

Riocyguat (Adempas®) w przewlekłym zakrzepowo- zatorowym nadciśnieniu płucnym

Analiza kliniczna



Warszawa 2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bayer Sp. z o.o.
Pharmaceuticals / Market Access
Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa, Poland

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

SPIS TRESCI

SPIS TRESCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	12
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	19
2 CEL ANALIZY	20
3 METODYKA	21
3.1 Strategia wyszukiwania badań	21
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	22
3.3 Strategia ekstrakcji danych	24
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań	24
3.5 Metody syntezy danych	25
4 WYNIKI	27
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	27
4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy	27
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	27
4.2.1 Metodologia i wiarygodność randomizowanego badania klinicznego	29
4.2.2 Metodologia i wiarygodność badań stanowiących dodatkowe źródło danych	31
4.2.3 Opis populacji	33
4.2.4 Opis punktów końcowych	35
4.2.5 Skuteczność i bezpieczeństwo riocyguatu	38
4.2.5.1 Skuteczność riocyguatu w porównaniu z placebo	38
4.2.5.1.1 Parametry kliniczne	38
4.2.5.1.2 Jakość życia	40
4.2.5.1.3 Parametry hemodynamiczne	40
4.2.5.1.4 Dodatkowe dane na temat skuteczności riocyguatu (ocena długoterminowa) .	41
4.2.5.2 Bezpieczeństwo riocyguatu w porównaniu z placebo	42

4.2.5.2.1	Dodatkowe dane na temat bezpieczeństwa riociguatu (ocena długoterminowa)	54
4.2.6	Skuteczność i bezpieczeństwo bozentanu	54
4.2.6.1	Skuteczność bozentanu w porównaniu z placebo.....	54
4.2.6.1.1	Parametry kliniczne.....	54
4.2.6.1.2	Jakość życia.....	55
4.2.6.1.3	Parametry hemodynamiczne	56
4.2.6.1.4	Dodatkowe dane na temat skuteczności bozentanu (ocena długoterminowa).	57
4.2.6.2	Bezpieczeństwo bozentanu w porównaniu z placebo	60
4.2.6.2.1	Dodatkowe dane na temat bezpieczeństwa bozentanu (ocena długoterminowa)	62
4.2.7	Skuteczność i bezpieczeństwo syldenafilu.....	63
4.2.7.1	Skuteczność syldenafilu w porównaniu z placebo	63
4.2.7.1.1	Parametry kliniczne.....	63
4.2.7.1.2	Jakość życia.....	64
4.2.7.1.3	Parametry hemodynamiczne	64
4.2.7.1.4	Dodatkowe dane na temat skuteczności syldenafilu (ocena długoterminowa).	65
4.2.7.2	Bezpieczeństwo syldenafilu w porównaniu z placebo	68
4.2.7.2.1	Dodatkowe dane na temat bezpieczeństwa syldenafilu (ocena długoterminowa)	68
4.2.8	Riociguat w porównaniu z bozentanem i syldenafilem	70
4.2.8.1	Skuteczność riociguatu w porównaniu z bozentanem i syldenafilem	70
4.2.8.1.1	Parametry kliniczne.....	70
4.2.8.1.2	Parametry hemodynamiczne	77
4.2.8.2	Bezpieczeństwo riociguatu w porównaniu z bozentanem i syldenafilem.....	82
5	OGRANICZENIA ANALIZY	92
6	DYSKUSJA	93
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	93
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	94
6.2.1	Metodologia zakwalifikowanych badań.....	94
6.2.2	Skuteczność i bezpieczeństwo riociguatu w porównaniu z placebo	95
6.2.3	Skuteczność i bezpieczeństwo bozentanu w porównaniu z placebo.....	96

6.2.4	Skuteczność i bezpieczeństwo syldenafilu w porównaniu z placebo.....	97
6.2.5	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu z bozentanem i syldenafilem (wyniki badań RCT).....	98
6.2.6	Wyniki badań opisowych (terapia długoterminowa).....	102
6.3	Wyniki innych analiz	103
6.3.1	Dodatkowe dane o skuteczności i bezpieczeństwie riocyguatu (badanie kliniczne II fazy - Ghofrani 2010)	103
6.3.2	Informacje na temat bezpieczeństwa riocyguatu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA	107
7	WNIOSKI	109
8	ANEKS	110
8.1	Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu.....	110
8.2	Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bozentanu	113
8.3	Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa syldenafilu	114
8.4	Lista badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	115
8.5	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia	116
8.6	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 121	
8.7	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.	124
8.8	Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych bozentanu w CTEPH (diagram PRISMA ⁵).....	125
8.9	Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych syldenafilu w CTEPH (diagram PRISMA ⁵).....	126
8.10	Charakterystyka badań pierwotnych bozentanu 127	
8.10.1	Metodologia i wiarygodność randomizowanego badania klinicznego	127
8.10.2	Metodologia i wiarygodność badań stanowiących dodatkowe źródło danych 129	
8.10.3	Opis populacji.....	132
8.10.4	Opis punktów końcowych	135

8.11	Charakterystyka badań pierwotnych sydenafilu	136
8.11.1	Metodologia i wiarygodność randomizowanego badania klinicznego.....	136
8.11.2	Metodologia i wiarygodność badań stanowiących dodatkowe źródło danych	138
8.11.3	Opis populacji.....	140
8.11.4	Opis punktów końcowych	143
8.12	Klasyfikacja czynnościowa nadciśnienia płucnego według nasilenia objawów	144
8.13	Ocena możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa riociguatu z bozentanem i sydenafilem	145
8.14	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	148
SPIS TABEL.....		150
SPIS RYCIN.....		154
PIŚMIENNICTWO.....		157

SKRÓTY I AKRONIMY

6MWD	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6-Minute Walk Distance</i>)
ACA	analiza dostępnych przypadków (ang. <i>Available Case Analysis</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BENEFIT	akronim randomizowanego badania klinicznego bozentanu (ang. <i>Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension</i>)
BNP	mózgowy peptyd natriuretyczny, peptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>Brain Natriuretic Peptide, B-type natriuretic peptide</i>)
CAMPHOR	akronim kwestionariusza oceny jakości życia specyficznego dla nadciśnienia płucnego (ang. <i>Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review</i>)
CHEST-1	akronim randomizowanego badania klinicznego riocyguatu w populacji pacjentów z CTEPH (ang. <i>Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>Chronic ThromboEmbolic Pulmonary Hypertension</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IQR	odstęp międzykwartylowy (ang. <i>InterQuartile Range</i>)
iCTEPH	nieoperowalne przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>Inoperable Chronic ThromboEmbolic Pulmonary Hypertension</i>)

ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-To-Treat</i>)
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
LPH	akronim kwestionariusza oceny jakości życia pacjentów z nadciśnieniem płucnym (ang. <i>Living with Pulmonary Hypertension questionnaire</i>)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>Mean Difference</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
p	poziom krytyczny testu (ang. <i>p-value</i>)
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>Pulmonary Arterial Hypertension</i>)
PAP	ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>Pulmonary Artery Pressure</i>)
PATENT-1	akronim randomizowanego badania klinicznego riocyguatu w populacji pacjentów z PAH (ang. <i>Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1</i>)
PCWP	ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (ang. <i>Pulmonary Capillary Wedge Pressure</i>)
PEA	endarterektomia tętnic płucnych (ang. <i>Pulmonary EndArterectomy</i>)
PH	nadciśnienie płucne (ang. <i>Pulmonary Hypertension</i>)
PP	analiza zgodna z protokołem badania (ang. <i>Per-Protocol</i>)
PVR	naczyniowy opór płucny (ang. <i>Pulmonary Vascular Resistance</i>)
RAP	ciśnienie w prawym przedsionku (ang. <i>Right Atrial Pressure</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i>)
SF-36	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>36-Item Short Form Health Survey</i>)

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnica (ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) to postać nadciśnienia płucnego spowodowana częściowym zamknięciem tętnic płucnych przez zorganizowane skrzepliny, z często towarzyszącą przebudową drożnych oporowych tętniczek płucnych. Badania epidemiologiczne przeprowadzone na terenie Europy wskazują, że zapadalność CTEPH wynosi 0,9-1,75 przypadków na 1 mln osób na rok, a chorobowość 3,2-16,6/1 mln osób. Wśród pacjentów z CTEPH ok. 27%-41% nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego. U pozostałych pacjentów mimo przeprowadzenia endarterektomii tętnic płucnych (PEA) może rozwinąć się przetrwałe/nawrotowe nadciśnienie płucne. Dane epidemiologiczne wskazują, że przetrwałe/nawrotowe nadciśnienie płucne rozwinię się u ok. u 15%-59% pacjentów z CTEPH, którzy przeszli PEA.

Riocyguat (Adempas®) jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym. Mechanizm działania leku polega na stymulacji rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej.

Cel opracowania

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu (Adempas®) u dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (II/III klasa czynnościowa wg WHO) w porównaniu z placebo, bozentanem oraz syldenafilem. Zarówno bozentan i sildenafil nie są obecnie zarejestrowane w leczeniu CTEPH.

Metody

W dniu 13.05.2014 r. przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności riocyguatu (Adempas®) w CTEPH i bezpieczeństwa leku w CTEPH i PAH w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Ponadto przeszukano bazy literatury medycznej MEDLINE, EMBASE, Cochrane pod kątem badań pierwotnych bozentanu i syldenafilu w CTEPH. W procesie wyszukiwania badań korzystano również z piśmiennictwa artykułów znalezionych w powyższych bazach danych. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria.

Wyszukiwanie badań riocyguatu przeprowadzonych w populacji pacjentów z PAH miało posłużyć zebraniu większej liczby danych o profilu bezpieczeństwa leku. Zgodnie z informacjami w ChPL Adempas®, profil bezpieczeństwa riocyguatu u pacjentów z CTEPH i PAH wydaje się podobny.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez co najmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Metodologia włączonych badań

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 2 randomizowane badania kliniczne riocyguatu (CHEST-1, PATENT-1), 1 randomizowane badanie kliniczne bozentanu (BENEFIT) i 1 randomizowane badanie kliniczne syldenafilu (Suntharalingam 2008). Wśród badań riocyguatu jedno przeprowadzono w populacji pacjentów z CTEPH (CHEST-1), drugie w populacji pacjentów z PAH (PATENT-1).

Odnalezione badania znacznie różniły się między sobą wielkością populacji. W badaniu riocyguatu CHEST-1 wzięło udział 261 pacjentów, natomiast w badaniu PATENT-1 - 443 pacjentów. Badania komparatorów były mniej liczne. Populacja w badaniu bozentanu BENEFIT wynosiła 157 pacjentów, a w badaniu syldenafilu Suntharalingam 2008 - 19 pacjentów.

We wszystkich randomizowanych badaniach klinicznych komparatorem było placebo, a badania przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Badanie riocyguatu CHEST-1 oceniono w skali Jadad na 5 punktów, natomiast badanie bozentanu BENEFIT i badanie syldenafilu Suntharalingam 2008 oceniono na 3 punkty, co w obu przypadkach wynika z braku opisu metody randomizacji i zaślepienia. Ponadto wiarygodność badania Suntharalingam 2008 jest ograniczona ze względu na zbyt małą populację badania do wykazania statystycznie istotnych różnic między grupami oraz znamienne różnice między grupami utworzonymi w wyniku randomizacji na początku badania.

Jako źródło dodatkowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie analizowanych interwencji do analizy klinicznej włączono wyniki faz przedłużonych badań RCT CHEST-1, PATENT-1, BENEFIT i Suntharalingam 2008, 5 badań opisowych bozentanu (4 serie przypadków i 1 opis przypadku) oraz dwa badania opisowe syldenafilu (serie przypadków).

Skuteczność i bezpieczeństwo riocyguatu

Analiza danych z badania CHEST-1 wykazała większą skuteczność riocyguatu w porównaniu z placebo pod względem:

- poprawy wydolności wysiłkowej ocenionej testem 6-minutowego marszu (MD=45,00; 95%CI: 23,87; 66,13; p<0,01),
- poprawy klasy czynnościowej wg WHO (OR=2,80; 95%CI: 1,43; 5,46; p<0,01),
- zmniejszania ryzyka stabilizacji klasy czynnościowej wg WHO (OR=0,45; 95%CI: 0,25; 0,82; p<0,01),

- zmniejszania duszności ocenionej 10-stopniową skalą Borga (MD=-1,00; 95%CI: -1,58; -0,42; p<0,01),
- poprawy jakości życia ocenionej kwestionariuszem EQ-5D (MD=0,14; 95%CI: 0,06; 0,22; p<0,01) oraz kwestionariuszem LPH (MD=5,00; 95%CI: 9,93; 0,07; p=0,05),
- zmniejszania naczyniowego oporu płucnego (MD=-249 dyn*sec/cm⁵; 95%CI: -320,29; -177,71; p<0,01),
- zmniejszania ciśnienia w tętnicy płucnej (MD=-4,80 mmHg; 95%CI: -6,71; -2,89; p<0,01),
- zmniejszania stężenia NT-proBNP w osoczu (MD=-444 pg/ml; 95%CI: -843; -45; p<0,01; analiza autorów badania metodą najmniejszych kwadratów w oparciu o dane indywidualne pacjentów; MD=-367 pg/ml; 95%CI: -797,91; 63,91; p=0,10; własna analiza danych metodą odwróconej wariancji na danych zagregowanych),
- zmniejszania średniego ciśnienia tętniczego (MD=-8,70 mmHg; 95%CI: -11,93; -5,47; p<0,01) oraz
- zwiększania rzutu serca (MD=0,83 l/min; 95%CI: 0,54; 1,12; p<0,01).

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa riocyguatu z badań CHEST-1 i PATENT-1 wykazała większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania riocyguatu:

- zawrotów głowy (OR=1,74; 95%CI: 1,09; 2,78; p=0,02; 2 badania),
- niestrawności (OR= 2,50; 95%CI: 1,45; 4,33; p<0,01; 2 badania),
- bólu głowy (OR=1,74; 95%CI: 1,16; 2,62; p<0,01; 2 badania),
- niedociśnienia (OR=3,37; 95%CI: 1,41; 8,07; p<0,01; 2 badania)

oraz trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=1,59; 95%CI: 0,97; 2,60; p=0,06; 2 badania) w porównaniu z przyjmowaniem placebo.

Jednocześnie analiza bezpieczeństwa wykazała mniejsze ryzyko wystąpienia u pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu z otrzymującymi placebo:

- uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej (OR=0,34; 95%CI: 0,14; 0,82; p=0,02; 1 badanie),
- kaszlu (OR=0,33; 95%CI: 0,19; 0,59; p<0,01; 2 badania),
- duszności (OR=0,44; 95%CI: 0,25; 0,76; p<0,01; 2 badania) oraz
- zmęczenia (OR=0,33; 95%CI: 0,12; 0,94; p=0,04; 1 badanie).

Skuteczność i bezpieczeństwo bozentanu

Analiza danych z badania BENEFIT wykazała większą skuteczność bozentanu w porównaniu z placebo pod względem:

- zmniejszania duszności ocenionej 10-stopniową skalą Borga (MD=-0,60; 95%CI: -1,16; -0,04; p=0,04),

- zmniejszania naczyniowego oporu płucnego (MD=-176,0 dyn*sec/cm⁵; 95%CI: -258,13; -93,87; p<0,01),
- zmniejszania stężenia NT-proBNP w osoczu (MD=-622,0 pg/ml; 95%CI: -1007,1; -236,9; p<0,01) oraz
- poprawy wskaźnika sercowego (MD=0,30 l/min/m²; 95%CI: 0,14; 0,46; p<0,01),

a także trend w kierunku zmniejszania ciśnienia w tętnicy płucnej (MD=-2,5 mmHg; 95%CI: -5,0; 0,0; p=0,07).

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa bozentanu z badania BENEFiT wykazała większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania leku:

- 3-krotnego przekroczenia górnej granicy normy aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej (OR=4,28; 95%CI: 1,14; 15,99; p=0,03)

oraz trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=1,88; 95%CI: 0,98; 3,60; p=0,06) w porównaniu z przyjmowaniem placebo.

Skuteczność i bezpieczeństwo sylденаfilu

Analiza danych z badania Suntharalingam 2008 wykazała statystycznie istotnie większą częstość występowania poprawy klasy czynnościowej wg WHO w grupie pacjentów leczonych syldenafilem w porównaniu z leczonymi placebo (44% vs 0%; p=0,03). Jednakże iloraz szans dla tego punktu końcowego nie wskazał na znamienne przewagę syldenafliu, a jedynie na trend w kierunku większej skuteczności leku nad placebo (OR=17,18; 95%CI: 0,78; 380,86; p=0,07).

Ponadto analiza statystyczna (test t-Studenta) przeprowadzona przez autorów badania Suntharalingam 2008 wykazała statystycznie istotnie większą poprawę PVR (p=0,04) oraz trend w kierunku większej poprawy PAP (p=0,052) podczas terapii syldenafilem w porównaniu z terapią placebo. Jednak własna analiza danych z zastosowaniem metody odwróconej wariancji wykazała brak znamiennej różnicy między grupami pod względem zmiany PVR (MD=197,0 dyn*sec/cm⁵; 95%CI: -699,7; 305,7; p=0,44) oraz zmiany PAP (MD=-6,20 mmHg; 95%CI: -24,06; 11,66; p=0,50).

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa syldenafilu z badania Suntharalingam 2008 nie wykazała większego ryzyka wystąpienia żadnego zdarzenia niepożądanego podczas stosowania syldenafilu w porównaniu z przyjmowaniem placebo.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu z bozentanem i syldenafilem

Do porównania skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu z bozentanem i syldenafilem wykorzystano wyniki randomizowanych badań klinicznych. Nie przeprowadzono porównania pośredniego leków, ze względu na małą liczbę badań RCT (po jednym dla każ-

dego leku) oraz zbyt małą populację w badaniu bozentanu (N=157) oraz syldenafile (N=19), aby wykazać statystycznie istotne różnice między ocenianymi lekami. Porównanie analizowanych terapii przeprowadzono zestawiając wyniki punktów końcowych wspólnych dla co najmniej dwóch leków. Zestawienie było możliwe do przeprowadzenia dla 10 punktów końcowych skuteczności i 9 punktów końcowych bezpieczeństwa.

