolna (BSC):			
Chorzy otrzymywali dożylny wlew placebo w objętości analogicznej do grupy badanej, w pierwszym tygodniu dawkę zwiększano do 6-10 ng/kg/min. Średnia dawka pod koniec badania wynosiła 80 (SE=4) ng/kg/min.			
BSC – chorzy prawdopodobnie kontynuowali leczenie stosowane podczas włączenia do badania: leki przeciwzakrzepowe, moczopędne, digoksyna, tlen, leki rozszerzające naczynia, antybiotyki			
Otwarte (niezamaskowane) podanie treprostynilu było możliwe w sytuacji, gdy stan chorego się pogarszał pomimo wzrostu dawek przydzielonego zamaskowanego leku. Wszyscy chorzy, którzy ukończyli badanie, mogli przez resztę życia bezpłatnie otrzymywać treprostynil.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Uwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 6MWT po 12 tygodniach; ⊗ częstość występowania zgonów; ⊗ częstości występowania zmiany (poprawa lub pogorszenie) lub braku zmiany stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA; ⊗ profil bezpieczeństwa (uwzględniono w analizie dodatkowej). 			
Nieuwzględnione w analizie z powodu braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego – brak wspólnych punktów końcowych z punktami w badaniu porównującym EPR vs BSC lub wspólne punkty końcowe przedstawione w sposób uniemożliwiający porównanie pośrednie:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ ocena jakości życia chorego za pomocą oceny stopnia duszności i zmęczenia (DFI)** oraz skali Borga; ⊗ 6MWT po 1, 4, 8 tygodniach; ⊗ czas do pogorszenia się stanu klinicznego; ⊗ stężenia biomarkerów. 			

*istotna statystycznie różnica między grupami (p=0,027);

** ang. *Dyspnea Fatigue Index*;

Simonneau 2002 [97]

METODYKA

Badanie prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe

Opis metody randomizacji: tak,

randomizacja (TRE+BSC vs PLC+BSC) przy zastosowaniu losowo permutowanych bloków ze stratyfikacją wg wydolności wysiłkowej na początku badania i etiologii PAH;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: nie;

pomiar 6MWT był przeprowadzony przez zaślepionych badaczy, którzy nie byli zaangażowani w codzienną opiekę nad chorymi;

Opis utraty chorych z badania: łącznie utracono 1 chorego (0,2%), przydzielonego do grupy kontrolnej (PLC+BSC), który nie otrzymał leczenia;

Skala Jadad: 4/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak (jednak 1 chory, który nie przyjął zaplanowanego leczenia nie został włączony do analizy 6MWT);

Klasyfikacja AOTM: IIA;

Sponsor: United Therapeutics Corporation, Research Triangle Park w Północnej Karolinie;

Liczba ośrodków: 40 (24 w Północnej Ameryce: Kanada, Meksyk, USA; 16 w innych krajach: Australia, Austria, Belgia, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Polska, Hiszpania, Wlk. Brytania)

Okres obserwacji: 12 tygodni;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ IPAH lub PAH związany z chorobami tkanki łącznej lub związany z wrodzonym zespoleniem systemowo-płucnym;
- ⊗ wiek 8-75 lat;
- ⊗ II-IV klasa NYHA;
- ⊗ znaczące nadciśnienie płucne, tj. średnie ciśnienie w tętnicy płucnej w spoczynku min. 25 mm Hg, średnie ciśnienie zaklinowania w tętniczkach płucnych maks. 15 mm Hg oraz opór naczyniowy płucny powyżej 3 mm Hg/l/min.;
- ⊗ wykluczenie choroby zakrzepowo-zatorowej przy użyciu scyntygrafii perfuzyjnej i wentylacyjnej lub angiografii płuc.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ znaczące miąższowe zapalenie płuc wykazane za pomocą badań czynnościowych płuc lub tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości;
- ⊗ nadciśnienie płucne związane z nadciśnieniem wrotnym lub wirusem HIV;
- ⊗ niekontrolowany bezdech senny;
- ⊗ choroba lewej części serca w wywiadzie;
- ⊗ inne choroby związane z nadciśnieniem płucnym, np. niedokrwistość sierpowata, schistosomatoza;
- ⊗ wydolność wysiłkowa na początku badania poniżej 50 m lub powyżej 450 m w badaniu 6MWT;
- ⊗ stosowanie dodatkowo nowego rodzaju przewlekłej terapii nadciśnienia płucnego w czasie ostatniego miesiąca;
- ⊗ przerwanie przyjmowania jakiegokolwiek leku w ciągu ostatniego tygodnia (z wyjątkiem antykoagulantów);
- ⊗ przyjmowanie pochodnych prostaglandyny w czasie ostatnich 30 dni.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (TRE+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)
Liczba chorych	233	236

<i>Simonneau 2002 [97]</i>			
Mężczyźni, n (%)		36 (15,5)	51 (21,6)
Wiek, średnia (n/o**) [lata]		44,6 (1,0)	44,4 (0,9)
Grupa etniczna, n (%)	Biała	198 (84,9)	198 (83,9)
	Czarna	13 (5,6)	8 (3,4)
	Inna	22 (9,4)	30 (12,7)
Etiologia, n (%)	IPAH	134 (57,5)	136 (57,6)
	PAH związany z chorobą tkanki łącznej	41 (17,6)	49 (20,8)
	PAH związany z wrodzonym zespoleniem systemowo-płucnym	58 (24,9)	51 (21,6)
Klasyfikacja NYHA, n (%)	II	25 (10,7)	28 (11,9)
	III	190 (81,5)	192 (81,4)
	IV	18 (7,7)	16 (6,8)
Czas od diagnozy PAH, średnia (n/o**) [lata]		4,3 (0,5)	3,3 (0,5)
Współczynnik oporu naczyniowego płucnego, średnia (n/o**) [j/m ²]		26 (1,0)	25 (1,0)
Ciśnienie w tętnicy płucnej, średnia (n/o**) [mm Hg]		62 (1,0)	60 (1,0)
Ciśnienie w prawym przedsionku, średnia (n/o**) [mm Hg]		10 (0,4)	10 (0,4)
Ogólnoustrojowe ciśnienie tętnicze, średnia (n/o**) [mm Hg]		90 (1,0)	91 (1,0)
Ciśnienie zaklinowania we włośniczkach płucnych, średnia (n/o**) [mm Hg]		10 (0,3)	9 (0,2)
Wskaźnik sercowy, średnia (n/o**) [l/min./m ²]		2,4 (0,1)	2,3 (0,1)
Tętno, średnia (n/o**) [uderzenia/min.]		82 (1,0)	82 (1,0)
Wysycenie krwi żyłnej tlenem, średnia (n/o**) [%]		62 (1,0)	60 (1,0)
Wysycenie krwi tętniczej tlenem, średnia (n/o**) [%]		92 (0,5)	91 (0,5)
Wskaźnik ogólnoustrojowego oporu naczyniowego, średnia (n/o**) [j/m ²]		38 (1,0)	39 (1,0)
6MWT, średnia (n/o**) [m]		326 (5,0)	327 (6,0)
Wynik 16-punktowej skali objawów nadciśnienia tętniczego, średnia (n/o**) [pkt.]		7,6 (0,5)	7,5 (0,4)
Wynik oceny duszności i zmęczenia, średnia (n/o**) [pkt]		4,2 (0,1)	4,4 (0,1)
Wynik skali duszności Borga, średnia (n/o**) [pkt]		4,3 (0,2)	4,4 (0,2)
INTERWENCJA			
Interwencja badana (TRE+BSC):			
<p>Treprostynil (Remodulin®) był podawany za pomocą pompy mikroinfuzyjnej działającej pod nadciśnieniem. Cewnik umieszczano w tkance podskórnej jamy brzusznej chorego. Dawka początkowa ciągłej infuzji: 1,25 ng/kg/min. Podczas 12 tyg. badania dawkę zwiększano do momentu, w którym poprawiały się oznaki i objawy nadciśnienia płucnego przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Maksymalna dopuszczalna</p>			

Simonneau 2002 [97]

dawka w 12. tyg. wynosiła 22,5 ng/kg/min. Dawka była ustalana na podstawie równoważnego efektu hemodynamicznego w płucach, który można osiągnąć stosując prostacykliny. Pod koniec 12-tygodniowego badania średnia dawka TRE wynosiła 9,3 ng/kg/min.