Analiza danych z randomizowanych badań kontrolowanych placebo wskazała na zmienną skuteczność riocyguatu w poprawie parametrów klinicznych, której nie wykazano dla bozentanu i syldenafile (m.in. poprawa wyniku testu 6-minutowego marszu; Tab. 1). Jedynie pod względem zmniejszania duszności ocenionej w skali Borga skuteczny okazał się zarówno riocyguat i bozentan. W badaniu riocyguatu uzyskano większą poprawę wyniku w 10-punktowej skali Borga względem placebo niż w badaniu bozentanu (odpowiednio MD=-1,00; 95%CI: -1,58; -0,42 i MD=-0,60; 95%CI: -1,16; -0,04).

Ponadto analiza danych z badań RCT wykazała skuteczność riocyguatu i bozentanu pod względem poprawy parametrów hemodynamicznych. W badaniu riocyguatu zmniejszenie PVR względem placebo wyniosło 249 dyn*sec/cm⁵ (MD=-249; 95%CI: -320,29; -177,71), a w badaniu bozentanu 176 dyn*sec/cm⁵ (MD= 176,00; 95%CI: 258,13; -93,87). Natomiast pod względem zmiany ciśnienia w tętnicy płucnej wykazano, że riocyguat zmniejsza PAP względem placebo o 4,8 mmHg (MD=-4,80; 95%CI: -6,71; -2,89), a bozentan o 2,5 mmHg (MD=-2,5; 95%CI: 5,0; 0,0). Bozentan okazał się również skuteczny w zmniejszaniu stężenia NT-proBNP w osoczu (MD=-622,0; 95%CI: -1007,1; -236,9).

Zestawienie wyników bezpieczeństwa z randomizowanych badań kontrolowanych placebo wykazało trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem podczas terapii riocyguatem (OR=1,59; 95%CI: 0,97; 2,60) i bozentanem (OR=1,88; 95%CI: 0,98; 3,60) w porównaniu z terapią placebo. Ponadto wykazano większe ryzyko wystąpienia podczas terapii riocyguatem: zawrotów głowy (OR=1,74; 95%CI: 1,09; 2,78), niestrawności (OR=2,50; 95%CI: 1,45; 4,33) i bólu głowy (OR=1,74; 95%CI: 1,16; 2,62) w porównaniu z terapią placebo.

Tab. 1. Zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu, bozentanu i syldenafile. Wyniki własnej analizy danych zagregowanych z publikacji badań RCT kontrolowanych placebo. Komentarzem opatrzone punkty końcowe, dla których wykazano statystycznie istotne wartości OR (95%CI).

Miara efektu	Riocyguat badanie CHEST-1	Bozentan badanie BENEFIT	Syldenafil badanie Suntharalingam 2008
Parametry kliniczne			
Zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu	poprawa wyniku (poprawa wydolności fizycznej)	x	x*
Przejście do niższej klasy czynnościowej wg WHO	zwiększenie szansy na poprawę klasy czynnościowej	x	x

Miara efektu	Riocyguat badanie CHEST-1	Bozentan badanie BENEFiT	Sildenafil badanie Suntharalin- gam 2008
Pozostanie w tej samej klasie czynnościowej wg WHO	zmniejszenie ryzyka pozostania w tej samej klasie czynnościowej	-	x
Przejście do wyższej klasy czynnościowej wg WHO	x	x	-
Pogorszenie stanu klinicznego	x	x	-
Zmiana wyniku w skali duszności Borga	poprawa wyniku (zmniejszenie duszności)	poprawa wyniku (zmniejszenie duszności)	x
Parametry hemodynamiczne			
Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR), dyn*sec/cm ⁵	zmniejszenie PVR	zmniejszenie PVR	x
Zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP), mmHg	zmniejszenie PAP	trend w kierunku zmniejszenia PAP	x
Zmiana ciśnienia w prawym przedsionku (RAP), mmHg	x	x	x
Zmiana stężenia NT-proBNP w osoczu, pg/ml	x**	zmniejszenie stężenia NT-proBNP w osoczu	x
Bezpieczeństwo			
Zdarzenia niepożądane ogółem	trend w kierunku większego ryzyka	trend w kierunku większego ryzyka	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	x	x	-
Zgony	x	x	-
Zawroty głowy	większe ryzyko	x	-
Niestrawność	większe ryzyko	-	x
Ból głowy	większe ryzyko	x	x
Zapalenie nosogardła	x	x	-
Kołatanie serca	x	x	-
Obrzęki obwodowe	x	x	-
*badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby wykazać znamienne różnice między grupami w ocenianych punktach końcowych (mała populacja badania, N=19)			
** punkt końcowy istotny statystycznie przy szacowaniu w oparciu o dane indywidualne pacjentów w publikacji z badania Chest			
Legenda: x oznacza brak statystycznie istotnej różnicy między grupami - oznacza brak punktu końcowego w publikacji z badania			

Wyniki badań opisowych (terapia długoterminowa)

Do długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu, bozentanu i sildenafilu posłużyły wyniki faz przedłużonych badań RCT, a w przypadku bozentanu i sildenafilu również badań opisowych. Wyniki powyższych badań wskazują, że riocyguat, bozentan i sildenafil mogą poprawiać parametry kliniczne u pacjentów z CTEPH

podczas długoterminowej terapii. Zakwalifikowane badania różnią się znacznie pod względem metodologicznym. Ponadto w badaniach bozentanu i sildenafilu uzyskano wyniki, które ze względu na duże różnice w zaobserwowanym efekcie nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Dowody z powyższych badań, należy interpretować z należytą ostrożnością.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych oraz innych źródeł nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w CTEPH.

Wnioski

Riocyguat jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym. W randomizowanym badaniu klinicznym CHEST-1 16-tygodniowa terapia riocyguatem skutkowała statystycznie istotną poprawą parametrów klinicznych i hemodynamicznych w porównaniu z placebo. W badaniach RCT bozentanu i sildenafilu nie wykazano znamiennej przewagi leków nad placebo w poprawie parametrów klinicznych. Jednakże w badaniu bozentanu wykazano skuteczność leku w poprawie parametrów hemodynamicznych.

Riocyguat należy do nowej klasy farmakologicznej: stymulatorów rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej, stąd większość zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania leku związanych jest z jego mechanizmem działania.

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych zawiera oddzielny dokument – [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu (Adempas®) u dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (klasa czynnościowa wg WHO II do III).

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie z placebo, bozentanem oraz syldenafilem. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego.¹

Tabela poniżej zawiera opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tab. 2. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Pacjenci	Dorośli pacjenci z klasą czynnościową II do III wg WHO: <ul style="list-style-type: none"> • z nieoperowalnym CTEPH, • z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym.
Interwencja	Riocyguat (Adempas®) dawkowany zgodnie z ChPL.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • placebo • bozentan • syldenafil (stosowany <i>off-label</i>)
Miary efektów	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wydolność fizyczna (test 6-minutowego marszu) • klasa czynnościowa wg NYHA/WHO • pogorszenie stanu klinicznego • ocena duszności w skali Borga • parametry hemodynamiczne m.in.: średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, naczyniowy opór płucny, ciśnienie w prawym przedsionku, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej • stężenie NT-proBNP w osoczu • jakość życia <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie w szystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych, w tym również zgonów.</p>

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych riocyguatu (Adempas®) w terapii pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz badań wtórnych (przeeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących riocyguatu w terapii CTEPH i PAH.

- MEDLINE (PubMed): 1966 –13.05.2014,
- EMBASE (Embase.com): 1980 –13.05.2014,
- Cochrane Library: do 13.05.2014.

Powyższe bazy danych przeszukano również pod kątem badań pierwotnych bozentanu i syldenafilu w CTEPH w dniu 13.05.2014 r.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
 - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
 - HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
 - Pharmaceutical BENEFITs Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>) - przeszukiwanie rejestrów przeprowadzono w dniu 22.05.2014,
- wyszukiwarek internetowych,

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez co najmniej dwóch spośród autorów analizy [REDACTED].

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy klinicznej, jeśli spełniały kryteria kwalifikacji przedstawione w Tab. 3.

W celu zebrania większej liczby danych o profilu bezpieczeństwa leku Adempas[®], do analizy klinicznej włączano również badania RCT riocyguatu przeprowadzone w populacji pacjentów z PAH. Zgodnie z informacjami w ChPL Adempas[®], profil bezpieczeństwa riocyguatu u pacjentów z CTEPH i PAH wydaje się podobny.

Riocyguat jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II do III wg WHO. W kryteriach włączenia badań do analizy przyjęto, że łączny odsetek pacjentów z klasą I lub IV wg NYHA/WHO nie może przekraczać 10%, czyli dwukrotności odsetka pacjentów z klasą I/IV wg WHO z badania rejestracyjnego CHEST-1. Przy kwalifikacji badań nie różnicowano klasy czynnościowe wg NYHA i wg WHO (zmodyfikowana klasa NYHA). Poszczególne klasy czynnościowe wg klasyfikacji NYHA i WHO przedstawiają bardzo zbliżony stan pacjentów pod względem zaburzeń czynnościowych. Szerszy opis klasyfikacji czynnościowej nadciśnienia płucnego według nasilenia objawów przedstawiono w aneksie 8.12.

Pacjenci z CTEPH w badaniach riocyguatu, bozentanu i sylденаfilu nie mogli przyjmować innych leków typowych w PAH (antagonistów receptora endoteliny, prostanoidów, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5). Natomiast pacjenci z PAH włączeni do analizy bezpieczeństwa riocyguatu zgodnie z ChPL mogli przyjmować leczenie skojarzone z antagonistą receptora endoteliny oraz prostanoidami.

W przypadku, gdy w publikacji z badania nie podano rozkładu klas czynnościowych NYHA/WHO w badanej populacji oraz nie podano czasu trwania terapii a inne kryteria kwalifikacji były spełnione, badanie włączano do analizy klinicznej. Usunięto w ten sposób ryzyko odrzucenia badania, które spełnia kryteria włączenia do analizy klinicznej mimo braku poszukiwanych informacji w publikacji.

Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych do analizy klinicznej riocyguatu (Adempas®) w CTEPH.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z nieoperowalnym CTEPH lub przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym z zaburzeniami czynnościowymi zakwalifikowanymi jako II/III klasa wg NYHA/WHO (łącznie odsetek pacjentów z klasą I lub IV wg NYHA/WHO w badaniu <10%) - w analizie bezpieczeństwa riocyguatu zostaną uwzględnieni również pacjenci z PAH 	<ul style="list-style-type: none"> - inne typy PH
Interwencja	riocyguat stosowany zgodnie z ChPL	riocyguat stosowany niezgodnie z ChPL
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> - bozentan - syldenafil 	<ul style="list-style-type: none"> - bozentan lub syldenafil w skojarzeniu z innym lekiem typowym w PAH
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - wydolność fizyczna (test 6-minutowego marszu) - klasa czynnościowa wg NYHA/WHO - pogorszenie stanu klinicznego - ocena duszności w skali Borga - parametry hemodynamiczne m.in.: średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, naczyniowy opór płucny, ciśnienie w prawym przedsionku, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej - stężenie NT-proBNP w osoczu - jakość życia - zdarzenia niepożądane, w tym zgony 	<ul style="list-style-type: none"> - farmakokinetyka - farmakodynamika - doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych - prospektywne, kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji - badania obserwacyjne i opisowe trwające co najmniej 4 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> - badania obserwacyjne i opisowe z okresem obserwacji poniżej 4 tygodni (mała wartość kliniczna wyników) - artykuły przeglądowe i pogładowe

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<i>Stan publikacji</i>	<ul style="list-style-type: none"> - badania RCT oraz fazy przedłużone badań RCT opublikowane w formie pełnego tekstu lub abstraktu konferencyjnego - badania RCT oraz fazy przedłużone badań RCT nieopublikowane, których wyniki skuteczności lub bezpieczeństwa zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych - badania obserwacyjne i opisowe opublikowane w formie pełnego tekstu 	<ul style="list-style-type: none"> - badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2008 roku włącznie - badania obserwacyjne i opisowe opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, - badania opublikowane w formie listów do redakcji
<i>Inne kryteria</i>	Publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	Publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 8.6) przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOR] a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza [REDAKTOR] pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria kwalifikacji do analizy oceniono przy użyciu skali Jadad (aneks 8.7).² Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM* z 2009 roku (Tab. 4).

Tab. 4

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.

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 (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, mediany, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów analizy klinicznej.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy oceniono w więcej niż jednym badaniu, przeprowadzono metaanalizę danych zgodnie z zaleceniami QUOROM.³ Wykorzystano program RevMan wersja 5.2.⁴

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano iloraz szans (*odds ratio, OR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*). W odniesieniu do zmiennych ciągłych obliczano średnią ważoną różnic (ang. *weighted mean difference, WMD*), zwaną w nowej nomenklaturze zaproponowanej w piątej edycji podręcznika *Cochrane Handbook* po prostu średnią różnicą (ang. *mean difference, MD*). W przypadku braku danych do samodzielnego obliczenia MD, średnią różnicę przedstawiono za pierwotnymi publikacjami.

Dla każdej metaanalizy obliczono heterogeniczność danych, przedstawianą najczęściej parametrem statystycznym I^2 . Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Oszacowana niejednorodność $I^2 > 75\%$ świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności.

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych: MEDLINE, Cochrane Library i EMBASE oraz innych baz danych wymienionych w rozdziale 3.1, w dniu 13.05.2014, nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w CTEPH.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

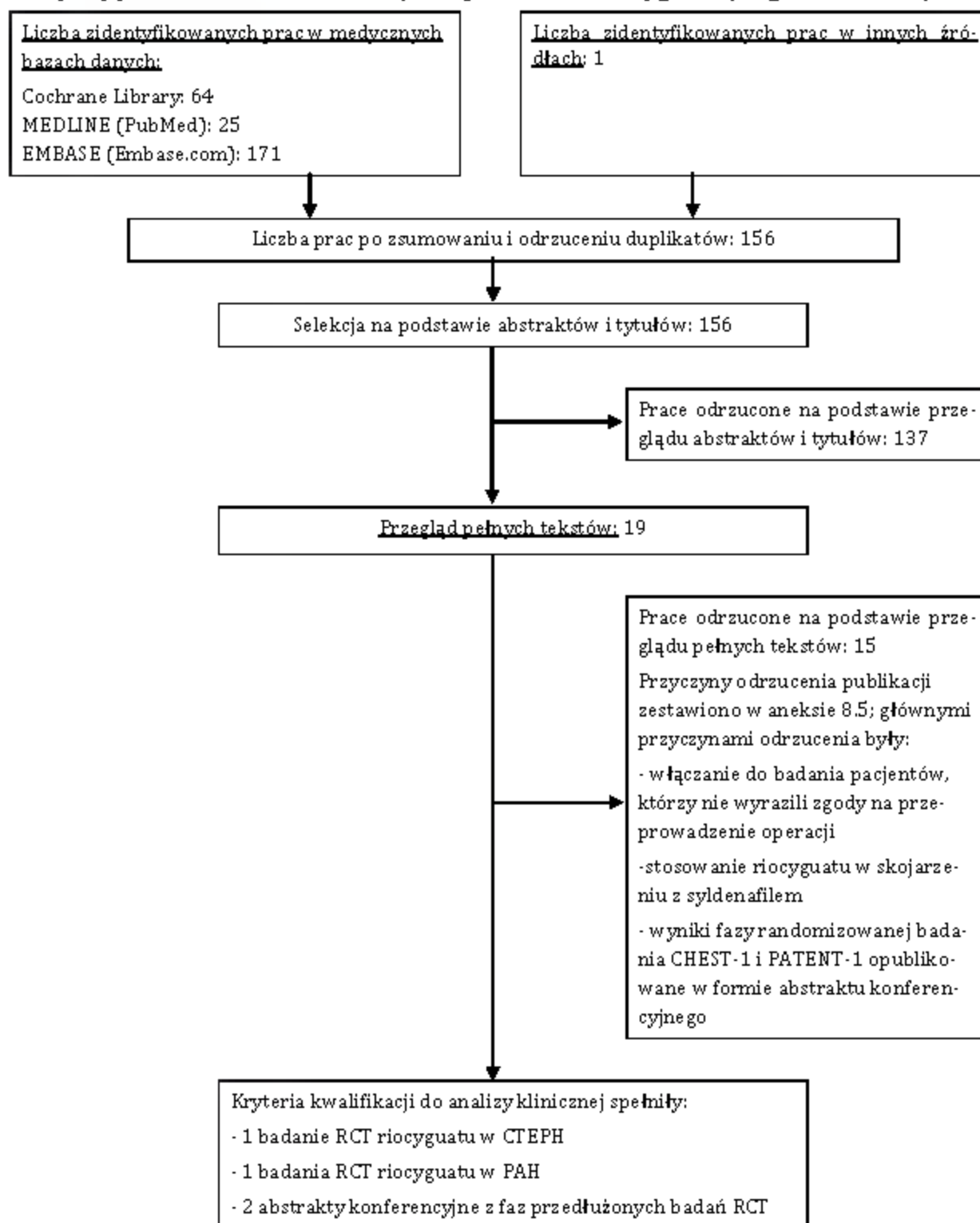
Do dnia 13.05.2014 r. odnaleziono jedno randomizowane badanie riocyguatu w CTEPH i jedno randomizowane badanie riocyguatu w PAH. Ponadto w wyniku wyszukiwania badań pierwotnych bozentanu odnaleziono 1 badanie randomizowane i 5 badań opisowych (4 serie przypadków i 1 opis przypadku). Natomiast w wyniku wyszukiwania badań pierwotnych syldenafilu odnaleziono 1 badanie randomizowane oraz 2 badania opisowe (serie przypadków). Charakterystykę badań bozentanu i syldenafilu przedstawiono w aneksach: 8.10 i 8.11.

Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej zestawiono w aneksie 8.4.

W wyniku selekcji badań pierwotnych riocyguatu odrzucono 15 publikacji. Natomiast w wyniku selekcji badań bozentanu i syldenafilu odrzucono odpowiednio 35 i 25 publikacji. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań riocyguatu przedstawiono na Ryc. 1. Natomiast schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań bozentanu i syldenafilu przedstawiono w aneksie odpowiednio 8.8 i 8.9.

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych odnaleziono wyniki fazy przedłużonej badania Jais 2008 (BENEFiT).

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa riocyguatu (diagram PRISMA⁵).



4.2.1 Metodologia i wiarygodność randomizowanego badania klinicznego

Do analizy klinicznej włączono jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne riocyguatu Ghofrani 2013 (CHEST-1) przeprowadzone w populacji pacjentów z CTEPH (Tab. 5). Faza randomizowana badania trwała 16 tygodni, następnie badanie przedłużono o ok. 12 miesięcy (faza otwarta, CHEST-2).

W badaniu CHEST-1 wzięło udział 261 pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA. Dawka riocyguatu wynosiła 0,5-2,5 mg 3 x dziennie. Komparatorem w badaniu było placebo.

Pacjentów do ramion badania przydzielono za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i wygenerowanego komputerowo kodu randomizacji (Tab. 6). Randomizacja skutkowałą utworzeniem dwóch podobnych grup. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Ocena w skali Jadad wyniosła 5. Fazy randomizowanej nie ukończyło 6,9% pacjentów.

Do fazy przedłużonej badania (badanie CHEST-2) włączano pacjentów, którzy pomyślnie ukończyli fazę randomizowaną badania i u których nie odnotowano poważnych działań niepożądanych leku. Łącznie do fazy przedłużonej badania włączono 237 pacjentów (98% pacjentów, którzy ukończyli fazę randomizowaną). Podczas fazy otwartej pacjenci mogli otrzymywać inne leki w skojarzeniu z riocyguatem lub zmienić leczenie.

Tab. 5. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego zakwalifikowanego do analizy skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w CTEPH

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odszetk pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Ghofrani 2013 (CHEST-1) ^{6,7,9}	89 ośrodków w 29 państwach	261	faza randomizowana 16 tygodni; faza przedłużona trwająca ok. 1 roku	Pacjenci z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA	Riocyguat 0,5-2,5 mg 3 x dziennie (N =173)*	Placebo (N =88)*	18 (6,9) (w tym 8% w grupie riocyguatu i 6% w grupie placebo)	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe
* pacjenci mogli przyjmować leki przeciwzakrzepowe, diuretyki, glikozydy nasercowe, blokery kanałów wapniowych i suplementację tlenu ⁹								

Tab. 6. Ocena jakości randomizowanego badania klinicznego zakwalifikowanego do analizy skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w CTEPH: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
Ghofrani 2013 (CHEST-1)	randomizacja przeprowadzona w stosunku 1:2 za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i wygenerowanego komputerowo kodu randomizacji	2	2	1	5	tak	IIA	superiority	ITT/ACA	Bayer HealthCare

4.2.2 Metodologia i wiarygodność badań stanowiących dodatkowe źródło danych

Oprócz badania CHEST-1 do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne riocyguatu kontrolowane placebo przeprowadzone w populacji pacjentów z PAH Ghofrani, Galiè 2013 (PATENT-1; Tab. 7). Powyższe badanie stanowi dodatkowe źródło danych o bezpieczeństwie riocyguatu. Zgodnie z ChPL Adempas®¹⁰ profil bezpieczeństwa riocyguatu u pacjentów z CTEPH i PAH wygląda podobnie, dlatego działania niepożądane zidentyfikowane w randomizowanych badaniach klinicznych (CHEST-1 i PATENT-1) można zestawić razem jako zbiorczą częstość występowania.

W badaniu PATENT-1 wzięło udział 443 pacjentów z objawowym PAH. Dawka riocyguatu wynosiła 0,5-2,5 mg 3 x dziennie. Faza randomizowana badania trwała 12 tygodni, następnie badanie przedłużono o ok. 12 miesięcy (faza otwarta, PATENT-2). Fazy randomizowanej nie ukończyło 8,6% pacjentów.

Do fazy przedłużonej badania (badanie PATENT-2) włączano pacjentów, którzy pomyślnie ukończyli fazę randomizowaną badania i u których nie odnotowano poważnych działań niepożądanych riocyguatu. Łącznie do fazy przedłużonej badania włączono 396 pacjentów (98% pacjentów, którzy ukończyli fazę randomizowaną). Podczas fazy otwartej pacjenci mogli otrzymywać inne leki w skojarzeniu z riocyguatem lub zmienić leczenie.

Tab. 7. Charakterystyka i ocena jakości badania klinicznego riocyguatu przeprowadzonego w populacji pacjentów z PAH, zakwalifikowanego do analizy klinicznej jako dodatkowe źródło danych na temat bezpieczeństwa leku.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Populacja	Liczba osób w populacji (N)	Interwencja, dawka	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia	Metoda badania	Typ analizy	Udział sponsora
Ghofrani, Galiè 2013 (PA-TENT-1) ^{11,12,13}	124 ośrodki w 30 państwach	Pacjenci z objawowym PAH	443	Riocyguat 0,5-2,5 mg 3 x dziennie (N=254), Riocyguat 0,5-1,5 mg 3 x dziennie (N=63)* Placebo (N=126)* *pacjenci mogli przyjmować leki z grupy antagonistów receptora endoteliny w stałych dawkach (44%), niedożyłne prostanoidy w stałych dawkach (6%), leki moczopędne oraz suplementację tlenu	faza randomizowana 12 tygodni; faza przedłużona trwająca ok 1 roku	38 (8,6) (w tym 7,3% łącznie w grupach riocyguatu i 12% w grupie placebo)	randomizacja przeprowadzona w stosunku 2:4:1 przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i wygenerowanego kodu randomizacji	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w którym porównano monoterapię riocyguatem z placebo	ITT/ACA	Bayer HealthCare

4.2.3 Opis populacji

Kryteria włączenia i wyłączenia w badaniach riocyguatu zakwalifikowanych do analizy zestawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniach zakwalifikowanych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w CTEPH.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Badanie w populacji CTEPH		
Ghofrani 2013 (CHEST-1)	wiek od 18 do 80 lat; nieoperowalne CTEPH lub przetrwałe bądź nawrotowe nadciśnienie płucne po PEA; wynik w 6-minutowym teście marszu 150-450 m; naczyniowy opór płucny większy niż 300 dyn*sec/cm ⁵ ; średnie ciśnienie w tętnicy płucnej co najmniej 25 mmHg; CTEPH zdiagnozowano co najmniej dwiema metodami: badanie wentylacja/perfuzja, angiografia płucna, spiralna tomografia komputerowa, angiografia rezonansu magnetycznego;	przyjmowanie antagonistów receptora endoteliny, analogu prostacykliny, inhibitora fofodiesterazy typu 5 lub leków uwalniających tlenek azotu w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie
Badanie w populacji PAH (uwzględnione w analizie bezpieczeństwa)		
Ghofrani, Galie 2013 (PATENT-1)	wiek od 18 do 75 lat; diagnoza objawowego PAH (idiopatyczne, "dziedziczne", związane z chorobą tkanki łącznej, wrodzoną wadą serca, nadciśnieniem wrotnym z marskością wątroby lub z przyjmowaniem anoreksygeny lub amfetaminy); naczyniowy opór płucny większy niż 300 dyn*sec/cm ⁵ ; średnie ciśnienie w tętnicy płucnej co najmniej 25 mmHg; wynik w 6-minutowym teście marszu 150-450 m;	przyjmowanie leków z grupy inhibitorów fofodiesterazy typu 5 lub dożylnych prostanoidów

W badaniu CHEST-1 średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 59±14 lat. Większość populacji badania stanowili pacjenci z nieoperowalnym CTEPH (72%). U większości pacjentów w badaniu CHEST-1 zaburzenia czynnościowe kwalifikowano jako II lub III klasa czynnościowa wg WHO (odpowiednio 31% i 64%). Łączny odsetek pacjentów z I bądź IV klasą czynnościową wg WHO wynosił 5%. Również w badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów z I bądź IV klasą czynnościową wg WHO był niski i wynosił 4%. Szerszą charakterystykę pacjentów w badaniach CHEST-1 i PATENT-1 przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Charakterystyka populacji w badaniach zakwalifikowanych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa riociguatu w CTEPH

Badanie	Interwencja	Płeć żeńska, n (%)	Wiek, średnia±SD, lata	BMI, średnia±SD, kg/m ²	CTEPH		Klasa czynnościowa wg WHO, n (%)					Wynik testu 6-minutowego marszu, średnia±SD, m	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, średnia±SD, mmHg	Naczyniowy opór płucny, średnia±SD, dyn ⁶ sec/cm ⁵
					nieoperowalny, n (%)	pooperacyjny, n (%)	I	II	III	IV	Brak danych			
Ghofrani 2013 (CHEST-1)	Riociguat (N=173)	118 (68)	59±14	27±6	121 (70)	52 (30)	3 (2)	55 (32)	107 (62)	8 (5)	0	342±82	44±10	791±432
	Placebo (N=88)	54 (61)	59±13	28±5	68 (77)	20 (23)	0 (0)	25 (28)	60 (68)	2 (2)	1 (1)	356±75	45±13	779±401
Ghofrani, Galie 2013 (PATENT-1)	Riociguat (N=317; pacjenci z PAH)	252 (79)	51±17	26±5	nd	nd	10 (3)	127 (40)	179 (56,5)	1 (0)	0 (0)	361±68	47±15 (N=235)	791±453 (N=232)
	Placebo (N=126; pacjenci z PAH)	98 (78)	51±17	26±6	nd	nd	4 (3)	60 (48)	58 (46)	3 (2)	1 (1)	368±75	49±15 (N=109)	834±477 (N=107)

4.2.4 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu CHEST-1 był zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu w odniesieniu do wartości początkowej. Pomiar odległości, jaką pacjent jest w stanie przebyć w ciągu 6 minut pozwala ocenić jego wydolność fizyczną.

Inną metodą oceny wydolności fizycznej wykorzystaną w badaniu CHEST-1 było określenie klasy czynnościowej wg klasyfikacji nowojorskiego towarzystwa kardiologicznego (ang. *New York Heart Association, NYHA*), zmodyfikowanej dla potrzeb nadciśnienia płucnego przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*). Określenie klasy czynnościowej opiera się na ocenie wielkości wysiłku, który powoduje wystąpienie objawów klinicznych, takich jak: duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej czy uczucie zagrożenia omdleniem (aneks 8.12).

W badaniu CHEST-1 oceniano również czas do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego, duszność odczuwaną przez pacjenta (ocena w skali Borga), parametry hemodynamiczne jak: PVR, PAP, PCWP oraz stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego (ang. *N-terminal proBNP, NT-proBNP*), który jest wskaźnikiem przeciążenia prawej komory w przebiegu nadciśnienia płucnego (rośnie w przypadku niewydolności krążenia).¹⁴

Do oceny jakości życia pacjentów badaniu CHEST-1 użyto kwestionariusza EQ-5D i kwestionariusza Living with Pulmonary Hypertension.

Punkty końcowe ocenione w badaniach CHEST-1 i PATENT-1 zestawiono w Tab. 10. Definicję punktu końcowego „pogorszenie stanu klinicznego” oraz opis kwestionariuszy/skal użytych w badaniach CHEST-1 i PATENT-1 przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 10. Zestawienie punktów końcowych w badaniach zakwalifikowanych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa riociguatu w CTEPH.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Badanie w populacji CTEPH		
Ghofrani 2013 (CHEST-1)	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu w odniesieniu do wartości początkowej, 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) w odniesieniu do wartości początkowej, • stężenie NT-proBNP w osoczu, • klasa czynnościowa wg WHO (adaptacja klasyfikacji NYHA), • czas do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego, • wynik w skali duszności Borga, zmierzony na zakończenie testu 6-minutowego marszu, • jakość życia oceniona kwestionariuszem EQ-5D i kwestionariuszem Living with Pulmonary Hypertension (LPH), • inne parametry hemodynamiczne, • bezpieczeństwo.
Badanie w populacji PAH (uwzględnione w analizie bezpieczeństwa)		
Ghofrani, Galie 2013 (PATENT-1)	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu w odniesieniu do wartości początkowej, 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) w odniesieniu do wartości początkowej, • stężenie NT-proBNP w osoczu, • klasa czynnościowa wg WHO (adaptacja klasyfikacji NYHA), • czas do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego, • wynik w skali duszności Borga, • jakość życia oceniona kwestionariuszem EQ-5D i kwestionariuszem Living with Pulmonary Hypertension (LPH), • inne parametry hemodynamiczne, • bezpieczeństwo.

Tab. 11 Definicja punktu końcowego „pogorszenie stanu klinicznego” oraz opis skal/kwestionariuszy użytych w badaniu riocyguatu Ghofrani 2013 (CHEST-1) zakwalifikowanym do analizy klinicznej.

Punkt końcowy/skala/kwestionariusz	Opis
Pogorszenie stanu klinicznego	Za wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego uznaje się wystąpienie jednego z poniższych: <ul style="list-style-type: none">• zgon z dowolnej przyczyny,• przeszczep serca/płuc,• ratująca życie PEA z powodu pogorszenia przetrwałego nadciśnienia płucnego,• włączenie innych leków typowych w PAH (antagonistów receptora endoteliny, prostanoidów, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5) z powodu pogorszenia nadciśnienia płucnego,• pogorszenie o >15% w odniesieniu do wartości początkowej lub o >30% w odniesieniu do ostatniego pomiaru dystansu przebytego w ciągu 6 min. z powodu postępującego nadciśnienia płucnego,• trwałe pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO z powodu postępującego nadciśnienia płucnego;
Skala duszności Borga	duszność w skali Borga ocenia się w zakresie 0-10, gdzie 0 oznacza brak duszności a 10 maksymalną duszność;
EQ-5D (ang. <i>EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i>)	jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D ocenia się w zakresie od -0,6 do 1, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia;
Kwestionariusz LPH (ang. <i>Living with Pulmonary Hypertension Questionnaire</i>)	kwestionariusz LPH jest adaptacją kwestionariusza Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire i ocenia jakość życia w zakresie od 0 do 105, gdzie wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.

4.2.5 Skuteczność i bezpieczeństwo riocyguatu

Skuteczność riocyguatu oceniono na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego kontrolowanego placebo Ghofrani 2013 (CHEST-1) oraz jego fazy przedłużonej (badanie CHEST-2).

Bezpieczeństwo riocyguatu oceniono na podstawie wyników 2 badań randomizowanych kontrolowanych placebo: Ghofrani 2013 (CHEST-1) i Ghofrani, Galiè 2013 (PATENT-1) oraz ich faz przedłużonych.

4.2.5.1 Skuteczność riocyguatu w porównaniu z placebo

Skuteczność riocyguatu w porównaniu z placebo analizowano w 3 podgrupach: parametry kliniczne, jakość życia, parametry hemodynamiczne.

4.2.5.1.1 Parametry kliniczne

W badaniu CHEST-1 wykazano, że stosowanie riocyguatu przez 16 tygodni statystycznie istotnie zwiększa wydolność wysiłkową ocenioną w teście 6-minutowego marszu w porównaniu z stosowaniem placebo (MD=45,00; 95%CI: 23,87; 66,13; Tab. 12).

Tab. 12. Porównanie skuteczności riocyguatu z placebo: test 6-minutowego marszu. Wyniki fazy randomizowanej badania Ghofrani 2013 (CHEST-1).

Punkt końcowy	Riocyguat			Placebo			MD (95%CI) z publikacji (analiza metodą najmniejszych kwadratów w oparciu o dane indywidualne pacjentów)	MD (95%CI) (własna analiza danych metodą odwróconej wariancji w oparciu o dane zagregowane z publikacji)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu	39	79	173	-6	84	88	46 (25; 67) p<0,01	45,00 (23,87; 66,13) p<0,01

W badaniu CHEST-1 wykazano, iż leczenie riocyguatem przez 16 tygodni w porównaniu ze stosowaniem placebo zwiększa szansę na poprawę klasy czynnościowej wg WHO (OR=2,80; 95%CI: 1,43; 5,46; RD=0,18; 95%CI: 0,08; 0,28; Tab. 13) oraz zmniejsza ryzyko pozostania w tej samej klasie czynnościowej wg WHO (OR=0,45; 95%CI: 0,25; 0,82; RD=-0,16; 95%CI: -0,28; -0,05). Jednocześnie nie wykazano znamiennej różnicy między grupami pod względem odsetka pacjentów z pogorszeniem klasy czynnościowej wg WHO (Tab. 13).

Tab. 13. Porównanie skuteczności riocyguatu z placebo: klasa czynnościowa wg WHO. Wyniki fazy randomizowanej badania Ghofrani 2013 (CHEST-1).

Punkt końcowy	Riocyguat			Placebo			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Przejście do niższej klasy czynnościowej wg WHO (poprawa)	57	173	32,9	13	87	14,9	<0,01	2,80 (1,43; 5,46) p<0,01	0,18 (0,08; 0,28) p<0,01
Pozostanie w tej samej klasie czynnościowej wg WHO	107	173	61,9	68	87	78,2	<0,01	0,45 (0,25; 0,82) p<0,01	-0,16 (-0,28; -0,05) p<0,01
Przejście do wyższej klasy czynnościowej wg WHO (pogorszenie)	9	173	5,2	6	87	6,7	0,58	0,74 (0,25; 2,15) p=0,58	-

W badaniu CHEST-1 nie wykazano znamiennej różnicy między grupą przyjmujących riocyguat a grupą przyjmujących placebo pod względem odsetka pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego (Tab. 14).