Terapia konwencjonalna (zoptymalizowana co najmniej na miesiąc przed rozpoczęciem badania) mogła zawierać: doustne leki rozszerzające naczynia krwionośne, doustne leki przeciwzakrzepowe, leki moczopędne i/lub digoksyna.

Interwencja kontrolna (PLC+BSC):

Placebo podawane w analogiczny sposób i analogicznej dawce jak w grupie badanej. Pod koniec 12-tygodniowego badania średnia dawka PLC wynosiła 19,1 ng/kg/min.

Terapia konwencjonalna – analogicznie, jak w grupie badanej.

PUNKTY KOŃCOWE

Uwzględnione w analizie:

- ⊗ profil bezpieczeństwa – uwzględniony jedynie w dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

Nieuwzględnione w analizie z powodu heterogeniczności względem badania *Barst 1996*:

- ⊗ 6MWT;
- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ parametry hemodynamiki serca i płuc;
- ⊗ 16-punktowa skala objawów nadciśnienia tętniczego;
- ⊗ ocena duszności i zmęczenia;
- ⊗ pogorszenie stanu klinicznego;
- ⊗ skala duszności Borga (stosowana tuż po 6MWT);
- ⊗ ocena jakości życia chorego za pomocą kwestionariusza MLHFQ*;
- ⊗ częstość występowania przeszczepów płuc;
- ⊗ przerwanie leczenia ze względu na pogorszenie zdrowia.

* kwestionariusz oceniający jakość życia chorych z niewydolnością serca (ang. *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*);

**n/o – nie określono miar rozrzutu

Rejestr REVEAL (publikacja Kitterman 2012) [94]			
METODYKA			
<p>REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management), rejestr wieloośrodkowy zbierający dane o chorych z PAH</p> <p>Przydział chorych do grup: analizie poddano wszystkich chorych, którzy przyjmowali leczenie dożylne prostanoidami;</p> <p>Skala NOS</p> <p>Dobór próby: **;</p> <p>Porównywalność:</p> <p>Punkt końcowy: **;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie utracono chorych;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IVC;</p> <p>Sponsor: Actelion Pharmaceutical US;</p> <p>Liczba ośrodków: 55;</p> <p>Okres obserwacji: co najmniej 5 lat (dla wszystkich chorych włączonych do rejestru);</p> <p>Analiza statystyczna: $p < 0,05$;</p> <p>Podjęcie do testowania hipotezy: b/d;</p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy z PAH, u których leczenie dożylne prostanoidami trwało co najmniej 1 osobodzień od włączenia do badania do 20 września 2010 roku. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ b/d. 			
Dane demograficzne			
Parametr	Chorzy przyjmujący EPR lub TRE		
Liczba chorych leczonych prostanoidami i.v.	1146 [#]		
Wiek, średnia (SD) [lata]	48 (16)		
Dzieci ^{##} , n (%)	83 (7,2)		
Mężczyźni, n (%)	241 (21,0)		
Czas od diagnozy choroby do włączenia do badania, średnia (SD) [m-ce]	38,0 (42,0)		
Klasyfikacja NYHA, n (%)	I	65 (6,2)	
	II	318 (30,3)	
	III	542 (51,7)	
	IV	123 (11,7)	
Etiologia, n (%)	IPAH	585 (51,0)	
	HPAH	50 (4,4)	
	PAH-DT	61 (5,3)	
	PAH w przebiegu innych chorób	Wrodzona wada serca	89 (7,8)
		Choroba tkanki łącznej	258 (22,5)
	Wirus HIV	23 (2,0)	

Rejestr REVEAL (publikacja Kitterman 2012) [94]			
		Nadciśnienie wrotne	67 (5,8)
		Inne ^{###}	8 (0,7)
	Choroba żylna-okluzyjna płuc		2 (0,2)
6MWT, średnia (SD) [m]			358,3 (124,7) [^]
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: EPR chorzy przyjmowali dożylnie epoprostenol (Flolan® lub Veletri®) - dostępny przez ostatnie 6 miesięcy badania</p> <p>Interwencja kontrolna: TRE chorzy przyjmowali dożylnie treprostynil (Remodulin®)</p> <p>Część chorych przyjmowała badane leki jeszcze przed rozpoczęciem badania.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ profil bezpieczeństwa: częstość zakażeń krwi (porównanie między EPR vs TRE), także z wyszczególnieniem zakażeń poszczególnymi mikroorganizmami; <p>Nieuwzględnione w analizie (porównanie inne niż EPR vs TRE, np. występowanie zakażeń vs brak zakażeń):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ profil bezpieczeństwa: częstość zakażeń krwi; ⊗ odsetek chorych, hospitalizowanych z powodu zakażeń krwi; ⊗ odsetek zakażeń krwi, które doprowadziły do przerwania przyjmowania prostanoidów dożylnie; ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS). 			

[#] do rejestru włączono 3518 chorych z PAH;

^{##} ≤18 lat w czasie diagnozy;

^{###} w tym między innymi: niedokrwistość (sierpowata i inna niż sierpowata), choroba tarczycy, choroba Gauchera, wrodzona teleangiektazja krwotoczna, przewlekłe zaburzenia mieloproliferacyjne;

[^] wynik dla N=898.

López-Medrano 2012 [95]

METODYKA

Badanie retrospektywne, kohortowe, dwuramienne, jednoośrodkowe

Przydział chorych do grup: wszyscy chorzy z ośrodka, w którym przeprowadzono badanie, otrzymujący prostanoidy w ciągłej infuzji dożylniej (epoprostenol lub treprostynil) przez co najmniej miesiąc;

Skala NOS:

Dobór próby: ***;

Porównywalność: **;

Punkt końcowy: **;

Opis utraty chorych z badania: b/d[#];

Klasyfikacja AOTM: IIID;

Sponsor: Mutua Madrileña Foundation, the Carlos III Health Institute

Liczba ośrodków: 1 (Hiszpania);

Okres obserwacji: mediana okresu leczenia wyniosła 950 dni (IQR: 321; 1890,5) w grupie EPR oraz 283,5 (IQR: 91,5-947,5) w grupie TRE; 64 453 dni – suma dni w jakich każdy z chorych został poddany leczeniu (59 124 dni podgrupa otrzymująca epoprostenol, 5 329 dni podgrupa otrzymująca treprostynil);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*;

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊕ chorzy z PAH leczeni w multidyscyplinarnej jednostce należącej do szpitala uniwersyteckiego w Madrycie, otrzymujący ciągle leczenie syntetycznymi analogami prostacykliny przez ≥ 1 mies. w okresie: styczeń 1991 – grudzień 2011.

Kryteria wykluczenia:

- ⊕ b/d.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (EPR)	Grupa kontrolna (TRE) ^x
Liczba chorych	45	10
Wiek, średnia (SD) [lata]	44,6 (13,6)	48,9 (11,9)
Liczba mężczyzn, n (%)	11 (24,4)	1 (10,0)
Klasyfikacja NYHA, n (%)	II	5 (11,1)
	III	31 (68,9)
	IV	9 (20,0)
Etiologia, n (%)	IPAH	29 (64,4)
	PAH-CTD	12 (26,7)
	PAH-DT	4 (8,9)
Cukrzyca, n (%)	3 (6,7)	3 (30,0)
Immunosupresja, n (%)	15 (33,3)	4 (40,0)
Liczba cewników na chorego, mediana (IQR)	1 (1; 2)	1 (1; 2,25)
Czas trwania leczenia, mediana (IQR) [dni] ^{##}	950 (321; 1890,5)	283,5 (91,5; 947,5)
Leczenie skojarzone, n (%)	Ogółem	37 (82,2)
	Antagoniści receptora endotelowego	30 (66,7)
		6 (60,0)

López-Medrano 2012 [95]			
	Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	31 (68,9)	4 (40,0)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: EPR podawany w ciągłym wlewie dożylnym</p> <p>Interwencja kontrolna: TRE podawany w ciągłym wlewie dożylnym</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ profil bezpieczeństwa: częstość zakażeń krwi, w tym odcewnikowych zakażeń krwi, także z wyszczególnieniem zakażeń poszczególnymi mikroorganizmami; <p>Nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ częstość występowania zgonów – w publikacji nie wyszczególniono, w której grupie wystąpiły zgony. 			