Tab. 14. Porównanie skuteczności riocyguatu z placebo: stan kliniczny pacjenta. Wyniki fazy randomizowanej badania Ghofrani 2013 (CHEST-1).

Punkt końcowy	Riocyguat			Placebo			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Pogorszenie stanu klinicznego	4	173	2,3	5	88	5,7	0,17	0,39 (0,10; 1,50) p=0,17	-

W badaniu CHEST-1 wykazano, iż stosowanie riocyguatu przez 16 tygodni statystycznie istotnie zmniejsza odczuwaną duszność ocenioną w 10-stopniowej skali Borga w porównaniu z przyjmowaniem placebo (MD=-1,00; 95%CI: -1,58; -0,42; Tab. 15).

Tab. 15. Porównanie skuteczności riocyguatu z placebo: stopień duszności oceniony w skali Borga. Wyniki fazy randomizowanej badania Ghofrani 2013 (CHEST-1).

Punkt końcowy	Riocyguat			Placebo			MD (95%CI) z publikacji (analiza metodą najmniejszych kwadratów w oparciu o dane indywidualne pacjentów)	MD (95%CI) (własna analiza danych metodą odwróconej wariancji w oparciu o dane zagregowane z publikacji)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Zmiana wyniku w teście duszności Borga	-0,8	2	173	0,2	2,4	88	-	-1,00 (-1,58; -0,42) p<0,01

4.2.5.1.2 Jakość życia

W badaniu CHEST-1 wykazano, iż stosowanie riocyguatu przez 16 tygodni statystycznie istotnie poprawia jakość życia ocenioną kwestionariuszem EQ-5D (MD=0,14; 95%CI: 0,06; 0,22; Tab. 16) oraz kwestionariuszem LPH (MD=5,00; 95%CI: -9,93; -0,07) w porównaniu z stosowaniem placebo.

Tab. 16. Porównanie skuteczności riocyguatu z placebo: jakość życia. Wyniki fazy randomizowanej badania Ghofrani 2013 (CHEST-1).

Punkt końcowy	Riocyguat			Placebo			MD (95%CI) z publikacji (analiza metodą najmniejszych kwadratów w oparciu o dane indywidualne pacjentów)	MD (95%CI) (własna analiza danych metodą odwróconej wari- acji w oparciu o dane zagregowane z pu- blikacji)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Zmiana wyniku kwe- stionariusza EQ-5D	0,06	0,28	172	-0,08	0,34	87	0,13 (0,06; 0,21)	0,14 (0,06; 0,22) p<0,01
Zmiana wyniku kwe- stionariusza LPH	-7	19	170	-2	19	86	-6 (-10; -1)	-5,00 (-9,93; -0,07) p=0,05

4.2.5.1.3 Parametry hemodynamiczne

Ocena parametrów hemodynamicznych w badaniu CHEST-1 wykazała, iż terapia riocyguatem w porównaniu z placebo wiązała się z statystycznie istotnym zmniejszeniem naczyniowego oporu płucnego (MD=-249; 95%CI: -320,29; -177,71), ciśnienia w tętnicy płucnej (MD=-4,80; 95%CI: -6,71; -2,89) i średniego ciśnienia tętniczego (MD=-8,70; 95%CI: -11,93; -5,47) oraz statystycznie istotnym zwiększeniem rzutu serca (MD=0,83; 95%CI: 0,54; 1,12). Jednocześnie nie wykazano różnic między grupami pod względem zmiany ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej, zmiany ciśnienia w prawym przedsiionku, zmiany tętna, zmiany wysycenia tlenem krwi tętniczej i zmiany cząstkowego ciśnienia tlenu w krwi tętniczej (Tab. 17).

Ponadto własna analiza zmian stężenia NT-proBNP w osoczu w badanych grupach metodą odwróconej wariacji nie wykazała znamiennej różnicy między grupami (MD=-367,00; 95CI: -797,91; 63,91; Tab. 17). Wynik ten różni się od wyniku uzyskanego przez autorów badania CHEST-1, którzy wykazali statystycznie istotną przewagę riocyguatu nad placebo w zmniejszaniu stężenia NT-proBNP w osoczu (MD=-444; 95%CI: -843; -45; zastosowana metoda najmniejszych kwadratów w odniesieniu do danych indywidualnych pacjentów - niedostępnych dla autorów analizy HTA).

Tab. 17. Porównanie skuteczności riocyguatu z placebo: parametry hemodynamiczne. Wyniki fazy randomizowanej badania Ghofrani 2013 (CHEST-1).

Punkt końcowy	Riocyguat			Placebo			MD (95%CI) z publikacji (analiza metodą najmniejszych kwadratów w oparciu o dane indywidualne pacjentów)	MD (95%CI) (własna analiza danych metodą odwróconej wariancji w oparciu o dane zagregowane z publikacji)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR), dyn*sec/cm ⁵	-226	248	151	23	274	82	-246 (-303; -190) p<0,01	-249 (-320,29; -177,71) p<0,01
Zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP), mmHg	-4	7	156	0,8	7,3	84	-5 (-7; -3) p<0,01	-4,80 (-6,71; -2,89) p<0,01
Zmiana ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PCWP), mmHg	0,6	3,7	151	0,2	4,3	83	0,6 (-0,4; 1,5) p=0,20	0,40 (-0,70; 1,50) p=0,47
Zmiana ciśnienia w prawym przedsionku (RAP), mmHg	-1	5	157	-0,6	5,2	84	-0,6 (-1,7; 0,6) p=0,40	-0,40 (-1,76; 0,96) p=0,56
Zmiana średniego ciśnienia tętniczego, mmHg	-9	12	155	-0,3	11,8	78	-9 (-12; -6) p<0,01	-8,70 (-11,93; -5,47) p<0,01
Zmiana stężenia NT-proBNP w osoczu, pg/ml	-291	1717	150	76	1447	73	-444 (-843; -45) p<0,01	-367,00 (-797,91; 63,91) p=0,10
Zmiana rzutu serca, l/min	0,80	1,1	155	-0,03	1,07	83	0,9 (0,6; 1,1) p<0,01	0,83 (0,54; 1,12) p<0,01
Zmiana tętna, uderzenia/min.	1	12	173	2	12	88	-	-1,00 (-4,08; 2,08) p=0,52
Zmiana wysycenia tlenem krwi tętniczej, %	-2	4	172	-3	8	87	-	1,00 (-0,78; 2,78) p=0,27
Zmiana cząstkowego ciśnienia tlenu w krwi tętniczej (PaO ₂), mmHg	-3	15	172	-5	12	87	-	2,00 (-1,37; 5,37) p=0,25

4.2.5.1.4 Dodatkowe dane na temat skuteczności riocyguatu (ocena długoterminowa)

Po 12 miesiącach terapii riocyguatem w ramach badania CHEST-2 wykazano poprawę wyniku uzyskanego w teście 6-minutowego marszu o śr. 51±62 m w odniesieniu do wartości uzyskanej na początku badania CHEST-1 (Tab. 18). Ponadto terapia riocyguatem skutkowała poprawą klasy czynnościowej wg WHO u 46,1% pacjentów, stabilizacją klasy czynnościowej u 48,9% pacjentów oraz pogorszeniem klasy czynnościowej u 2,8% pacjentów (Tab. 19).

Tab. 18. Długoterminowa ocena skuteczności riocyguatu: test 6-minutowego marszu. Wyniki fazy przedłużonej badania Ghofrani 2013 (CHEST-2).

Punkt końcowy	Czas terapii	Riocyguat		
		śr	SD	N
Zmiana wyniku w teście 6 minutowego marszu, m.	12 miesięcy	51	62	172

Tab. 19. Długoterminowa ocena skuteczności riocyguatu: klasa czynnościowa wg NYHA/WHO. Wyniki fazy przedłużonej badania Ghofrani 2013 (CHEST-2).

Punkt końcowy	Czas terapii	Riocyguat		
		n	N	%
Przejdźcie do niższej klasy czynnościowej wg WHO (poprawa)	12 miesięcy	82	178	46,1
Pozostanie w tej samej klasie czynnościowej wg WHO		87	178	48,9
Przejdźcie do wyższej klasy czynnościowej wg WHO (pogorszenia)		5	178	2,8

4.2.5.2 Bezpieczeństwo riocyguatu w porównaniu z placebo

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa riocyguatu z badań CHEST-1 i PATENT-1 (Tab. 20) wykazała większe ryzyko wystąpienia:

- zawrotów głowy (OR=1,74; 95%CI: 1,09; 2,78; RD=0,07; 95%CI: 0,02; 0,13),
- niestrawności (OR= 2,50; 95%CI: 1,45; 4,33; RD=0,10; 95%CI: 0,05; 0,15),
- bólu głowy (OR=1,74; 95%CI: 1,16; 2,62; RD=0,09; 95%CI: 0,03; 0,16)
- niedociśnienia (OR=3,37; 95%CI: 1,41; 8,07; RD=0,06; 95%CI: 0,03; 0,09)

oraz trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=1,59; 95%CI: 0,97; 2,60) u pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu z otrzymującymi placebo.

Jednocześnie wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia:

- uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej (OR=0,34; 95%CI: 0,14; 0,82; RD=5,58; 95%CI: -10,87; -0,28),
- kaszlu (OR=0,33; 95%CI: 0,19; 0,59; RD=-0,09; 95%CI: -0,16; -0,01),
- duszności (OR=0,44; 95%CI: 0,25; 0,76; RD=-0,06; 95%CI: -0,11; -0,02),
- zmęczenia (OR=0,33; 95%CI: 0,12; 0,94; RD=-0,04; 95%CI: -0,09; 0,004)

u pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu z otrzymującymi placebo.

Tab. 20. Porównanie bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: zdarzenia niepożądane. Wyniki fazy randomizowanej badania Ghofrani 2013 (CHEST-1) i Ghofrani, Galiè 2013 (PATENT-1).

Badanie	Riocyguat			Placebo			p	OR (95%CI)	Numer ryciny	RD (95%CI)	Numer ryciny
	n	N	%	n	N	%					
Zdarzenia niepożądane ogółem											
CHEST-1	159	173	91,9	76	88	86,4	0,19	1,59 (0,97; 2,60); p=0,06	Ryc. 2	-	-
PATENT-1	285	317	89,9	108	126	85,7	0,24				
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych											
CHEST-1	5	173	2,9	2	88	2,3	1,00	0,66 (0,28; 1,55); p=0,34	Ryc. 3	-	-
PATENT-1	9	317	2,8	7	126	5,6	0,17				
Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych											
CHEST-1	4	173	2,3	2	88	2,3	1,00	1,02 (0,18; 5,67); p=0,98	-	-	-
Poważne działania niepożądane leku											
CHEST-1	6	173	3,5	2	88	2,3	0,72	1,70 (0,46; 6,26); p=0,43	Ryc. 4	-	-
PATENT-1	4	254	1,4	1	126	1,0	1,00				
Zgony											
CHEST-1	2	173	1,2	3	88	3,4	0,34	0,36 (0,11; 1,21); p=0,10	Ryc. 5	-	-
PATENT-1	3	317	0,9	3	126	2,4	0,36				
Anemia											
PATENT-1	22	317	6,9	3	126	2,4	0,07	3,06 (0,90; 10,40); p=0,07	-	-	-
Ból pleców											
CHEST-1	7	173	4,0	5	88	5,7	0,55	0,70 (0,22; 2,27); p=0,55	-	-	-

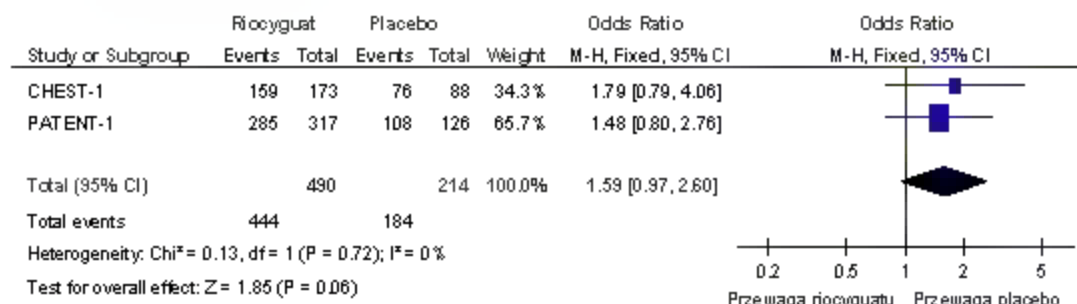
Badanie	Riociguat			Placebo			p	OR (95%CI)	Numer ryciny	RD (95%CI)	Numer ryciny
	n	N	%	n	N	%					
Ból w klatce piersiowej											
CHEST-1	7	173	4,0	4	88	4,5	1,00	0,81 (0,42; 1,54); p=0,52	Ryc. 6	-	-
PATENT-1	22	317	6,9	11	126	8,7	0,55				
Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej											
PATENT-1	10	317	3,2	11	126	8,7	0,02	0,34 (0,14; 0,82); p=0,02	-	-5,58 (-10,87; -0,28); p=0,04	-
Zaparcie											
CHEST-1	10	173	5,8	1	88	1,1	0,11	5,34 (0,67; 42,39); p=0,11	-	-	-
Kaszel											
CHEST-1	9	173	5,2	16	88	18,2	<0,01	0,33 (0,19; 0,59); p<0,01	Ryc. 7	-0,09 (-0,16; -0,01); p=0,02	Ryc. 8
PATENT-1	15	317	4,7	13	126	10,3	0,05				
Biegunka											
CHEST-1	17	173	9,8	4	88	4,5	0,16	1,52 (0,86; 2,68); p=0,15	Ryc. 9	-	-
PATENT-1	41	317	12,9	13	126	10,3	0,52				
Zawroty głowy											
CHEST-1	39	173	22,5	11	88	12,5	0,07	1,74 (1,09; 2,78); p=0,02	Ryc. 10	0,07 (0,02; 0,13); p=0,01	Ryc. 11
PATENT-1	55	317	17,4	15	126	11,9	0,19				
Niestrawność											
CHEST-1	31	173	17,9	7	88	8	0,04	2,50 (1,45; 4,33); p<0,01	Ryc. 12	0,10 (0,05; 0,15); p<0,01	Ryc. 13
PATENT-1	56	317	17,7	10	126	7,9	0,01				

Badanie	Riocyguat			Placebo			p	OR (95%CI)	Numer ryciny	RD (95%CI)	Numer ryciny
	n	N	%	n	N	%					
Duszność											
CHEST-1	8	173	4,6	12	88	13,6	0,01	0,44 (0,25; 0,76); p<0,01	Ryc. 14	-0,06 (-0,11; -0,02); p<0,01	Ryc. 15
PATENT-1	20	317	6,3	14	126	11,1	0,11				
Zmęczenie											
PATENT-1	7	317	2,2	8	126	6,3	0,04	0,33 (0,12; 0,94); p=0,04	-	-0,04 (-0,09; 0,004); p=0,08	-
Zaczerwienienie skóry											
PATENT-1	7	317	2,2	7	126	5,6	0,08	0,38 (0,13; 1,12) p=0,08	-	-	-
Zapalenie żołądka											
PATENT-1	8	317	2,5	0	126	0,0	0,11	6,95 (0,40; 121,29); p=0,18	-	-	-
Choroba refluksowa przełyku											
PATENT-1	18	317	5,7	4	126	3,2	0,34	1,84 (0,61; 5,54) p=0,28	-	-	-
Ból głowy											
CHEST-1	43	173	24,9	12	88	13,6	0,04	1,74 (1,16; 2,62); p<0,01	Ryc. 16	0,09 (0,03; 0,16) p<0,01	Ryc. 17
PATENT-1	89	317	28,1	25	126	19,8	0,09				
Niedociśnienie											
CHEST-1	16	173	9,2	3	88	3,4	0,13	3,37 (1,41; 8,07); p<0,01	Ryc. 18	0,06 (0,03; 0,09); p<0,01	Ryc. 19
PATENT-1	27	317	8,5	3	126	2,4	0,02				
Zwiększenie wartości INR (ang. <i>International Normalized Ratio</i>)											
CHEST-1	10	173	5,8	4	88	4,5	0,78	1,29 (0,39; 4,23) p=0,67	-	-	-
Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy											
CHEST-1	3	173	1,7	5	88	5,7	0,12	0,29 (0,07; 1,26) p=0,10	-	-	-