[#] w publikacji napisano, że wykluczono 55 osób, ale najprawdopodobniej jest to błąd autorów badania;

^{##} różnica między badanymi grupami jest istotna statystycznie;

^x w tym 2 osoby, które jednocześnie przyjmowały także epoprostenol;

11.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 42.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Archer 2006</i> [98]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook'a
<i>Baker 2005</i> [99]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący terapii iloprostem
<i>Barst 2010</i> [100]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook'a
<i>Buckley 2013</i> [101]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący politerapii PAH
<i>Chaumais 2010</i> [102]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook'a
<i>Ezedunukwe 2013</i> [103]	Niewłaściwa metodyka	Protokół do przeglądu systematycznego
<i>Jacobs 2009</i> [104]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook'a
<i>Kenyon 2003</i> [105]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny nie spełniający kryterium interwencji – bozentan
<i>Lip 2011</i> [106]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z nadciśnieniem z wykluczeniem chorych z PH
<i>Liu 2013</i> [107]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny niespełniający kryterium interwencji – leki z grupy antagonistów receptora endoteliny
<i>Macchia 2007</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	Nieaktualny przegląd systematyczny, publikacja aktualizująca została włączona do analizy (<i>Macchia 2010</i>)
<i>McLaughlin 2003</i> [109]	Niewłaściwa metodyka	Wtórna analiza badań nieoparta na przeglądzie systematycznym, na podstawie kryteriów Cook'a
<i>Murali 2006</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook'a
<i>Nagai 2012</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja
<i>Olschewski 2002</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	Praca pogładowa
<i>Oudiz 2009</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook'a
<i>Park 2011</i> [114]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny niespełniający kryterium interwencji – terapia bozentanem, sildenafilem, treprostynilem, amlodipiną lub treprostynilem+bozentanem p.o. lub s.c. po terapii epoprostenolem i.v.
<i>Pass 2002</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook'a
<i>Roberts 2006</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Praca pogładowa
<i>Sabo 2000</i> [117]	Niewłaściwa metodyka	Praca pogładowa
<i>Scarlett 2009</i> [118]	Niewłaściwa metodyka	Praca pogładowa
<i>Tam 2007</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook'a

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Torres 2007 [120]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny niespełniający kryterium interwencji – terapia lekami doustnymi
Wieteska 2010 [121]	Niewłaściwa metodyka	Praca pogładowa
Zandman-Goddard 2005 [122]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook'a

Źródło: opracowanie własne

Tabela 43.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Alkukhun 2014 [123]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane do którego włączono 9 chorych (5 chorych zmieniło terapię TRE s.c. na TRE iv, 4 chorych zmieniło terapię TRE s.c. na EPR i.v.)
Archer 1996 [124]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc
Badesch 2000 [125]	Niewłaściwa populacja	Brak możliwości wykonania porównania pośredniego ze względu na brak homogeniczności populacji z badaniami odnalezionymi w III etapie przeglądu (do badania włączano chorych z PAH związanym z chorobą tkanki łącznej)
Bresser 2004 [126]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym, opis przypadków
Chadha 2009 [127]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (epoprostenol vs BSC)
Chin 2009 [128]	Niewłaściwa metodyka	Chorzy z małopłytkowością związaną z PAH, badanie nierandomizowane (epoprostenol i.v. vs terapia doustna)
Chin 2007 [129]	Niewłaściwa populacja	Badanie rejestrowe, brak informacji o klasie NYHA
Date 2007 [130]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z PAH poddani transplantacji płuc po niepowodzeniu terapii epoprostenolem, badanie nierandomizowane
Fisher 2006 [131]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z sarkoidozą z nadciśnieniem płucnym (brak danych odnośnie wystąpienia PAH u chorych)
Frost 2013 [132]	Niewłaściwa metodyka	Analiza wyników dla chorych przyjmujących różne terapie (90% chorych przyjmowało leczenie, 36% otrzymywało politerapie), nie wyszczególniono danych dla chorych przyjmujących epoprostenol i treprostynil
Frost 2005 [133]	Niewłaściwa metodyka	Studium przypadku
Ghofrani 2002 [134]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z: idiopatycznym włóknieniem płuc, zespołem CREST, twardziną układową, krzemicią lub zewnętrznym alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych
Heresi 2007 [135]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (epoprostenol vs bozentan vs sildenafil vs politerapia)
Higenbottam 1998a [136]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (epoprostenol lub iloprost vs BSC)
Higenbottam 1998b [137]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (epoprostenol lub iloprost vs BSC)
Higenbottam 1993 [138]	Niewłaściwa metodyka	Chorzy z PH o ciężkim nasileniu, badanie

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		nierandomizowane, porównanie EPR względem braku EPR
<i>Hinderliter 1997</i> [139]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Barst 1996</i> , brak dodatkowych punktów końcowych możliwych do uwzględnienia w porównaniu pośrednim
<i>Hsu 2005</i> [140]	Niewłaściwa metodyka	Studium przypadku
<i>Huez 2004</i> [141]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane; epoprostenol vs dobutamina vs NO (ang. <i>nitric oxide</i> – tlenek azotu)
<i>Humbert 2004</i> [142]	Niewłaściwa metodyka	Chorzy w I linii otrzymywali epoprostenol, następnie chorych poddano randomizacji (bozentan vs BSC)
<i>Jacobs 2010</i> [143]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (epoprostenol vs bozentan)
<i>Jensen 2009</i> [144]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym
<i>Kallen 2008</i> [145]	Niewłaściwa populacja	Rejestr (epoprostenol vs treprostenol), nie podano informacji o klasyfikacji PAH wg NYHA lub WHO
<i>Kataoka 2005</i> [146]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (syldenafil po niepowodzeniu leczenia epoprostenolem)
<i>Kemp 2012</i> [147]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (epoprostenol vs epoprostenol+bozentan)
<i>Kéreveur 2000</i> [148]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (leczenie IPAH epoprostenolem vs zdrowe osoby w grupie kontrolnej)
<i>Klinger 2006</i> [149]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (epoprostenol vs NO vs BNP – mózgowy peptyd natriuretyczny vs sildenafil vs BNP+sildenafil)
<i>Krasuski 2011</i> [150]	Niewłaściwa metodyka	Porównanie parametrów hemodynamicznych u chorych z PAH w różnej kondycji; nie wyszczególniono porównania terapii przyjmowanych przez analizowanych chorych
<i>Kuhn 2004</i> [151]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (epoprostenol vs epoprostenol+NO vs epoprostenol+sildenafil vs epoprostenol+sildenafil+NO)
<i>Lang 2006</i> [152]	Niewłaściwa populacja	Dzieci z PAH
<i>Langleben 1999</i> [153]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Barst 1996</i> , brak dodatkowych punktów końcowych możliwych do uwzględnienia w porównaniu pośrednim
<i>McLaughlin 1998</i> [154]	Niewłaściwa metodyka	Badania nierandomizowane (epoprostenol vs adenozyzna)
<i>Mikhail 1997</i> [155]	Nieprawidłowa metodyka	Porównanie nebulizowanych prostacyklin względem prostacyklin podawanych dożylnie oraz względem NO podanego drogą inhalacyjną; badanie nierandomizowane
<i>Minai 2008</i> [156]	Niewłaściwa populacja	Chorzy ze śródmiąższową chorobą płuc lub nadciśnieniem płucnym (brak informacji o włączeniu do badania chorych z PAH), seria przypadków,
<i>Mogollon 2008</i> [157]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (epoprostenol vs NO vs epoprostenol+NO)
<i>Nootens 1995</i> [158]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (epoprostenol vs adenozyzna)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Ocal 2005</i> [159]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z ostrym nadciśnieniem płucnym oraz niewydolnością prawej komory serca
<i>Paciocco 2001</i> [160]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dla terapii: epoprostenolem, nifedypiną lub epoprostenolem po niepowodzeniu nifedypiną podano razem
<i>Park 2004</i> [161]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nad peptydem natiuretycznym typu B jako markerem terapii PAH
<i>Pombo 2003</i> [162]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (epoprostenol vs BSC)
<i>Preston 2005</i> [163]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (epoprostenol vs sildenafil vs sildenafil+NO vs NO)
<i>Provencher 2006</i> [164]	Niewłaściwa metodyka	Chorzy z IPAH vs chorzy z nieidiopatycznym PAH, nie podano oddzielnych wyników dla zastosowanych terapii
<i>Provencher 2008</i> [165]	Niewłaściwa metodyka	Dane odnośnie zastosowanych terapii (epoprostenol, bozentan, epoprostenol+bozentan) przedstawiono łącznie
<i>Raffy 1996</i> [166]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane, wyniki dla leków rozszerzających naczynia krwionośne przedstawiono razem
<i>Reichenberger 2011</i> [167]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (epoprostenol vs iloprost), 15/24 chorzy z PAH
<i>Resten 2002</i> [168]	Niewłaściwa metodyka	Badanie porównujące chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie epoprostenolem vs chorych po niepowodzeniu leczenia epoprostenolem
<i>Rich 2012</i> [169]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z PAH klasy I/II stanowili ponad ½ populacji, rejestr (epoprostenol vs treprostynil)
<i>Robbins 2000</i> [170]	Niewłaściwa metodyka	Seria przypadków
<i>Rozkovec 1988</i> [171]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (epoprostenol vs nifedypina)
<i>Rubenfire 2013</i> [172]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (twardzina układowa vs PAH)
<i>Rubin 1990</i> [173]	Niewłaściwa metodyka	Badanie niezakwalifikowane do porównania pośredniego ze względu na niespójny okres obserwacji względem badań włączonych w III etapie – wykluczenie podczas oceny homogeniczności
<i>Selimovic 2009</i> [174]	Niewłaściwa metodyka	Pomiar stężenia endoteliny u chorych z PAH oraz u chorych z syndromem Wolffa-Parkinsona-White'a po terapii epoprostenolem
<i>Shafazand 2004</i> [175]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (epoprostenol vs inna terapia – nie podano jakie leki stosowano)
<i>Shirai 2013</i> [176]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane (epoprostenol vs BSC)
<i>Sitbon 2002</i> [177]	Niewłaściwa metodyka	Chorzy z IPAH otrzymujący epoprostenol vs chorzy z IPAH nie otrzymujący epoprostenolu (historyczna grupa kontrolna)
<i>Stiebellehner 2003</i> [178]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadków (epoprostenol+sildenafil±iloprost inh.)
<i>Sulica 2005</i> [179]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z PAH klasa I/II stanowili około ½ populacji, badanie nierandomizowane (epoprostenol vs dipiridamol vs nitrogliceryna)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Taichman 2005</i> [180]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z PAH klasa I/II stanowili ponad ½ populacji, badanie nierandomizowane (epoprostenol vs blokery kanału wapniowego vs bozentan)
<i>Ting 2001</i> [181]	Niewłaściwa metodyka	Chorzy z IPAH leczeni epoprostenolem vs zdrowe osoby w grupie kontrolnej
<i>Valdivia-Arenas 2008</i> [182]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadków

Źródło: opracowanie własne

Tabela 44.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Rubensfire 2007</i> [183]	Niewłaściwa populacja	Chorzy z PAH klasa I/II stanowiła ponad ½ populacji, badanie randomizowane (treprostynil vs PLC) po niepowodzeniu terapii epoprostenolem

Źródło: opracowanie własne

11.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 45.
Kryteria Cook'a

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

Tabela 46.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 47.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta *
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- b) ustrukturyzowany wywiad *
- c) raportowane przez chorego w formie pisemnej
- d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a) tak *
- b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem *
- b) odwołanie do dokumentacji *
- c) raportowane przez chorego
- d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
- b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *
- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *
- c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
- d) nie określono

Tabela 48.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo $<0,5$) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo $<0,2$) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 49.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

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

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

12. Spis tabel

Tabela 1. Definicja nadciśnienia płucnego na podstawie parametrów hemodynamicznych ..21	21
Tabela 2. Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego22	22
Tabela 3. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym wg NYHA/WHO.....23	23
Tabela 4. Poziomy ryzyka związane z przyjmowaniem leków i toksyn mogących powodować PAH.....25	25
Tabela 5. Czynniki wpływające na rokowanie i odpowiedź na leczenie32	32
Tabela 6. Parametry o ustalonej wartości w ocenie ciężkości choroby, stabilności jej przebiegu i rokowania w PAH32	32
Tabela 7. Stany kliniczne w PAH34	34
Tabela 8. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym.....36	36
Tabela 9. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania lub finansowania leków stosowanych w terapii chorych z PAH44	44
Tabela 10. Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w terapii chorych z PAH.....53	53
Tabela 11 Wykaz leków finansowanych ze środków publicznych w Polsce w różnych podtypach PAH (wg. klasyfikacji ESC/ERS) w ramach <i>Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego</i>59	59
Tabela 12. Szczegóły dotyczące finansowania treprostynilu ze środków publicznych w Polsce.....72	72
Tabela 13. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje91	91
Tabela 14. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy96	96

Tabela 15. Definicje, interpretacje oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy	102
Tabela 16. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Barst 1996</i> oraz <i>Hiremath 2010</i>	111
Tabela 17. Ocena homogeniczności grup kontrolnych dla poszczególnych punktów końcowych badań <i>Barst 1996</i> oraz <i>Hiremath 2010</i>	115
Tabela 18 Częstość występowania zgonów w czasie 28 dni leczenia i 30 dni obserwacji po zakończeniu leczenia na podstawie badania <i>Chin 2014</i>	118
Tabela 19 Zmiana stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA po 28 dniach leczenia na podstawie badania <i>Chin 2014</i>	118
Tabela 20 Zmiana parametru 6MWT po 28 dniach leczenia na podstawie badania <i>Chin 2014</i>	119
Tabela 21. Zmiana parametrów klinicznych oraz hemodynamicznych serca i płuc po 28 dniach leczenia na podstawie badania <i>Chin 2014</i>	119
Tabela 22. Zmiana stężenia metabolitów EPR w zależności od dawki leku po 28 dniach leczenia na podstawie badania <i>Chin 2014</i>	120
Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 20% chorych w którejkolwiek grupie w czasie 28 dni leczenia i 30 dni obserwacji po zakończeniu leczenia** na podstawie badania <i>Chin 2014</i> ..	120
Tabela 24 Częstość występowania ciężkich, nieprowadzących do zgonu zdarzeń niepożądanych w czasie 28 dni leczenia i 30 dni obserwacji po zakończeniu leczenia# na podstawie badania <i>Chin 2014</i>	122
Tabela 25. Porównanie pośrednie częstości występowania zgonów po 12 tygodniach na podstawie badań <i>Barst 1996</i> oraz <i>Hiremath 2010</i>	127
Tabela 26. Porównanie pośrednie częstości występowania zmiany (poprawa lub pogorszenie) lub braku zmiany stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA po 12 tygodniach na podstawie badań <i>Barst 1996</i> oraz <i>Hiremath 2010</i>	129

Tabela 27. Porównanie pośrednie 6MWT po 12 tygodniach na podstawie badań <i>Barst 1996</i> oraz <i>Hiremath 2010</i>	131
Tabela 28. Zdarzenia i działania niepożądane, które wystąpiły w czasie 12 tygodni u chorych, otrzymujących epoprostenol lub treprostynil (s.c. lub i.v.), na podstawie badań <i>Barst 1996</i> , <i>Hiremath 2010</i> i <i>Simonneau 2002</i>	134
Tabela 29. Częstość występowania zakażeń krwi na podstawie badania <i>REVEAL</i> (publikacja <i>Kitterman 2012</i>)	135
Tabela 30. Częstość występowania zakażeń krwi poszczególnymi drobnoustrojami* na podstawie badania <i>REVEAL</i> (publikacja <i>Kitterman 2012</i>)	136
Tabela 31. Częstość występowania zakażeń krwi, w tym zakażeń odcewnikowych w przeliczeniu na 1000 dni terapii na podstawie badania <i>López-Medrano 2012</i>	137
Tabela 32. Częstość występowania zakażeń krwi poszczególnymi mikroorganizmami na podstawie badania <i>López-Medrano 2012</i>	138
Tabela 33. Częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych preparatami Veletri® i Remodulin®	151
Tabela 34. Zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 1% chorych w czasie terapii dawką początkową lub podczas zwiększania dawki EPR	153
Tabela 35. Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych z IPAH lub HPAH przyjmujących EPR w porównaniu do leczenia standardowego	154
Tabela 36. Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych z PAH/SSD przyjmujących EPR w porównaniu do leczenia standardowego.....	155
Tabela 37. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	168
Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	170

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	171
Tabela 40. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	172
Tabela 41. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania epoprostenolu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego	174
Tabela 42. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	200
Tabela 43. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	201
Tabela 44. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap.....	204
Tabela 45. Kryteria Cook’a	205
Tabela 46. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	205
Tabela 47. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych	206
Tabela 48. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	207
Tabela 49. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	208

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap	77
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap	84
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap	88

14. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA²⁵)*, Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Bocheński P., *Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Strattera® (atomoksetyna) oraz ryzyka zwiększenia ciśnienia tętniczego i tętna*, 2012
3. Chin K.M., Badesch D.B., Robbins I.M., i in., *Two formulations of epoprostenol sodium in the treatment of pulmonary arterial hypertension: EPITOME-1 (epoprostenol for injection in pulmonary arterial hypertension), a phase IV, open-label, randomized study*, American Heart Journal 2014; 167 (2)
4. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
5. Critical USG, *Ultrasonografia w anesteziologii i intensywnej terapii*, <http://www.criticalusg.pl/pl/echo/tte/zagadnienia-kliniczne/ocena-cinienia-w-ttnicy-pucnej> (data dostępu 26.02.2014 r.)
6. European Medicines Agency, *Periodic Safety Update Report*, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000064.jsp (data dostępu 26.02.2014 r.)
7. Farnik M., Trzaska-Sobaczak M., Pierzchała W., *Kwalifikacja i ocena przebiegu rehabilitacji w chorobach układu oddechowego*, Balneologia Polska; 102-109 AAA
8. Faul J. L., Smyth R. J., Cormican L. J., Burke C. M., *Letter by Faul et al Regarding Article, Percutaneous Femoral Arteriovenous Shunt Creation for Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Single-Center Safety and Efficacy Study*, <http://circinterventions.ahajournals.org/content/5/3/e45.full> (data dostępu 27.02.2014 r.)
9. Fijałkowska A., *Nadciśnienie płucne u pacjentów z chorobami układowymi tkanki łącznej*, Przegląd Reumatologiczny 2010, nr 3 (32), s. 8-9
10. Galie N., Hoeper M., Humbert M. i in., *Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego*, Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do

²⁵ ang. *health technology assessment*, ocena technologii medycznych

-
- spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe, przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc. *Kardiologia Polska* 2009; 67:11 supl. 7
11. Gomberg-Maitland M., Tapson V. F., Benza R. L. i in., *Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension*, *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Dec 15; 172(12):1586-9.
 12. Goodrich C.A., *Continuous measurement of central venous oxygen saturation in critically ill patients*, *CCRN*; <http://www.aacn.org/WD/CETests/Media/AN0206CE%20rev.pdf> (data dostępu 26.02.2014 r.)
 13. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
 14. Guignabert C., Tu L., Le Hires M. i in., *Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: lessons from cancer*, *Eur Respir Rev* 2013; 22: 543–551
 15. Gutierrez G., Venbrux A., Ignacio E., i in., *The concentration of oxygen, lactate and glucose in the central veins, right heart, and pulmonary artery: a study in patients with pulmonary hypertension*, *Clinical Care* 2007; 11 (44)
 16. Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J., i in., *The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure*, *Can Med Assoc J* 1985; 132
 17. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration 2011*, www.cochrane-handbook.org
 18. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A i wsp. *Pulmonary Arterial Hypertension in France. Results from a National Registry*, *Am J Respir Crit. Care Med* 2006; 173: 1023-1030
 19. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
 20. Jarosz M., Traczyk I., Stoś K., i in., *Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja*, Instytut Żywności i Żywienia 2012
 21. Kasprzak J.D., *Poradnik dla pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym*, Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi 2011
 22. Kurzyna M., *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w roku 2013: 3. Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa*
-

Kardiologicznego, Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP Europejskie Centrum Zdrowia Otwock

23. Laliberte K., Arneson C., Jeffs R. i in., *Pharmacokinetics and steady-state bioequivalence of treprostinil sodium (Remodulin) administered by the intravenous and subcutaneous route to normal volunteers*, J Cardiovasc Pharmacol. 2004 Aug; 44(2):209-14
24. Lambert O., Bandilla D., Iyer R., i in., *Stability and microbiological properties of a new formulation of epoprostenol sodium when reconstituted and diluted*, Drug Design, Development and Therapy 2012;6 61–70
25. Mahtai S.C., Puhan M.A., Lam D., Wise R.A., *The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension*, Am J Respir Crit Care Med 2012; 185 (5): 428-433
26. McKeown L. A., *Study Questions Ability of TAVR to Improve Psychological, General Health*, <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=123472> (data dostępu 27.02.2014 r.)
27. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, *Periodic Safety Update Reports*, <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Informationforlicenceapplicants/PeriodicSafetyUpdateReports/CON2030706> (data dostępu 25.01.2014 r.)
28. Müller K., Jaquet F., Hess B., *Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV--efficacy and quality of life*, Eur J Heart Fail 2003; 5 (6): 793-801
29. Ng K., Kedia N., Martin D., *The Benefits of Biventricular Pacing in Heart Failure Patients With Narrow QRS, NYHA Class II and Right Ventricular Pacing*, Pacing Clin Electrophysiol. 2007 Feb; 30(2): 193-8
30. Nicolas L.B., Krause A., Marcelo M., i in., *Integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoprostenol in healthy subjects*, Br J Clin Pharmacol 2012; 74 (6): 978-989
31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.
32. Potemski P., *Leczenie ukierunkowane molekularnie sorafenibem chorych na raka wątrobowokomórkowego. Nareszcie przełom czy może dopiero początek długiej drogi?* Oknokogia w Praktyce Klinicznej 2009; 5 (6)

-
33. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 14.02.2014 r.)
34. 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, <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (data dostępu 26.02.2014r.)
35. Sanchez O., Marie E., Lerolle U. i in., *Pulmonary arterial hypertension in women*, Revue des Maladies Respiratoires 1010; 27: e79-e87
36. Simonneau G., Robbins I., Beghetti M. i in., *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*, Journal of the American College of Cardiology 2009; 54; 43–54
37. Sitbon O., Manes A., Jais X. i in., *Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension*, J Cardiovasc Pharmacol. 2007 Jan; 49(1):1-5.
38. Skoro-Sajer N., Lang I., Naeije R., *Treprostinil for pulmonary hypertension*, Vasc Health Risk Manag. Jun 2008; 4(3): 507–513
39. Sobkowicz B., *Leczenie nadciśnienia płucnego – terażniejszość, przyszłość, sytuacja w Polsce*, Kardiol Op Fakt 2011; 1: 86–92
40. Strona Internetowa American College of Reumatology; [http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Clinicianresearchers/Outcomes_Instrumentation/Six_Minute_Walk_Test_\(6MWT\)/](http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Clinicianresearchers/Outcomes_Instrumentation/Six_Minute_Walk_Test_(6MWT)/) (data dostępu 26.02.2014)
41. Strona internetowa Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; http://www.nadcisnienietetnicze.pl/ukryte/zalecenia_esh_stare/definicja_i_klasyfikacja (data dostępu 26.02.2014 r.)
42. Strona internetowa Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego; http://www.nadcisnienietetnicze.pl/dla_pacjentow/slowniczek/tetno (data dostępu 26.02.2014 r.)
43. Szturmowicz M., *Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc — jedna czy wiele przyczyn*, Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 187–191
-

-
44. Trafidło T., Gaszyński T., Gaszyński W., *Monitorowanie pojemności minutowej serca metodami mniej inwazyjnymi*, *Anestezjologia i Ratownictwo* 2010; 4: 99-110
 45. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
 46. Vachiéry J. L., Hill N., Zwicke D. i in., *Transitioning from i.v. epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension*, *Chest*. 2002 May; 121(5):1561-5.
 47. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 14.02.2014 r.)
 48. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L., i in. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
 49. Wieteska M., *Tętnicze nadciśnienie płucne: informator dla pacjentów*, <http://www.tetniczenadcisnienieplucne.pl/phocadownload/tnpporadnik.pdf> (data dostępu 25.01.2014 r.)
 50. Więsik-Szewczyk E., Olesińska M., *Tętnicze nadciśnienie płucne w praktyce reumatologa: podstępny początek – poważne konsekwencje. Znaczenie wczesnego rozpoznania*, *Reumatologia* 2010; 48, 5; 293-300