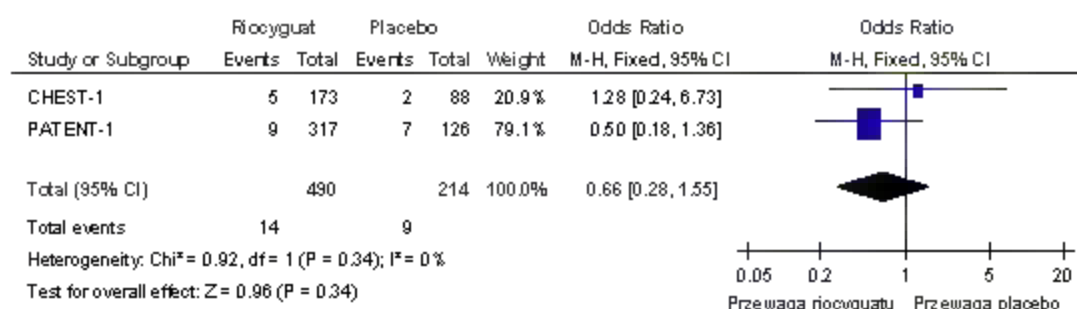
Badanie	Riocyguat			Placebo			p	OR (95%CI)	Numer ryciny	RD (95%CI)	Numer ryciny
	n	N	%	n	N	%					
Bezsenność											
CHEST-1	4	173	2,3	6	88	6,8	0,09	0,32 (0,09; 1,18) p=0,09	-	-	-
Przekrwienie błony śluzowej nośnej											
PATENT-1	15	317	4,7	3	126	2,4	0,42	2,04 (0,58; 7,16) p=0,27	-	-	-
Zapalenie nosogardła											
CHEST-1	26	173	15	8	88	9,1	0,24	1,19 (0,71; 1,99); p=0,51	Ryc. 20	-	-
PATENT-1	32	317	10,1	14	126	11,1	0,73				
Nudności											
CHEST-1	19	173	11,1	7	88	8	0,52	1,33 (0,80; 2,20); p=0,27	Ryc. 21	-	-
PATENT-1	50	317	15,8	16	126	12,7	0,46				
Ból kończyn											
CHEST-1	3	173	1,7	5	88	5,7	0,12	0,29 (0,07; 1,26) p=0,10	-	-	-
Kołatanie serca											
PATENT-1	25	317	7,9	6	126	4,8	0,31	1,71 (0,69; 4,28) p=0,25	-	-	-
Obrzęki obwodowe											
CHEST-1	27	173	15,6	18	88	20,5	0,39	1,14 (0,47; 2,80); p=0,77	Ryc. 22	-	-
PATENT-1	58	317	18,3	14	126	11,1	0,09				
Wydłużenie czasu częściowej trombolizacji po aktywacji											
CHEST-1	8	173	4,6	2	88	2,3	0,50	2,08 (0,43; 10,03) p=0,36	-	-	-
Gorączka											
PATENT-1	14	317	4,4	4	126	3,2	0,79	1,41 (0,45; 4,37) p=0,55	-	-	-

Badanie	Riocyguat			Placebo			p	OR (95%CI)	Numer ryciny	RD (95%CI)	Numer ryciny
	n	N	%	n	N	%					
Omdlenie											
CHEST-1	4	173	2,3	3	88	3,4	0,69	0,39 (0,14; 1,07); p=0,07	Ryc. 23	-	-
PATENT-1	3	317	0,9	5	126	4,0	0,05				
Tachykardia											
PATENT-1	9	317	2,8	7	126	5,6	0,17	0,50 (0,18; 1,36); p=0,17	-	-	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych											
CHEST-1	10	173	5,8	4	88	4,5	0,78	1,29 (0,39; 4,23); p=0,68	-	-	-
Wymioty											
CHEST-1	17	173	9,8	3	88	3,4	0,09	1,59 (0,86; 2,95); p=0,14	Ryc. 24	-	-
PATENT-1	33	317	10,4	11	126	8,7	0,73				

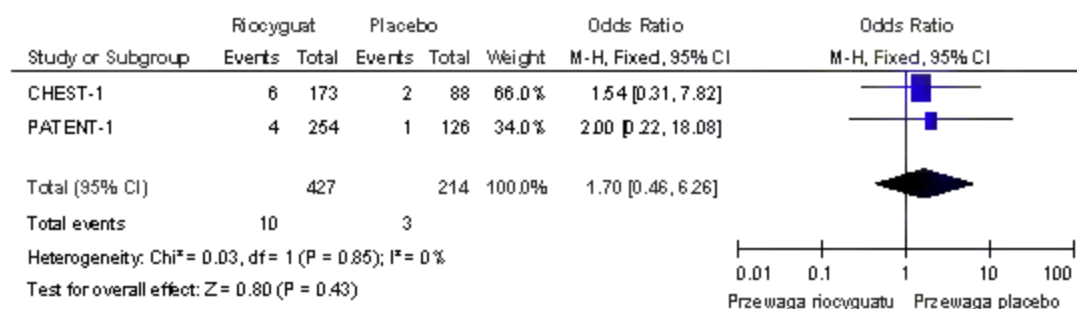
Ryc. 2. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyniku: iloraz szans.



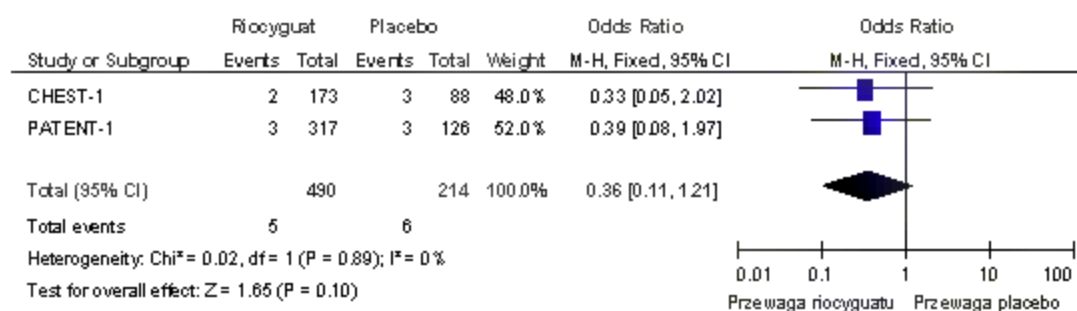
Ryc. 3. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: iloraz szans.



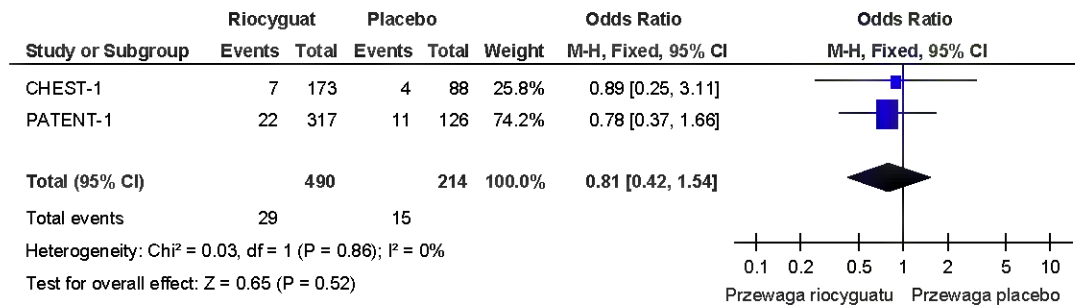
Ryc. 4. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: poważne zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyniku: iloraz szans.



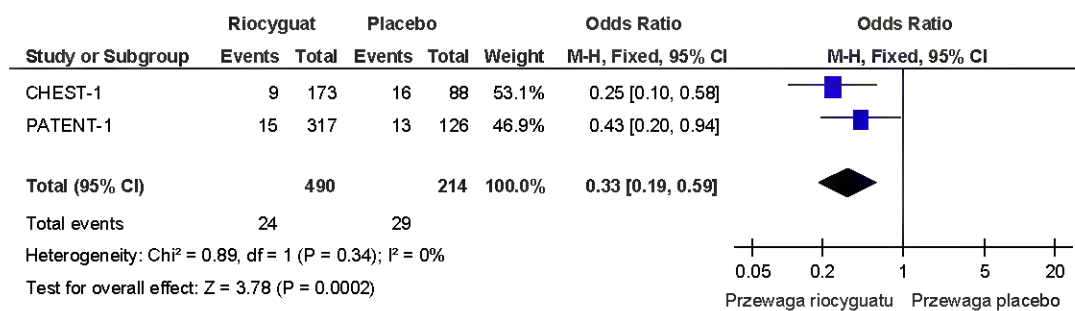
Ryc. 5. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: zgony. Miara wyniku: iloraz szans.



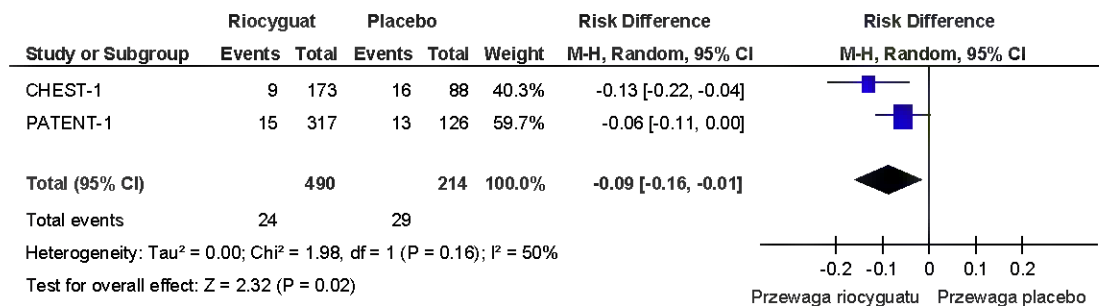
Ryc. 6. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: ból w klatce piersiowej. Miara wyniku: iloraz szans.



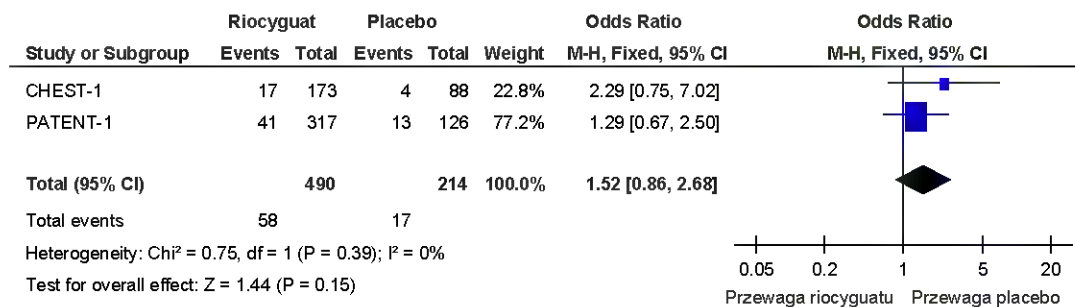
Ryc. 7. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: kaszel. Miara wyniku: iloraz szans.



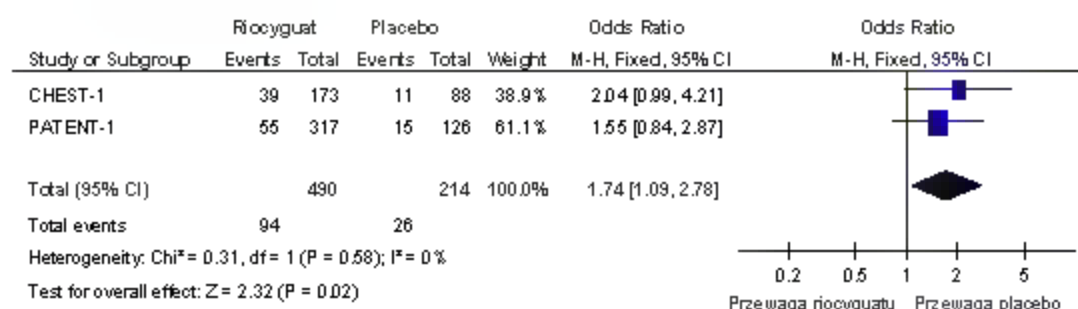
Ryc. 8. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: kaszel. Miara wyniku: różnica ryzyka.



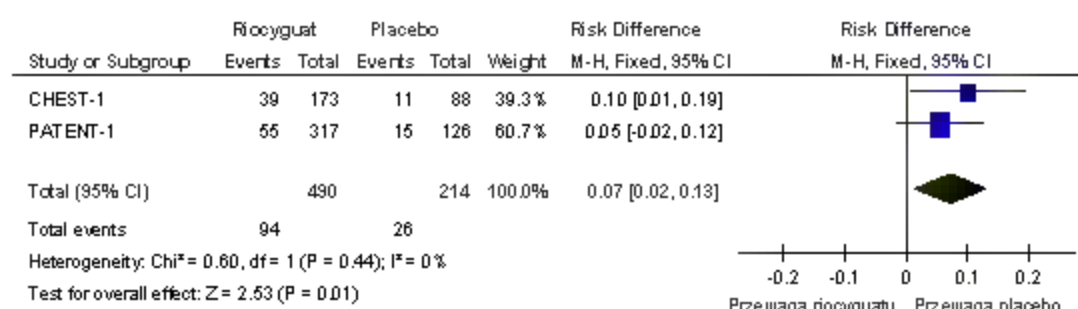
Ryc. 9. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: biegunka. Miara wyniku: iloraz szans.



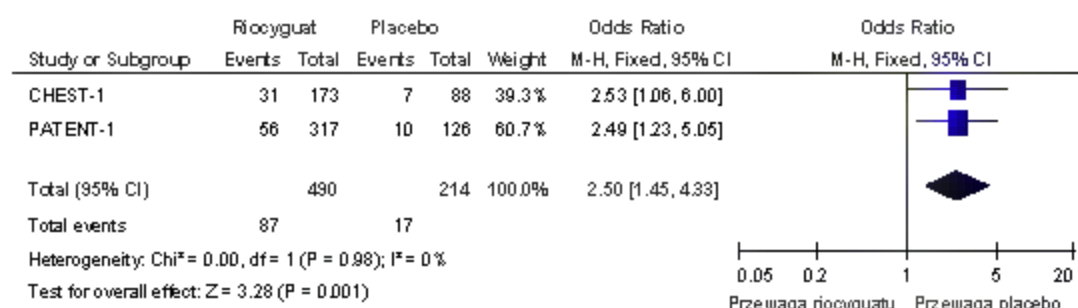
Ryc. 10. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: zawroty głowy. Miara wyniku: iloraz szans.



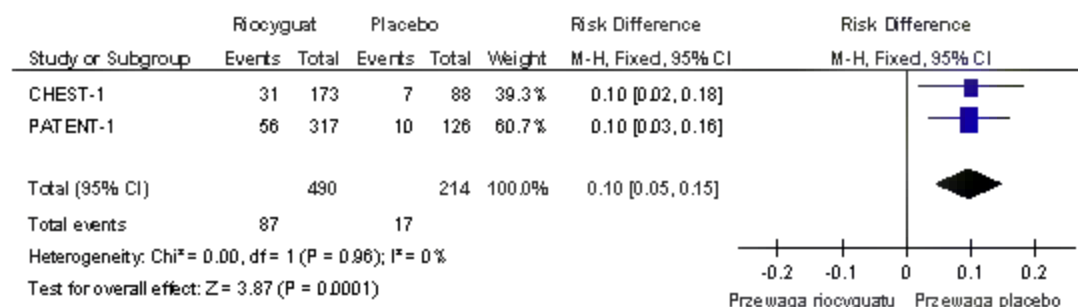
Ryc. 11. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: zawroty głowy. Miara wyniku: różnica ryzyka.



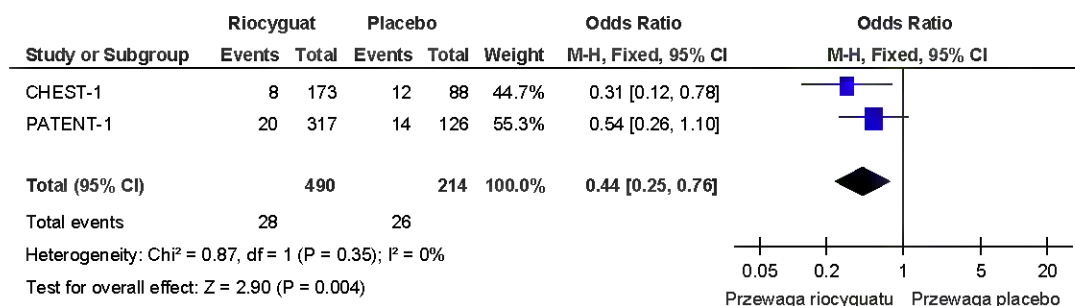
Ryc. 12. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: niestrawność. Miara wyniku: iloraz szans.



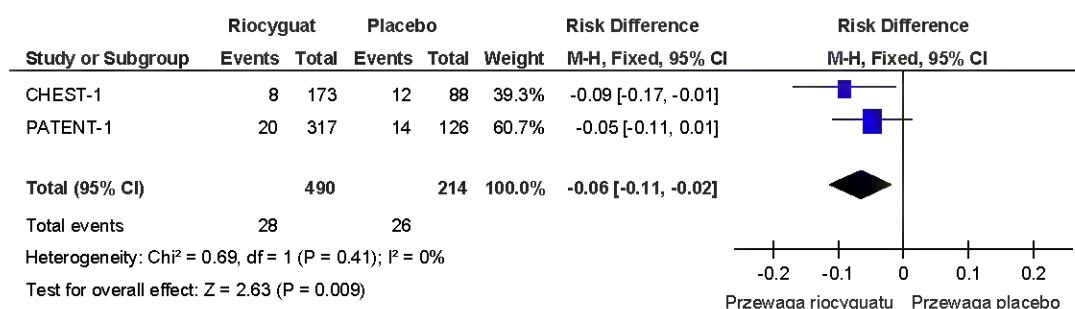
Ryc. 13. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: niestrawność. Miara wyniku: różnica ryzyka.



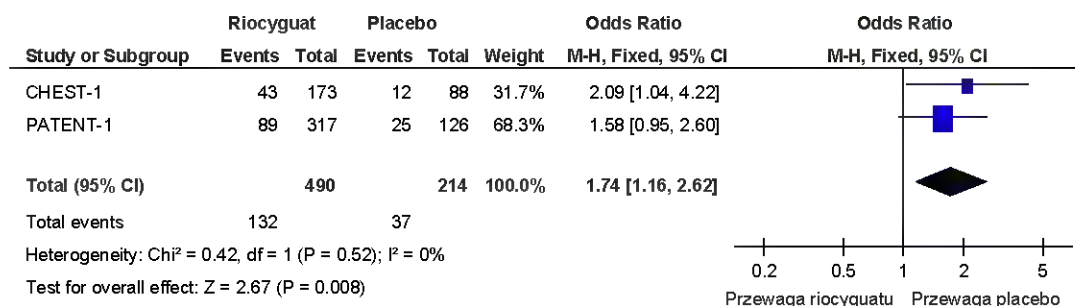
Ryc. 14. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: duszność. Miara wyniku: iloraz szans.