Wytyczne

51. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, *ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association*, *Circulation*. 2009; 119: 2250-2294
52. European Society of Cardiology, European Respiratory Society, *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*, *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–1263
53. German Society of Cardiology, *Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011*, *International Journal of Cardiology* 154S (2011) S20–S33

Rekomendacje

-
54. Affinity Health Plan, *Prior Authorization Policy: epoprostenol injection (Flolan®)*, <http://www.affinityplan.org/uploadedFiles/Affinity/Providers/Forms/epoprostenol,%20Flolan,%20Veletri%20PA%20policy-web.pdf> (data dostępu 26.02.2014 r.)
55. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Opinia Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-15149-202/BRB/13, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/208/ORP/U_21_372_130729_opinia_240_off-label_negatywna_pozytywna_nadcisnienie_plucne.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
56. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Opinia Rady Przejrzystości nr 267/2012 z dnia 10 grudnia 2012 r. o utworzeniu wspólnej grupy limitowej dla leków zawierających substancje czynne ambrisentan i bosentan we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego*, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/128/ORP/U_34_396_121210_opinia_267_gr_limit_ambrisentan_bosentan.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
57. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 25/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Adcirca (tadalafil), tabletki powlekane, 20 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990779772 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem*, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/112/REK/RP_25_2013_Adcirca.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
58. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 52/2012 z dnia 3 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), 10 mg, tabl. pow. 30 tabl., kod EAN 5909990643189 w ramach programu lekowego: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27, I27.0)*, http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/048/REK/RP_52_2012_volibris.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
-

59. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 53/2012 z dnia 3 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), 5 mg, tabl. pow. 30 tabl., kod EAN 5909990643165 w ramach programu lekowego: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27, I27.0)*, http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/048/REK/RP_53_2012_volibris.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
60. 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*, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R44-2010-sitaksentan%20%28Thelin%29/Stanowisko_RK_AOTM_56_17_2010_sitaksentan_Thelin.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
61. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Adcirca (tadalafil) w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem*, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/112/SRP/U_5_58_130218_stanowisko_38_Adcirca_tadalafil_TNP.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
62. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Uchwała 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), syldenafilu (Revatio®) i treprostynilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego*, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_1_01_2008_bozentan_Tracleer_epoprostenol_Flofan_iloprost_Ventavis_syldenafil_Revatio_treprostynil_Remodulin.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
63. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Common Drug Review, CEDAC Final Recommendation: Tadalafil, Indication: Pulmonary Arterial Hypertension*, http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Adcirca_July-19-2010.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
64. Committee to Evaluate Drugs, *Recommendations and Reasons: Ambrisentan (Volibris®) 5mg and 10mg tablets*,

- <http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/volibris.pdf> (data dostępu 26.02.2014 r.)
65. Committee to Evaluate Drugs, *Recommendations and Reasons: Sildenafil (Revatio®) 20mg tablet*, <http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/sildenafil.pdf> (data dostępu 26.02.2014 r.)
66. Committee to Evaluate Drugs, *Recommendations and Reasons: Sitaxentan sodium (Thelin®) 5 and 10 mg tablets*, http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/thelin_updated.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
67. Committee to Evaluate Drugs, *Recommendations and Reasons: Tadalafil (Adcirca®)*, <http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/adcirca.pdf> (data dostępu 26.02.2014 r.)
68. Haute Autorite de Sante, *Transparency Committee Opinion: Adcirca 20 mg, film-coated tablets*, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/adcirca_ct_9769.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
69. Haute Autorite de Sante, *Transparency Committee Opinion: Flolan 0.5 mg and 1,5 mg, powder and solvent for solution for injection*, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/flolan_ct_6424.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
70. Haute Autorite de Sante, *Transparency Committee Opinion: Remodulin 1; 2,5; 5 and 10 mg/ml, solution for infusion (subcutaneous route)*, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-08/remodulin_ct_6327.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
71. Haute Autorite de Sante, *Transparency Committee Opinion: Thelin 100 mg, film-coated tablets*, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/thelin_ct_6458.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
72. Haute Autorite de Sante, *Transparency Committee Opinion: Tracleer 62.5 and 125 mg film-coated tablets*, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/tracleer_ct_6026.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
73. Haute Autorite de Sante, *Transparency Committee Opinion: Ventavis 10 microgram/ml nebuliser solution*, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/ventavis_ct_6292.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)

74. Haute Autorite de Sante, *Transparency Committee Opinion: Volibris 5 and 10 mg film-coated tablets*, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/volibris_ct_6314.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
75. Ministry of Health and Long Term Care, *Ontario Public Drug Programs Drug Submission Status: epoprostenol sodium (Caripul®): 0,5 and 1,5 mg per vial*, http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/caripul.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
76. Scottish Medicines Consortium, *Product Update: sildenafil citrate 0.8mg/ml solution for injection (Revatio®)*, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sildenafil_Revatio_IV_Abbreviated_FINAL_February_2011.doc_for_website.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)
77. Scottish Medicines Consortium, *Tadalafil 20mg tablets (Adcirca®)*, https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tadalafil_Adcirca_FINAL_June_2012_for_website.pdf (data dostępu 26.02.2014 r.)

Badania włączone do analizy:

I etap

78. Benedict N., Seybert A., Mathier M. A., *Evidence-Based Pharmacologic Management of Pulmonary Arterial Hypertension*, *Clinical Therapeutics*/Volume 29, Number 10, 2007
79. Chen Y. F., Jowett S., Barton P. i in., *Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation*, *Health Technology Assessment* 2009; Vol. 13: No. 49
80. Hackman A. M., Lackner T. E., *Pharmacotherapy for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension During the Past 25 Years*, *Pharmacotherapy* 2006;26(1):68–94
81. Herner S. J., Mauro L. S., *Epoprostenol in Primary Pulmonary Hypertension*, *Ann Pharmacother* 1999; 33: 340-347
82. Janda S., Quon B. S., Swiston J., *HIV and pulmonary arterial hypertension: a systematic review*, *HIV Medicine* (2010), 11, 620–634
83. Macchia A., Marchioli R., Tognoni G. i in., *Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: Why a new approach is needed*, *Am Heart J* 2010;159:245-57

-
84. Macchia A., Mariani J., Comignani P. D., Tognoni G., *Clinical Trials Using Vasodilators in Pulmonary Arterial Hypertension: Where Do We Go from Here*, Reviews on Recent Clinical Trials, 2011, 6, 228-234
85. Paramothayan N. S., Lasserson T. J., Wells A., Walters E. H., *Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults (Review)*, The Cochrane Library 2005, Issue 2
86. Ryerson C. J., Nayar S., Swiston J. R., Sin D. D., *Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis*, Respiratory Research 2010, 11:12
87. Steele P., Strange G., Włodarczyk J. i in., *Hemodynamics in pulmonary arterial hypertension (PAH): do they explain long-term clinical outcomes with PAH-specific therapy*, Cardiovascular Disorders 2010, 10:9
88. Tonelli A. R., Zein J., Ioannidis J. P. A., *Geometry of the Randomized Evidence for Treatments of Pulmonary Hypertension*, Cardiovascular Therapeutics 31 (2013) e138–e146

II etap

89. Barst R. J., Rubin L. J., Long A. W., *A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension*, N Engl J Med 1996;334:296-301
90. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remodulin® (treprostynil)
91. Charakterystyka Produktu Leczniczego Veletri® (epoprostenol)
92. Chin K. M., Badesch D. B., Robbins I. M., *Two formulations of epoprostenol sodium in the treatment of pulmonary arterial hypertension: EPITOME-1 (epoprostenol for injection in pulmonary arterial hypertension), a phase IV, open-label, randomized study*, Am Heart J 2014;167:218-225.e1
93. Dokument Food and Drug Administration (FDA 2012); http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022260s005lbl.pdf (data dostępu 26.02.2014)
94. Kitterman N., Poms A., Miller D. P. i in., *Bloodstream Infections in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Intravenous Prostanoids: Insights From the REVEAL REGISTRY®*, Mayo Clin Proc. 2012;87(9):825-834
95. López-Medrano F., Fernández-Ruiz M., Ruiz-Cano M. J. i in., *High Incidence of Bloodstream Infection Due to Gram-negative Bacilli in Patients With Pulmonary*
-

Hypertension Receiving Intravenous Treprostinil, Arch Bronconeumol. 2012; 48(12): 443–447

III etap

96. Hiremath J., Thanikachalam S., Parikh K. i in., *Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: A placebo-controlled trial*, J Heart Lung Transplant 2010;29:137–49

97. Simonneau G., Barst R. J., Galie N. i in., *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, Vol 165. pp 800–804

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

I etap:

98. Archer S.L., Michelakis E.D., *An evidence-based approach to the management of pulmonary arterial hypertension.*, Curr Opin Cardiol. 2006, 21(4):385-92

99. Baker S.E., Hockman R.H., *Inhaled iloprost in pulmonary arterial hypertension*, Annals of Pharmacotherapy 2005, 39 (7-8): 1265-1274

100. Barst R., *How has epoprostenol changed the outcome for patients with pulmonary arterial hypertension?* Int J Clin Pract Suppl. 2010, 168: 23-32

101. Buckley M.S., Staib R.L., Wicks L.M., *Combination therapy in the management of pulmonary arterial hypertension*, International Journal of Clinical Practice 2013, 67(179): 13-23

102. Chaumais M.C., Jobard M., Huertas A., i in., *Pharmacokinetic evaluation of continuous intravenous epoprostenol*, Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology 2010,. 6 (12): 1587-1598

103. Ezedunukwe Ifeanyi, Enuh Hilary, Nfonoyim Jay, Enuh Collins U., *Anticoagulation therapy versus placebo for pulmonary hypertension*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, 10:9(8): 1-296;

104. Jacobs W., Vonk-Noordegraaf A., *Epoprostenol in pulmonary arterial hypertension*, Expert opinion on drug metabolism & toxicology 2009, 5(1): 83-90

105. Kenyon K.W., Nappi J.M., *Bozentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension*, Annals of Pharmacotherapy 2003, 37(7-8): 1055-1062

-
106. Lip Gregory Y.H., Felmeden Dirk C., Dwivedi Girish, *Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, 10:9(12): 1-296
 107. Liu Chao, Chen Junmin, Gao Yanqiu i in., *Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, 10:9(2): 1-296
 108. Macchia A., Marchioli R., Marfisi R. i in., *A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology*, Am Heart J. 2007, 153(6): 1037-47
 109. McLaughlin V.V., Gaine S.P., Barst R.J., i in., *Efficacy and safety of treprostinil: An epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension*, Journal of Cardiovascular Pharmacology 2003, 41(2): 293-299
 110. Murali S., *Pulmonary arterial hypertension*, Curr Opin Crit Care 2006, 12(3)
 111. Nagai T., Kohsaka S., Anzai T., i in., *Low incidence of catheter-related complications in patients with advanced pulmonary arterial hypertension undergoing continuous epoprostenol infusion*, Chest 2012, 141(1): 272-3
 112. Olschewski H., Ghofrani A., Wiedemann R., i in., *Pulmonary hypertension*, Internist (Berl) 2002, 43(12): 1498, 1501-9
 113. Oudiz R.J., Farber H.W., *Dosing considerations in the use of intravenous prostanoids in pulmonary arterial hypertension: An experience-based review*, American Heart Journal 2009, 157(4): 625-635
 114. Park K., Ostrow D., Levy R.D., Swiston J., *Transition from intravenous epoprostenol to oral or subcutaneous therapy in pulmonary arterial hypertension: a retrospective case series and systematic review*, Can Respir J. 2011, 18(3): 157-62
 115. Pass S.E., Dusing M.L., *Current and emerging therapy for primary pulmonary hypertension*, The Annals of pharmacotherapy 2002, 36(9): 1414-1423
 116. Roberts K., Preston I., Hill N.S., *Pulmonary hypertension trials: current end points are flawed, but what are the alternatives?* Chest 2006, 130(4): 934-6
 117. Sabo J.A., Nord C.P., *Intravenous epoprostenol: a new therapy for primary pulmonary hypertension*, Crit Care Nurse 2000, 20(6): 31-40
-

-
118. Scarlett M., McGaw C., Aquart-Stewart A., *Pulmonary hypertension: A review of the aetiology, pathophysiology and management*, West Indian Medical Journal 2009,58(2): 153-159
119. Nga Lei Tam, Xiao-Shun He, *Clinical management of portopulmonary hypertension*, Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2007; 6: 464-469
120. Torres F., *Systematic review of randomised, double-blind clinical trials of oral agents conducted in patients with pulmonary arterial hypertension (Structured abstract)*, International Journal of Clinical Practice 2007, 61(10): 1756-1765
121. Wieteska M., Kurzyna M., Torbicki A., *Medical treatment in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, Kardiol Pol. 2010, 68(3): 327-31
122. Zandman-Goddard G., Tweezer-Zaks N., Shoenfeld Y., *New therapeutic strategies for systemic sclerosis-a critical analysis of the literature*, Clin Dev Immunol. 2005, 12(3): 165-73

II etap:

123. Alkukhun L., Bair N.D., Dweik R.A., Tonelli A.R., *Subcutaneous to intravenous prostacyclin analog transition in pulmonary hypertension*, J Cardiovasc Pharmacol. 2014, 63(1): 4-8
124. Archer S.L., Mike D., Crow J., i in., *A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD*, Chest 1996, 109(3): 750-5
125. Badesch D.B., Tapson V.F., McGoon M.D., i in., *Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: A randomized, controlled trial*, Annals of Internal Medicine 2000, 132(6): 425-434
126. Bresser P., Fedullo P.F., Auger W.R., i in., *Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, Eur Respir J. 2004, 23(4): 595-600
127. Chadha C., Pritzker M., Mariash C.N., *Effect of epoprostenol on the thyroid gland: Enlargement and secretion of thyroid hormone*, Endocrine Practice 2009, 15(2): 116-121
128. Chin K.M., Channick R.N., De Lemos J.A., i in., *Hemodynamics and epoprostenol use are associated with thrombocytopenia in pulmonary arterial hypertension*, Chest 2009, 135(1): 130-136
129. Chin K.M., Channick R.N., Kim N.H., Rubin L.J., *Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary*
-

-
- arterial hypertension-seven sites*, United States, 2003-2006, MMWR. Morbidity and mortality weekly report 2007, 56(8): 170-172
130. Date H., Kusano K.F., Matsubara H., i in., *Living-Donor Lobar Lung Transplantation for Pulmonary Arterial Hypertension After Failure of Epoprostenol Therapy*, Journal of the American College of Cardiology 2007, 50(6): 523-527
131. Fisher K.A., Serlin D.M., Wilson K.C., i in., *Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: Outcome with long-term epoprostenol treatment*, Chest 2006, 130(5): 1481-1488
132. Frost A.E., Badesch D.B., Miller D.P., i in., *Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis*, Chest 2013, 144(5): 1521-9
133. Frost A.E., Quiñones M.A., Zoghbi W.A., Noon G.P., *Reversal of pulmonary hypertension and subsequent repair of atrial septal defect after treatment with continuous intravenous epoprostenol*, J Heart Lung Transplant. 2005, 24(4): 501-3
134. Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F., i in., *Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: A randomised controlled trial*, Lancet 2002, 360(9337): 895-900
135. Heresi G.A., Minai O.A., *Lupus-associated pulmonary hypertension: long-term response to vasoactive therapy*, Respir Med. 2007, 101(10): 2099-107
136. Higenbottam T., Butt A.Y., McMahon A., i in., *Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension*, Heart 1998, 80(2): 151-5
137. Higenbottam T.W., Butt A.Y., Dinh-Xaun A.T., i in., *Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost*, Heart 1998, 79(2): 175-9
138. Higenbottam T.W., Spiegelhalter D., Scott P.J., i in., *Prostacyclin (epoprostenol) and heart-lung transplantation as treatments for severe pulmonary hypertension*, British Heart Journal 1993, 70(4): 366-370
139. Hinderliter A.L., Willis IV P.W., Barst R.J., *Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension*, Circulation 1997, 95(6): 1479-1486
-