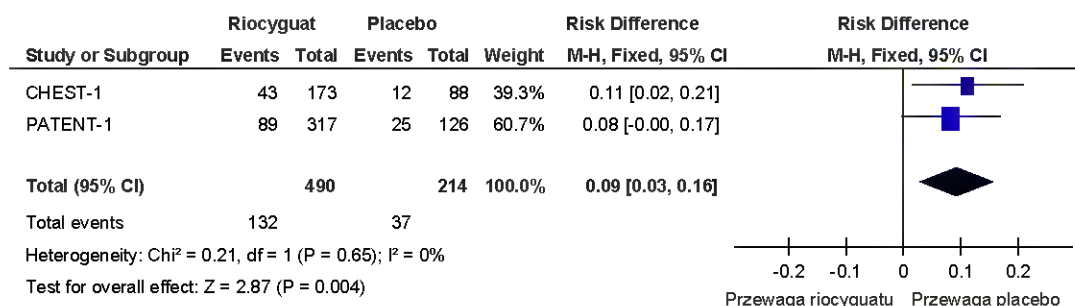
Ryc. 15. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: duszność. Miara wyniku: różnica ryzyka.



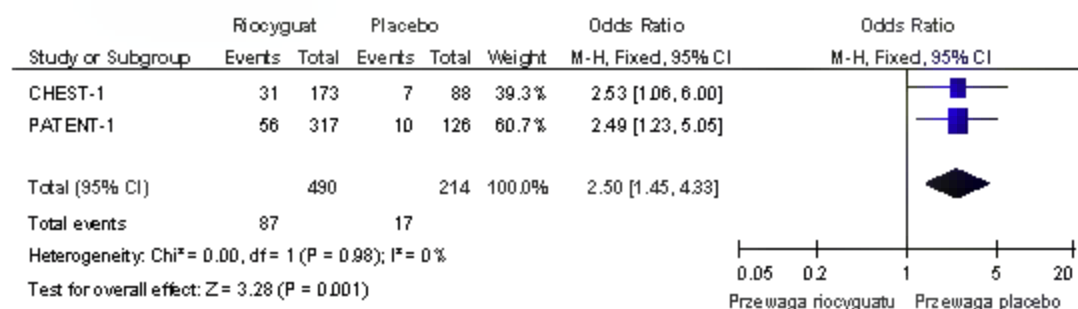
Ryc. 16. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: ból głowy. Miara wyniku: iloraz szans.



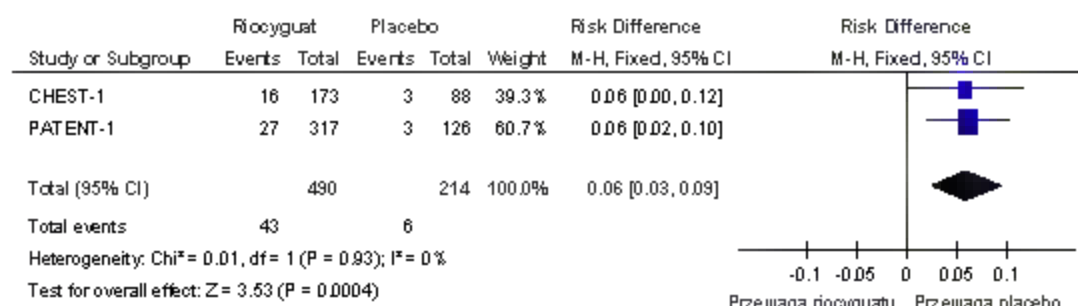
Ryc. 17. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: ból głowy. Miara wyniku: różnica ryzyka.



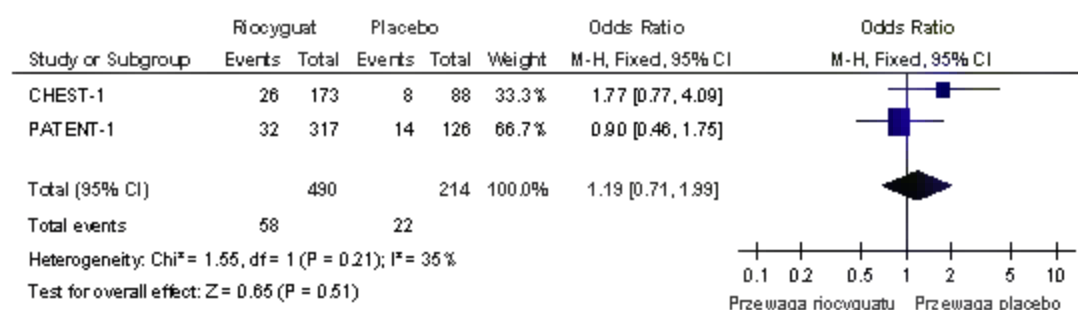
Ryc. 18. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: niedociśnienie. Miara wyniku: iloraz szans.



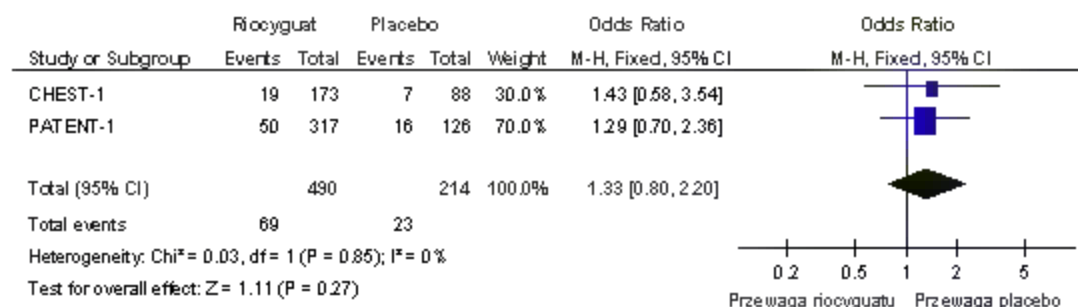
Ryc. 19. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: niedociśnienie. Miara wyniku: różnica ryzyka.



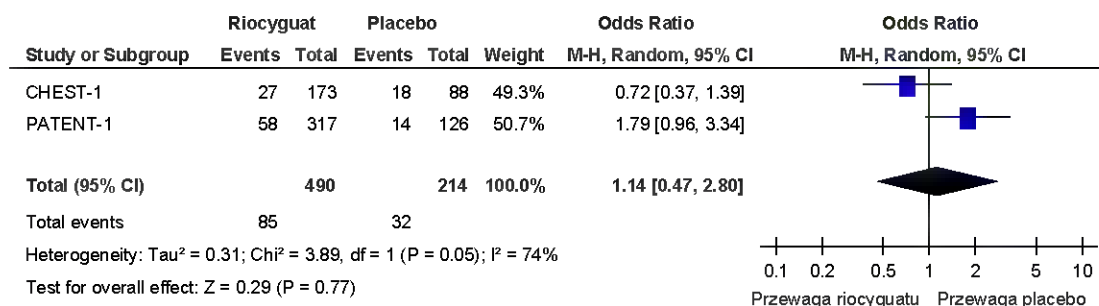
Ryc. 20. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: zapalenie nosogardła. Miara wyniku: iloraz szans.



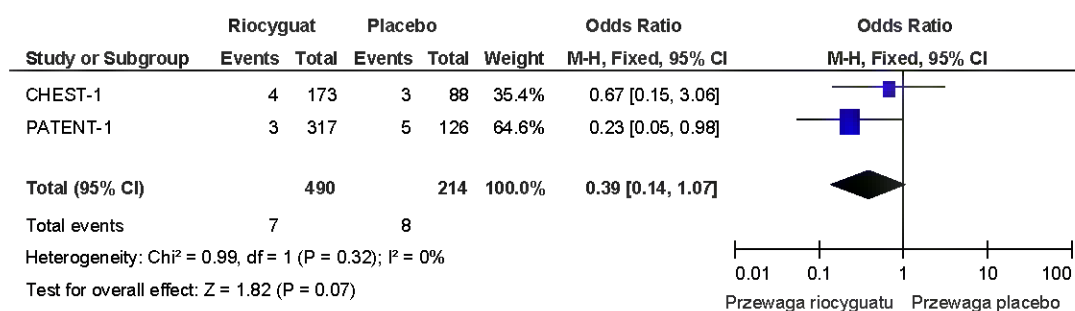
Ryc. 21. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: nudności. Miara wyniku: iloraz szans.



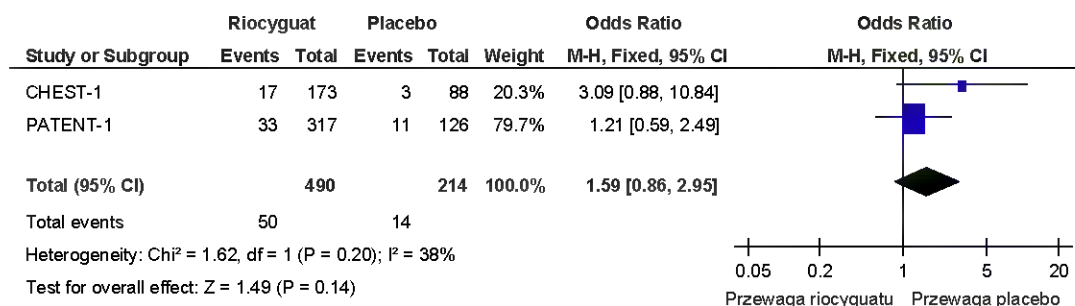
Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: obrzęki obwodowe. Miara wyniku: iloraz szans.



Ryc. 23. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: omdlenie. Miara wyniku: iloraz szans.



Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: wymioty. Miara wyniku: iloraz szans.



4.2.5.2.1 Dodatkowe dane na temat bezpieczeństwa riocyguatu (ocena długoterminowa)

Wyniki badań CHEST-2 i PATENT-2 wykazały częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wynoszącą odpowiednio 3% i 7% (Tab. 21).

Tab. 21. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa riocyguatu: przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki faz przedłużonych badania Ghofrani 2013 (CHEST-2) i Ghofrani, Galie 2013 (PATENT-2).

Badanie	Czas terapii	Riocyguat		
		n	N	%
CHEST-2	12 miesięcy	7	237	3
PATENT-2	12 miesięcy	28	396	7

4.2.6 Skuteczność i bezpieczeństwo bozentanu

Skuteczność bozentanu oceniono na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego kontrolowanego placebo Jais 2008 (BENEFIT). Dodatkowe dane o skuteczności bozentanu uzyskano z fazy przedłużonej badania BENEFIT (badanie BENEFIT OL), 4 serii przypadków: Bresser 2011, Duffels 2009, Hirashiki 2014, Seyfarth 2007 oraz jednego opisu przypadku Kahler 2009 (opis przypadku w aneksie 8.10.2).

Bezpieczeństwo bozentanu oceniono na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego kontrolowanego placebo Jais 2008 (BENEFIT). Dodatkowe dane o bezpieczeństwie bozentanu uzyskano z fazy przedłużonej badania BENEFIT (badanie BENEFIT OL) oraz 3 serii przypadków: Bresser 2011, Duffels 2009, Seyfarth 2007.

4.2.6.1 Skuteczność bozentanu w porównaniu z placebo

4.2.6.1.1 Parametry kliniczne

W badaniu Jais 2008 (BENEFIT) nie wykazano znamiennej różnicy między grupą przyjmujących bozentan a przyjmujących placebo pod względem poprawy wydolności fizycznej mierzonej testem 6-minutowego marszu (Tab. 22).

Tab. 22. Porównanie skuteczności bozentanu z placebo: test 6-minutowego marszu. Wyniki fazy randomizowanej badania Jais 2008 (BENEFIT).

Punkt końcowy	Bozentan			Placebo			MD (95%CI) z publikacji (analiza testem sumy rang Wilcoxon w oparciu o dane indywidualne pacjentów)	MD (95%CI) (własna analiza danych metodą odwróconej wariancji w oparciu o dane zagręgowane z publikacji)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu, m	2,9	66,4	67	0,8	82,4	73	2,2 (-22,5; 26,8) p=0,55	2,10 (-22,60; 26,80) p=0,87

W badaniu Jais 2008 (BENEFiT) nie wykazano znamiennej różnicy między grupą przyjmujących bozentan a przyjmujących placebo pod względem poprawy oraz pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO (Tab. 23), a także pod względem pogorszenia stanu klinicznego pacjentów (Tab. 24).

Tab. 23. Porównanie skuteczności bozentanu z placebo: klasa czynnościowa wg WHO. Wyniki fazy randomizowanej badania Jais 2008 (BENEFiT).

Punkt końcowy	Bozentan			Placebo			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Przejście do niższej klasy czynnościowej wg WHO (poprawa)	11	76	14,5	9	80	11,3	0,64	1,34 (0,52; 3,43) p=0,55	-
Przejście do wyższej klasy czynnościowej wg WHO (pogorszenie)	2	76	2,6	7	80	8,8	0,17	0,28 (0,06; 1,40) p=0,12	-

Tab. 24. Porównanie skuteczności bozentanu z placebo: stan kliniczny pacjenta. Wyniki fazy randomizowanej badania Jais 2008 (BENEFiT).

Punkt końcowy	Bozentan			Placebo			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Pogorszenie stanu klinicznego	3	76	4,0	5	80	6,3	0,72	0,62 (0,14; 2,67) p=0,52	-

W badaniu BENEFiT wykazano, iż stosowanie bozentanu przez 16 tygodni statystycznie istotnie zmniejsza odczuwaną duszność ocenioną w 10-stopniowej skali Borga w porównaniu z przyjmowaniem placebo (MD=-0,60; 95%CI:-1,16; -0,04; Tab. 25).

Tab. 25. Porównanie skuteczności bozentanu z placebo: stopień duszności oceniony w teście Borga. Wyniki fazy randomizowanej badania Jais 2008 (BENEFiT).

Punkt końcowy	Bozentan			Placebo			MD (95%CI) z publikacji (analiza testem sumy rang Wilcoxon w oparciu o dane indywidualne pacjentów)	MD (95%CI) (własna analiza danych metodą odwróconej wariancji w oparciu o dane zagregowane z publikacji)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Zmiana wyniku w skali duszności Borga	-0,4	1,67	67	0,2	1,74	73	-0,6 (-1,2; 0,0) p=0,04	-0,60 (-1,16; -0,04) p=0,04

4.2.6.1.2 Jakość życia

W publikacji z badania BENEFiT jedyna informacja o ocenie jakości życia przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 dotyczyła zmiany percepcji zdrowia w ciągu ostatniego roku (ang. *health transition*) ocenionej jednym pytaniem kwestionariusza SF-36. W badaniu nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczonych bozenta-

nem a leczonych placebo pod względem zmiany percepcji zdrowia w ciągu ostatniego roku (ryzyko względne pogorszenia zdrowia wyniosło RR=0,82; 95%CI: 0,38; 1,76, a poprawy zdrowia wyniosło RR=1,07; 95%CI: 0,74; 1,53).

4.2.6.13 Parametry hemodynamiczne

Ocena parametrów hemodynamicznych w badaniu BENEFIT wykazała, iż terapia bozentanem w porównaniu z placebo wiązała się z statystycznie istotnym zmniejszeniem naczyniowego oporu płucnego (MD=-176,0; 95%CI: -258,13; -93,87) i stężenia NT-proBNP w osoczu (MD=-622,0; 95%CI: -1007,1; -236,9) oraz statystycznie istotną poprawą wskaźnika sercowego (MD=0,30; 95%CI: 0,14; 0,46). Jednocześnie nie wykazano różnicy między grupami pod względem zmiany ciśnienia w prawym przedsionku oraz wykazano trend w kierunku skuteczności bozentanu w zmniejszaniu ciśnienia w tętnicy płucnej w porównaniu z placebo (Tab. 26).

Tab. 26. Porównanie skuteczności bozentanu z placebo: parametry hemodynamiczne. Wyniki fazy randomizowanej badania Jais 2008 (BENEFIT).

Punkt końcowy	Bozentan			Placebo			MD (95%CI) z publikacji (analiza testem sumy rang Wilcoxon w oparciu o dane indywidualne pacjentów)	MD (95%CI) (własna analiza danych metodą odwróconej wariancji w oparciu o dane zintegrowane z publikacji)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) mierzonego w spoczynku, dyn*sec/cm ⁵	-146	252,8	66	30	236,5	71	-193 (-283; -104) p<0,01	-176,00 (-258,13; -93,87) p<0,01
Zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP), mmHg	bd	bd	76	bd	bd	76	-2,5 (-5,0; 0,0) p=0,07	^
Zmiana ciśnienia w prawym przedsionku (RAP), mmHg	bd	bd	76	bd	bd	76	-0,8 (-2,6; 1,0) p=0,63	^
Zmiana stężenia NT-proBNP w osoczu, pg/ml	-208	1358	72	414	994	76	-622,0 <0,01	-622,0 (-1007,1; -236,9) p<0,01
Wskaźnik sercowy, l/min/m ²	bd	bd	75	bd	bd	76	0,30 (0,14; 0,46) <0,01	^
^ ze względu na brak możliwości oszacowania różnicy między grupami, we własnej analizie przyjęto wartości za publikacjami								

4.2.6.1.4 Dodatkowe dane na temat skuteczności bozentanu (ocena długoterminowa)

Zmiany wyników punktów końcowych ocenianych podczas fazy przedłużonej badania BENEFiT (BENEFiT OL) przedstawione są w odniesieniu do wartości z początku fazy randomizowanej.

Zmiany wyniku w teście 6-minutowego marszu obserwowane podczas długoterminowej terapii bozentanem przedstawiono w Tab. 27. Wyniki testu w poszczególnych badaniach znacznie różnią się od siebie. Najmniejszą poprawę w teście 6-minutowego marszu obserwowano podczas badania BENEFiT OL (po roku terapii poprawa wyniosła \bar{x} 18,2±64,0 m, po 2 latach \bar{x} 20,2±64,8 m). Największą zmianę w teście 6-minutowego marszu obserwowano w badaniu Seyfarth 2007 (po roku terapii poprawa wyniosła 82,0±42,3 m, po 2 latach 61,0±55,2 m). Należy zaznaczyć, że badania znacznie różniły się wielkością populacji. W badaniu BENEFiT OL uwzględniono 151 pacjentów, a w badaniu Seyfarth 2007 12 pacjentów.

Tab. 27. Długoterminowa ocena skuteczności bozentanu: test 6-minutowego marszu. Wyniki badań Duffels 2009 i Seyfarth 2007 oraz fazy przedłużonej badania Jais 2008 (BENEFiT OL).

Punkt końcowy	Badanie	Czas terapii	Bozentan		
			śr.	SD	N
Zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu, m	Duffels 2009	3 miesiące	47,0	bd	16
	Duffels 2009		38,0	bd	16
	BENEFiT OL	6 miesięcy	8,4	66,4	151
	Seyfarth 2007		71,0	56,0	12
	Duffels 2009		24,0	65,0	16
	BENEFiT OL	12 miesięcy	18,2	64,0	151
	Seyfarth 2007		82,0	42,3	12
	BENEFiT OL	18 miesięcy	17,7	63,1	151
	Seyfarth 2007		64,0	50,8	12
	BENEFiT OL)	24 miesiące	20,2	64,8	151
	Seyfarth 2007		61,0	55,2	12
	BENEFiT OL	ok. 3,3 roku	16,9	69,4	151

Podczas fazy przedłużonej badania BENEFiT odnotowano zmniejszenie duszności ocenionej skalą Borga wynoszące 0,5 stopnia w 10-stopniowej skali po 6 miesiącach terapii, które malało wraz z upływem czasu i po ok. 3,3 roku terapii wyniosło 0,2 stopnia (Tab. 28).

Tab. 28. Długoterminowa ocena skuteczności bozentanu: stopień duszności oceniony w skali Borga. Wyniki fazy przedłużonej badania Jais 2008 (BENEFIT OL).

Punkt końcowy	Czas terapii	Bozentan		
		śr.	SD	N
Zmiana wyniku w teście duszności Borga	6 miesięcy	-0,5	1,7	151
	12 miesięcy	-0,4	1,8	151
	18 miesięcy	-0,1	1,9	151
	24 miesięcy	-0,1	1,9	151
	ok 3,3 roku	-0,2	2,1	151

Odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę klasy czynnościowej wg WHO podczas terapii bozentanem w badaniu BENEFIT OL wynosił od 17,2% po 6 miesiącach leczenia do maksymalnie 21,9% po 18 i 24 miesiącach terapii (Tab. 29). Odsetek pacjentów z poprawą klasy czynnościowej wg WHO w badaniu Seyfarth 2007 odnotowany po 6 miesiącach terapii bozentanem był znacznie wyższy i wyniósł 50%. Należy zaznaczyć, że badania znacznie różniły się wielkością populacji. W badaniu BENEFIT OL wzięło udział 151 pacjentów, a w badaniu Seyfarth 2007 12 pacjentów.

Tab. 29. Długoterminowa ocena skuteczności bozentanu: klasa czynnościowa wg WHO. Wyniki badania Seyfarth 2007 i fazy przedłużonej badania Jais 2008 (BENEFIT OL).

Punkt końcowy	Badanie	Czas terapii	Bozentan		
			n	N	%
Przejście do niższej klasy czynnościowej wg WHO (poprawa)	BENEFIT OL	6 miesięcy	26	151	17,2
	Seyfarth 2007		6	12	50,0
	BENEFIT OL	12 miesięcy	30	151	19,9
	BENEFIT OL	18 miesięcy	33	151	21,9
	BENEFIT OL	24 miesięcy	33	151	21,9
	BENEFIT OL	ok 3,3 roku	30	151	19,9

Pogorszenie stanu klinicznego (definicja w Tab. 76) w trakcie badania BENEFIT OL odnotowano u 5,3% pacjentów po 6 miesiącach terapii. Odsetek pacjentów z pogorszeniem stanu klinicznego wzrastał w trakcie trwania terapii i po ok 3,3 roku wyniósł 13,9% (Tab. 30).

Tab. 30. Długoterminowa ocena skuteczności bozentanu: pogorszenie stanu klinicznego. Wyniki fazy przedłużonej badania Jais 2008 (BENEFIT OL).

Punkt końcowy	Czas terapii	Bozentan		
		n	N	%
Pogorszenie stanu klinicznego	6 miesięcy	8	151	5,3
	12 miesięcy	11	151	7,3
	18 miesięcy	15	151	9,9
	24 miesięcy	19	151	12,6
	ok 3,3 roku	21	151	13,9

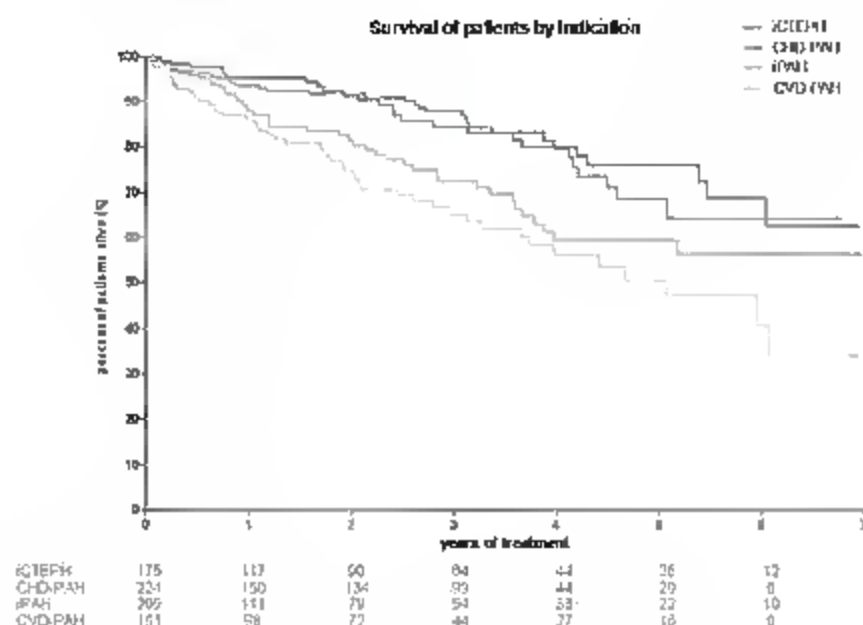
Jedynym parametrem hemodynamicznym ocenionym w długoterminowych badaniach bozentanu zakwalifikowanych do niniejszej analizy była zmiana tętna. W badaniu Hirashiki 2014 po 6 miesiącach terapii bozentanem odnotowano zmniejszenie tętna o 4 uderzenia/min. (Tab. 31).

Tab. 31. Długoterminowa ocena skuteczności bozentanu: tętno. Wyniki badania Hirashiki 2014.

Punkt końcowy	Czas terapii	Bozentan		
		n	N	%
Zmiana tętna, uderzenia/min.	6 miesięcy	-4	bd	12

Analizę przeżycia pacjentów leczonych bozentanem z podziałem na wskazanie na podstawie danych holenderskiego rejestru przedstawiono w publikacji Bresser 2011. Całkowite przeżycie pacjentów z iCTEPH oszacowane metodą Kaplan'a-Meier'a po 1, 3 i 6 latach terapii bozentanem wyniosło odpowiednio 95,3%, 84,5% and 68,7% (Ryc. 25). Autorzy badania podkreślają, że ograniczeniem danych z rejestru jest brak informacji o możliwym stosowaniu przez pacjentów innych leków typowych dla PAH i zaznaczają, że w okresie który obejmuje badanie w Holandii dostępne były prostanoidy, sildenafil i inne leki z grupy antagonistów receptora endoteliny.

Ryc. 25. Analiza przeżycia pacjentów leczonych bozentanem z podziałem na wskazanie (iCTEPH – nieoperowalne przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne). Wyniki holenderskiego rejestru pacjentów – Bresser 2011.



4.2.6.2 Bezpieczeństwo bozentanu w porównaniu z placebo

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa bozentanu z badania BENEFIT (Tab. 32) wykazała większe ryzyko 3-krotnego przekroczenia górnej granicy normy aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej u pacjentów leczonych bozentanem w porównaniu z leczonymi placebo (OR=4,28; 95%CI: 1,14; 15,99; RD=3,81; 95%CI: 1,10; 13,13). Ponadto wykazano trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem podczas terapii bozentanem w porównaniu z terapią placebo (OR=1,88; 95%CI: 0,98; 3,60).

Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa bozentanu i placebo: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Jais 2008 (BENEFIT).

Zdarzenie niepożądane	Bozentan			Placebo			p	OR (95%CI)	p	RD (95%CI)	p
	n	N	%	n	N	%					
Zdarzenia niepożądane ogółem	52	77	67,5	42	80	52,5	0,07	1,88 (0,98; 3,60)	p=0,06	-	
Poważne zdarzenia niepożądane	7	77	9,1	10	80	12,5	0,61	0,70 (0,25; 1,94)	p=0,49	-	
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	2	77	2,6	4	80	5,0	0,68	0,51 (0,09; 2,85)	p=0,44	-	
Zgony	1	77	1,3	1	80	1,3	1,00	1,04 (0,06; 16,92)	p=0,98	-	
Obrzęki obwodowe	10	77	13,0	6	80	7,5	0,30	1,84 (0,63; 5,34)	p=0,26	-	
Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	6	77	7,8	1	80	1,3	0,06	6,68 (0,78; 56,81)	p=0,08	-	
Ból głowy	5	77	6,5	1	80	1,3	0,11	5,49 (0,63; 48,08)	p=0,12	-	
Niewydolność prawej komory	4	77	5,2	4	80	5	1,00	1,04 (0,25; 4,32)	p=0,96	-	
Zapalenie nosogardła	4	77	5,2	2	80	2,5	0,44	2,14 (0,38; 12,02)	p=0,39	-	
Zawroty głowy	4	77	5,2	1	80	1,3	0,20	4,33 (0,47; 39,63)	p=0,20	-	
Kołatanie serca	4	77	5,2	0	80	0	0,06	9,86 (0,52; 186,24)	p=0,13	-	
3-krotne przekroczenie górnej granicy normy aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej	11	77	14,5	3	80	3,8	0,03	4,28 (1,14; 15,99)	p=0,03	3,81 (1,10; 13,13)	p=0,03
8-krotne przekroczenie górnej granicy normy aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej	2	77	2,6	0	80	0	0,24	5,33 (0,25; 112,86)	p=0,28	-	

4.2.6.2.1 Dodatkowe dane na temat bezpieczeństwa bozentanu (ocena długoterminowa)

Dane na temat bezpieczeństwa bozentanu z badań opisowych, w których okres obserwacji wynosił od roku do 6 lat przedstawiono w Tab. 33. W badaniu BENEFIT OL poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 33,8% osób leczonych bozentanem, a 18,5% pacjentów badania przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. W dwóch publikacjach raportowano zdarzenia niepożądane związane z funkcją wątroby. W badaniu Seyfarth 2007 u 16,7% pacjentów leczonych bozentanem przez 2 lata odnotowano przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Natomiast w badaniu BENEFIT OL u 17,9% pacjentów leczonych przez 3,3 roku bozentanem odnotowano podwyższone parametry próby wątrobowej.

Tab. 33. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa bozentanu: zdarzenia niepożądane. Wyniki badania Duffels 2009, Bresser 2011, Seyfarth 2007 oraz fazy przedłużonej badania Jais 2008 (BENEFIT OL).

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Czas terapii	Bozentan		
			n	N	%
Zdarzenia niepożądane łącznie (bez poważnych zdarzeń niepożądanych)	Jais 2008 (BENEFIT OL)	ok 3,3 roku	11	151	7,3
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Duffels 2009	1 rok	1	16	6,3
	Jais 2008 (BENEFIT OL)	ok. 3,3 roku	28	151	18,5
	Bresser 2011	6 lat	10	175	5,7
Poważne zdarzenia niepożądane	Jais 2008 (BENEFIT OL)	ok. 3,3 roku	51	151	33,8
Zgony	Seyfarth 2007	2 lata	0	12	0,0
	Jais 2008 (BENEFIT OL)	ok. 3,3 roku	9	151	6,0
	Bresser 2011	6 lat	25	175	14,3
Przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (mniej niż 2-krotne)	Seyfarth 2007	2 lata	2	12	16,7
Podwyższenie parametrów próby wątrobowej	Jais 2008 (BENEFIT OL)	ok. 3,3 roku	27	151	17,9
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Jais 2008 (BENEFIT OL)	ok. 3,3 roku	9	151	6,0

4.2.7 Skuteczność i bezpieczeństwo syldenafilem

Skuteczność syldenafilem oceniono na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego kontrolowanego placebo Suntharalingam 2008. Dodatkowe dane o skuteczności syldenafilem uzyskano z fazy przedłużonej badania Suntharalingam 2008 oraz dwóch serii przypadków (Ghofrani 2003 i Chapman 2009).

Bezpieczeństwo syldenafilem oceniono na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego kontrolowanego placebo Suntharalingam 2008. Dodatkowe dane o bezpieczeństwie syldenafilem uzyskano z fazy przedłużonej badania Suntharalingam 2008 oraz serii przypadków Ghofrani 2003.

4.2.7.1 Skuteczność syldenafilem w porównaniu z placebo

4.2.7.1.1 Parametry kliniczne

W badaniu Suntharalingam 2008 nie wykazano znamiennej różnicy między grupą przyjmujących syldenafil a przyjmujących placebo pod względem poprawy wydolności fizycznej mierzonej testem 6-minutowego marszu (Tab. 34).

Tab. 34. Porównanie skuteczności syldenafilem z placebo: test 6-minutowego marszu. Wyniki fazy randomizowanej badania Suntharalingam 2008.

Punkt końcowy	Syldenafil		Placebo			MD (95%CI) z publikacji (analiza testem t-Studenta w oparciu o dane indywidualne pacjentów)	MD (95%CI) (własna analiza da- nych metodą odwró- conej wariacji w oparciu o dane zagre- gowane z publikacji)	
	śr.	SD	N	śr.	SD			N
Zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu, m	17,9	101,7	9	0,4	155,3	10	17,5 {-23,9; 58.8} p=0,39	17,50 {-99,46; 134,46} p=0,77

Analiza danych z badania Suntharalingam 2008 wykazała statystycznie istotnie większą częstość występowania poprawy klasy czynnościowej wg WHO w grupie pacjentów leczonych syldenofilem w porównaniu z leczonymi placebo ($p=0,03$). Jednakże iloraz szans dla tego punktu końcowego nie wskazał na znamienne przewagę syldenafilem nad placebo, a jedynie na trend w kierunku skuteczności leku (Tab. 35).

Ponadto w badaniu Suntharalingam 2008 nie wykazano znamiennej różnicy między grupą przyjmujących syldenafil a przyjmujących placebo pod względem ryzyka pozostania w tej samej klasie czynnościowej wg WHO (Tab. 35), a także pod względem poprawy wyniku w teście duszności Borga (Tab. 36).

Tab. 35. Porównanie skuteczności syldenafile z placebo: klasa czynnościowa wg WHO. Wyniki fazy randomizowanej badania Suntharalingam 2008.

Punkt końcowy	Syldenafil			Placebo			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Przejście do niższej klasy czynnościowej wg WHO (poprawa)	4	9	44,4	0	10	0,0	0,03	17,18 (0,78; 380,86) p=0,07	-
Pozostanie w tej samej klasie czynnościowej wg WHO	0	9	0,0	2	10	20,0	0,47	0,18 (0,01; 4,28) p=0,29	-

Tab. 36. Porównanie skuteczności syldenafile z placebo: stopień duszności oceniony w teście Borga. Wyniki fazy randomizowanej badania Suntharalingam 2008.

Punkt końcowy	Syldenafil			Placebo			MD (95%CI) z publikacji	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	(analiza testem t-Studenta w oparciu o dane indywidualne pacjentów)	(własna analiza danych metodą odwróconej wariancji w oparciu o dane zagregowane z publikacji)
Zmiana wyniku w skali duszności Borga	-0,7	4,2	9	0,2	5,4	10	-0,9 (-2,4; 0,6) p=0,22	-0,90 (-5,23; 3,43) p=0,68

4.2.7.1.2 Jakość życia

W badaniu Suntharalingam 2008 nie wykazano znamiennej różnicy między grupą przyjmujących syldenafil a przyjmujących placebo pod względem poprawy jakości życia ocenionej kwestionariuszem CAMPHOR (Tab. 37).

Tab. 37. Porównanie skuteczności syldenafile z placebo: jakość życia. Wyniki fazy randomizowanej badania Suntharalingam 2008.

Punkt końcowy	Syldenafil			Placebo			MD (95%CI) z publikacji	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	(analiza testem t-Studenta w oparciu o dane indywidualne pacjentów)	(własna analiza danych metodą odwróconej wariancji w oparciu o dane zagregowane z publikacji)
CAMPHOR „objawy”	-2,2	13,8	9	-0,1	10,4	10	-2,1 (-5,9; -1,7) p=0,26	-2,10 (-13,18; 8,98) p=0,71
CAMPHOR „aktywność”	-2,6	6,9	9	-1,4	10,8	10	-1,2 (-4,0; 1,7) p=0,41	-1,20 (-9,27; 6,87) p=0,77
CAMPHOR „całkowita jakość życia”	-1,8	20,1	9	-0,2	12,0	10	-1,6 (-6,8; 1,7) p=0,53	-1,60 (-16,69; 13,49) p=0,84

4.2.7.1.3 Parametry hemodynamiczne

Analiza statystyczna (test t-Studenta) przeprowadzona przez autorów badania Suntharalingam 2008 wykazała statystycznie istotnie większą poprawę PVR (p=0,04) oraz

trend w kierunku większej poprawy PAP ($p=0,052$) podczas terapii syldenafilem w porównaniu z terapią placebo. Jednakże własna analiza danych z zastosowaniem metody odwróconej wariancji wykazała brak różnic między grupami w obu punktach końcowych (Tab. 38).