-
140. Hsu H.N., Chen J.S., Kuo S.H., i in., *Effects of continuous intravenous epoprostenol therapy on advanced primary pulmonary hypertension in Taiwanese patients*, Journal of the Formosan Medical Association 2005, 104(1): 60-63
141. Huez S., Brimiouille S., Naeije R., Vachiéry J.L., *Feasibility of routine pulmonary arterial impedance measurements in pulmonary hypertension*, Chest 2004, 125(6): 2121-8
142. Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M., i in., *Combination of bozentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2*, Eur Respir J 2004, 24(3): 353-9
143. Jacobs W., Boonstra A., Brand M., i in., *Long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension in the first-line epoprostenol or first-line Bozentan era*, Journal of Heart and Lung Transplantation 2010, 29(10): 1150-1158
144. Jensen K.W., Kerr K.M., Fedullo P.F., i in., *Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy*, Circulation 2009, 120(13): 1248-1254
145. Kallen A.J., Lederman E., Balaji A., i in., *Bloodstream infections in patients given treatment with intravenous prostanoids*, Infection Control and Hospital Epidemiology 2008, 29(4): 342-349
146. Kataoka M., Satoh T., Manabe T., i in., *Oral sildenafil improves primary pulmonary hypertension refractory to epoprostenol*, Circ J. 2005, 69(4): 461-5
147. Kemp K., Savale L., O'Callaghan D.S., i in., *Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bozentan in pulmonary arterial hypertension: An observational study*, Journal of Heart and Lung Transplantation 2012, 31(2): 150-158
148. Kéréveur A., Callebert J., Humbert M., i in., *High plasma serotonin levels in primary pulmonary hypertension. Effect of long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy*, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000, 20 (10): 2233-9
149. Klinger J.R., Thaker S., Houtchens J., i in., *Pulmonary hemodynamic responses to brain natriuretic peptide and sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension*, Chest 2006, 129(2): 417-425
150. Krasuski R.A., Hart S.A., Smith B., i in., *Association of anemia and long-term survival in patients with pulmonary hypertension*, Int J Cardiol. 2011, 4;150(3): 291-5
-

-
151. Kuhn K.P., Wickersham N.E., Robbins I.M., Byrne D.W., *Acute effects of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension receiving epoprostenol*, Exp Lung Res. 2004, 30(2): 135-45
 152. Lang I., Gomez-Sanchez M., Kneussl M. i in., *Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension*, Chest 2006, 129(6): 1636-43
 153. Langleben D., Barst R.J., Badesch D., *Continuous infusion of epoprostenol improves the net balance between pulmonary endothelin-1 clearance and release in primary pulmonary hypertension*, Circulation 1999, 99 (25): 3266-3271
 154. McLaughlin V.V., Genthner D.E., Panella M.M., Rich S., *Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension*, Engl J Med. 1998, 29;338(5): 273-7
 155. Mikhail G., Gibbs J., Richardson M., i in., *An evaluation of nebulized prostacyclin in patients with primary and secondary pulmonary hypertension*, Eur Heart J. 1997, 18(9): 1499-504
 156. Minai O.A., Sahoo D., Chapman J.T., Mehta A.C., *Vaso-active therapy can improve 6-min. walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease*, Respiratory Medicine 2008, 102(7): 1015-1020
 157. Mogollon Jimenez M.V., Escoresca Ortega A.M., Hinojosa Perez R., i in., *Comparison Between Two Drugs on the Hemodynamic Evaluation of Pulmonary Hypertension Prior to Heart Transplantation*, Transplantation Proceedings 2008, 40(9): 3009-3011
 158. Nootens M., Schrader B., Kaufmann E., i in., *Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension*, Chest 1995, 107(1): 54-7
 159. Ocal A., Kiriş I., Erdinç M. i in., *Efficiency of prostacyclin in the treatment of protamine-mediated right ventricular failure and acute pulmonary hypertension*, Tohoku J Exp Med. 2005, 207(1): 51-8
 160. Paciocco G., Martinez F.J., Bossone E., i in., *Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension*, European Respiratory Journal 2001, 17(4): 647-652
 161. Park M.H., Scott R.L., Uber P.A., i in., *Usefulness of B-type natriuretic peptide as a predictor of treatment outcome in pulmonary arterial hypertension*, Congest Heart Fail 2004, 10(5): 221-5
-

-
162. Pombo Jimenez M., Escribano Subias P., Tello de Meneses R., i in., *Ten year's experience in continuous intravenous epoprosterol therapy in severe pulmonary arterial hypertension*, *Revista Espanola de Cardiologia* 2003, 56(3): 230-235
163. Preston I.R., Klinger J.R., Houtches J., i in., *Acute and chronic effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension*, *Respiratory Medicine* 2005, 99(12): 1501-1510
164. Provencher S., Chemla D., Herve P., i in., *Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension*, *European Respiratory Journal* 2006, 27(1): 114-120
165. Provencher S., Herve P., Sitbon O., i in., *Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension*, *European Respiratory Journal* 2008, 32(2): 393-398
166. Raffy O., Azarian R., Brenot F., i in., *Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension*, *Circulation* 1996, 1;93(3): 484-8
167. Reichenberger F., Mainwood A., Morrell N.W., i in., *Intravenous epoprostenol versus high dose inhaled iloprost for long-term treatment of pulmonary hypertension*, *Pulm Pharmacol Ther.* 2011, 24(1): 169-73
168. Resten A., Maître S., Humbert M., i in., *Pulmonary arterial hypertension: thin-section CT predictors of epoprostenol therapy failure*, *Radiology* 2002, 222(3): 782-8
169. Rich J.D., Glassner C., Wade M., i in., *The effect of diluent pH on bloodstream infection rates in patients receiving IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension*, *Chest* 2012, 141(1): 36-42
170. Robbins I.M., Gainie S.P., Schilz R., i in., *Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus*, *Chest* 2000, 117(1): 14-8
171. Rozkovec A., Stradling J.R., Shepherd G., i in., *Prediction of favourable responses to long term vasodilator treatment of pulmonary hypertension by short term administration of epoprostenol (prostacyclin) or nifedipine*, *Br Heart J.* 1988, 59(6): 696-705
172. Rubenfire M., Huffman M.D., Krishnan S., i in., *Survival in systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension has not improved in the modern era*, *Chest* 2013, 144(4): 1282-90
-

-
173. Rubin L.J., Mendoza J., Hood M., i in., *Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial*, Annals of Internal Medicine 1990, 112(7): 485-491
174. Selimovic N., Andersson B., Bergh C.H., i in., *Endothelin-1 Across the Lung Circulation in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Influence of Epoprostenol Infusion*, Journal of Heart and Lung Transplantation 2009, 28(8): 808-814
175. Shafazand S., Goldstein M.K., Doyle R.L., i in., *Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension*, Chest 2004, 126(5): 1452-9
176. Shirai Y., Yasuoka H., Takeuchi T., i in., *Intravenous poprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center*, Mod Rheumatol. 2013, 23(6): 1211-20
177. Sitbon O., Humbert M., Nunes H., i in., *Long-term intravenous poprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival*, J Am Coll Cardiol. 2002, 21;40(4): 780-8
178. Stiebellehner L., Petkov V., Vonbank K., i in., *Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV poprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension*, Chest 2003, 123(4): 1293-1295
179. Sulica R., Dinh H.V., Dunsky K., i in., *The acute hemodynamic effect of IV nitroglycerin and dipyridamole in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with IV poprostenol*, Congest Heart Fail 2005, 11(3): 139-44
180. Taichman D.B., Shin J., Hud L., i in., *Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension*, Respiratory Research 2005, 92
181. Ting H., Sun X.G., Chuang M.L., i in., *A noninvasive assessment of pulmonary perfusion abnormality in patients with primary pulmonary hypertension*, Chest 2001, 119(3): 824-32
182. Valdivia-Arenas M.A., Sood N., *Micrococcus bloodstream infection in patients with pulmonary hypertension on poprostenol*, Infectious Diseases in Clinical Practice 2008, 16(5): 285-287

III etap:

-
183. Rubenfire M., McLaughlin V.V., Allen R.P., i in., *Transition from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: a controlled trial*, Chest 2007, 132(3): 757-763
-