Ponadto w badaniu nie wykazano znamienych różnic między grupą leczonych syldenafilem a leczonych placebo pod względem: zmiany ciśnienia w prawym przedsionku, zmiany stężenia NT-proBNP w osoczu i zmiany wskaźnika sercowego (Tab. 38).

Tab. 38. Porównanie skuteczności syldenafilu z placebo: parametry hemodynamiczne. Wyniki fazy randomizowanej badania Suntharalingam 2008.

Punkt końcowy	Syldenafil			Placebo			MD (95%CI) z publikacji (analiza testem t-Studenta w oparciu o dane indywidualne pacjentów)	MD (95%CI) (własna analiza danych metodą odwróconej wariancji w oparciu o dane zagregowane z publikacji)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR), dyn*sec/cm ⁵	-179	735	9	18	240	10	-197 (-389; -6) p=0,04	-197,0 (-699,7; 305,7) p=0,44
Zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP), mmHg	-5,8	19,5	9	0,4	20,2	10	-6,2 (-12,4; 0,1) p=0,052	-6,20 (-24,06; 11,66) p=0,50
Zmiana ciśnienia w prawym przedsionku (RAP), mmHg	-0,1	15,3	9	-0,8	17,4	10	-0,9 (-6,1; 4,2) p=0,71	0,70 (-14,00; 15,40) p=0,93
Zmiana stężenia NT-proBNP w osoczu, pg/ml	-355	1944	9	-77	411,1	10	-278 (-779; -223) p=0,24	-278,0 (-1573,4; 1017,4) p=0,67
Zmiana wskaźnika sercowego, l/min	-0,1	1,5	9	-0,1	1,3	10	0,0 (-0,4; 0,4) p=0,99	0,00 (-1,27; 1,27) p=1,00

4.2.7.1.4 Dodatkowe dane na temat skuteczności syldenafilu (ocena długoterminowa)

Zmiany wyników punktów końcowych ocenianych podczas fazy przedłużonej badania Suntharalingam 2008 przedstawione są w odniesieniu do wartości z początku fazy randomizowanej.

Zmiany wyniku w teście 6-minutowego marszu obserwowane podczas długoterminowej terapii syldenafilem przedstawiono w Tab. 39. Wyniki testu w poszczególnych badaniach znacznie różnią się od siebie. Najmniejszą poprawę w teście 6-minutowego marszu odnotowano po zakończeniu fazy przedłużonej badania Suntharalingam 2008 (po roku terapii poprawa wyniosła śr. 36 m). Największą zmianę w teście 6-minutowego marszu obserwowano w badaniu Chapman 2009 (po ponad roku terapii poprawa wyniosła śr. 230 m). Należy zaznaczyć, że badania różniły się wielkością populacji i czasem trwania terapii.

Tab. 39. Długoterminowa ocena skuteczności syldenafilem: test 6-minutowego marszu. Wyniki badania Ghofrani 2003 i fazy przedłużonej badania Suntharalingam 2008.

Punkt końcowy	Badanie	Czas terapii	Syldenafil		
			śr.	SD	N
Zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu	Ghofrani 2003	śr. 6,5 miesięcy	53,7	67	12
	Suntharalingam 2008	12 miesięcy	36	bd	17
	Chapman 2009	>12 miesięcy	230	bd	4

Częstość występowania pogorszenia stanu klinicznego podczas długoterminowej terapii syldenafitem przedstawiono w Tab. 40. W Tab. 41 przedstawiono wynik oceny duszności w 10-stopniowej skali Borga odnotowany po 12 miesiącach terapii syldenafitem w ramach fazy przedłużonej badania Suntharalingam 2008. Natomiast w Tab. 42 przedstawiono wyniki oceny jakości życia po 12 miesiącach terapii syldenafitem. Wyniki kwestionariusza CAMPHOR wskazują na poprawę o 2,6 punktu w 25-punktowej skali dotyczącej objawów choroby, poprawę o 3,3 punktu w 30-punktowej skali dotyczącej funkcjonowania chorego oraz poprawę o 1,2 punktu w 25-punktowej skali dotyczącej całkowitej jakości życia.

Tab. 40. Długoterminowa ocena skuteczności syldenafilem: pogorszenie stanu klinicznego. Wyniki badania Ghofrani 2003 i fazy przedłużonej badania Suntharalingam 2008.

Punkt końcowy	Badanie	Czas terapii	Syldenafil		
			n	N	%
Pogorszenie stanu klinicznego	Ghofrani 2003*	śr. 6,5 miesięcy	0	12	0,0
	Suntharalingam 2008	12 miesięcy	1	17	5,9

*w badaniu Ghofrani 2003 za pogorszenia stanu klinicznego uznano wystąpienie hospitalizacji

Tab. 41. Długoterminowa ocena skuteczności syldenafilem: stopień duszności oceniony w teście Borga. Wyniki fazy przedłużonej badania Suntharalingam 2008.

Punkt końcowy	Badanie	Czas terapii	Syldenafil		
			śr.	SD	N
Zmiana wyniku w skali duszności Borga	Suntharalingam 2008	12 miesięcy	-0,5	bd	17

Tab. 42. Długoterminowa ocena skuteczności syldenafilem: jakość życia. Wyniki fazy przedłużonej badania Suntharalingam 2008.

Punkt końcowy	Czas terapii	Syldenafil		
		śr.	SD	N
CAMPHOR „objawy”	12 miesięcy	-2,6	bd	17
CAMPHOR „aktywność”		-3,3	bd	17
CAMPHOR „całkowita jakość życia”		-1,2	bd	17

W Tab. 43 przedstawiono wyniki oceny parametrów hemodynamicznych podczas długoterminowej terapii syldenafilem. W badaniach syldenafilu odnotowano zmniejszenie naczyniowego oporu płucnego oraz jego wskaźnika w okresie do 12 miesięcy terapii. Podczas dłuższej niż 12 miesięcy terapii syldenafilem w badaniu Chapman 2009 odnotowano ponowny wzrost naczyniowego oporu płucnego. Podobną tendencję odnotowano dla zmian ciśnienia w tętnicy płucnej. W pierwszym roku terapii syldenafilem uzyskano obniżenie PAP, a następnie odnotowano wzrost. Ponadto podczas długoterminowej terapii syldenafilem odnotowano zmniejszenie: średniego ciśnienia tętniczego (1 badanie), stężenia NT-proBNP w osoczu (1 badanie) oraz tętna (1 badanie), a także zwiększenie: ciśnienia w prawym przedsionku (1 badanie), cząstkowego ciśnienia tlenu w krwi tętniczej (1 badanie) oraz wskaźnika sercowego (2 badania). Ponadto w badaniu Chapman 2009 odnotowano wzrost rzutu serca w pierwszym roku terapii, a następnie jego zmniejszenie.

Tab. 43. Długoterminowa ocena skuteczności syldenafilu: parametry hemodynamiczne. Wyniki badania Ghofrani 2003.

Punkt końcowy	Badanie	Czas terapii	Syldenafil		
			śr.	SD	N
Zmiana wskaźnika naczyniowego oporu płucnego (PVR), $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2 / \text{cm}^5$	Ghofrani 2003	śr. 6,5 miesięcy	-574,1	659,9	12
Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR), $\text{dyn} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$	Suntharalingam 2008	12 miesięcy	-149	bd	17
		2-12 miesięcy	-168	bd	10
	Chapman 2009#	>12 miesięcy	128	bd	6
Zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP), mmHg	Ghofrani 2003	śr. 6,5 miesięcy	-7,7	6,5	12
	Suntharalingam 2008	12 miesięcy	-2,2	bd	17
		2-12 miesięcy	-3,3	bd	10
	Chapman 2009	>12 miesięcy	1,3	bd	7
Zmiana ciśnienia w prawym przedsionku RAP, mmHg	Suntharalingam 2008	12 miesięcy	1,6	bd	17
Zmiana średniego ciśnienia tętniczego, mmHg	Ghofrani 2003	śr. 6,5 miesięcy	-10,8	12,9	12
Zmiana stężenia NT-proBNP w osoczu, pg/ml	Suntharalingam 2008	12 miesięcy	-189	bd	17
Zmiana cząstkowego ciśnienia tlenu w krwi tętniczej (PaO ₂), mmHg	Ghofrani 2003	śr. 6,5 miesięcy	6,6	16,7	12

Punkt końcowy	Badanie	Czas terapii	Sildenafil		
			śr.	SD	N
Zmiana rzutu serca, l/min	Chapman 2009	2-12 miesięcy	0,3	bd	11
		>12 miesięcy	-0,35	bd	6
Zmiana wskaźnika sercowego, l/min/m ²	Ghofrani 2003	śr. 6,5 miesięcy	0,4	0,5	12
	Suntharalingam 2008	12 miesięcy	0,2	bd	17
Zmiana tętna, uderzenia/min.	Ghofrani 2003	śr. 6,5 miesięcy	-5,25	8,2	12

*wyniki w badaniu Chapman 2009 podano w jednostkach Wood'a; przeliczenie na jednostki dyn*sec/cm⁵ wykonano mnożąc wynik przez 80¹⁵

4.2.7.2 Bezpieczeństwo sildenafilu w porównaniu z placebo

Podczas fazy randomizowanej badania Suntharalingam 2008 nie odnotowano znamiennych różnic między grupą leczonych sildenafilem a leczonymi placebo pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (Tab. 44).

Tab. 44 Porównanie bezpieczeństwa sildenafilu i placebo: zdarzenia niepożądane. Wyniki fazy randomizowanej badania Suntharalingam 2008.

Zdarzenie niepożądane	Sildenafil			Placebo			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych leku	1	9	11,1	0	10	0	0,47	3,71 (0,13; 103,12) p=0,44	-
Poważne zdarzenia niepożądane	1	9	11,1	0	10	0	0,47	3,71 (0,13; 103,12) p=0,44	-
Zgony	0	9	0,0	0	10	0,0	1,00	-	-
Niestrawność	3	9	33,3	1	10	10	0,30	4,50 (0,37; 54,16) p=0,24	-
Ból głowy	2	9	22,2	1	10	10	0,58	2,57 (0,19; 34,48) p=0,48	-

4.2.7.2.1 Dodatkowe dane na temat bezpieczeństwa sildenafilu (ocena długoterminowa)

Dane na temat długoterminowego bezpieczeństwa sildenafilu przedstawiono w Tab. 45.

Tab. 45. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa syldenafile: zdarzenia niepożądane. Wyniki badania Ghofrani 2003.

Punkt końcowy	Badanie	Czas terapii	Syldenafil		
			n	N	%
Poważne działania niepożądane leku	Ghofrani 2003	śr. 6,5 miesięcy	0	12	0,0
Zgony	Ghofrani 2003	śr. 6,5 miesięcy	0	12	0,0
	Suntharalingam 2008	12 miesięcy	1	18	5,6
Zaburzenia widzenia	Ghofrani 2003	śr. 6,5 miesięcy	0	12	0,0
Omdlenie	Ghofrani 2003	śr. 6,5 miesięcy	0	12	0,0
Zawroty głowy	Ghofrani 2003	śr. 6,5 miesięcy	0	12	0,0

4.2.8 Riocyguat w porównaniu z bozentanem i syldenafilem

Do porównania skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu z bozentanem i syldenafilem wykorzystano wyniki randomizowanych badań klinicznych powyższych leków. Porównanie analizowanych terapii polega na zestawieniu tabelarycznym oraz przedstawieniu na wykresach wyników punktów końcowych wspólnych dla co najmniej dwóch leków. Ocenę możliwości przeprowadzenia zestawienia skuteczności i bezpieczeństwa w zakresie wspólnych punktów końcowych oraz zdarzeń niepożądanych przedstawiono w aneksie 8.13. Nie przeprowadzono porównania pośredniego leków, ze względu na małą liczbę odnalezionych randomizowanych badań klinicznych (po jednym dla każdego leku) oraz zbyt małą populację w badaniu bozentanu (N=157) oraz syldenafilu (N=19), aby wykazać statystycznie istotne różnice między lekami.

4.2.8.1 Skuteczność riocyguatu w porównaniu z bozentanem i syldenafilem

4.2.8.1.1 Parametry kliniczne

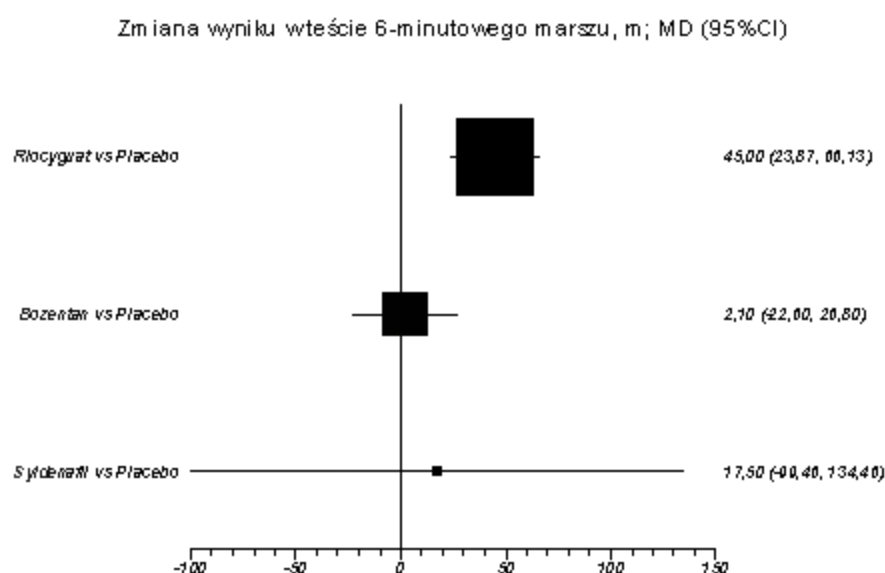
Tab. 46 przedstawia zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i syldenafilu, w zakresie wspólnych, co najmniej dla dwóch leków, parametrów klinicznych.

Tab. 46. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i sylденаfilu w terapii pacjentów z CTEPH: parametry kliniczne. Wyniki randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo.

Punkt końcowy	Numer ryciny	Riocyguat vs Placebo; Ghofrani 2013 (CHEST-1)		Bozentan vs Placebo; Jais 2008 (BENEFIT)		Sildenafil vs Placebo; Suntharalingam 2008	
		OR/MD (95%CI)	N	OR/MD (95%CI)	N	OR/MD (95%CI)	N
Zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu,m	Ryc. 26	MD=45,00 (23,87; 66,13)	261	MD=2,10 (-22,60; 26,80)	140	MD=17,50 (-99,46; 134,46)	19
Przejście do niższej klasy czynnościowej wg WHO	Ryc. 27	2,80 (1,43; 5,46)	260	1,34 (0,52; 3,43)	156	17,18 (0,78; 380,86)	19
Pozostanie w tej samej klasie czynnościowej wg WHO	Ryc. 28	0,45 (0,25; 0,82)	260	-	-	0,18 (0,01; 4,28)	19
Przejście do wyższej klasy czynnościowej wg WHO	Ryc. 29	0,74 (0,25; 2,15)	260	0,28 (0,06; 1,40)	156	-	-
Pogorszenie stanu klinicznego	Ryc. 30	0,39 (0,10; 1,50)	261	0,62 (0,14; 2,67)	156	-	-
Zmiana wyniku w skali duszności Borga	Ryc. 31	MD=-1,00 (-1,58; -0,42)	261	MD=-0,60 (-1,16; -0,04)	140	MD=-0,90 (-5,23; 3,43)	19

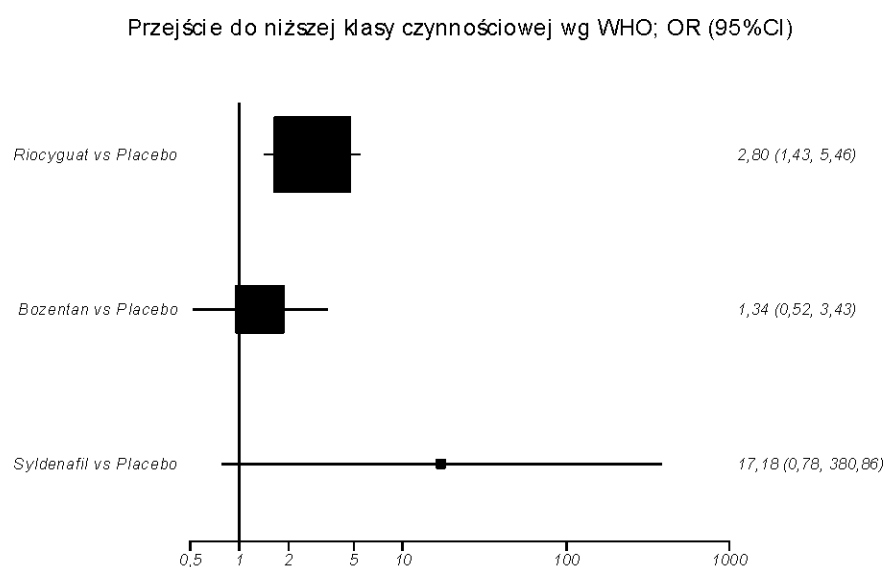
Zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu była pierwszorzędowym punktem końcowym zarówno w randomizowanym badaniu klinicznym riocyguatu, jak i bozentanu oraz syldenafilu. Statystycznie istotną poprawę wyniku w teście 6-minutowego marszu w porównaniu z placebo odnotowano wyłącznie w badaniu riocyguatu (MD=45,00; 95%CI: 23,87; 66,13; badanie CHEST-1; Ryc. 26). W badaniu bozentanu (BENEFIT) i badaniu syldenafilu (Suntharalingam 2008) nie wykazano znamiennej różnicy między grupami pod względem poprawy wyniku w teście 6-minutowego marszu. Jednakże jak zaznaczają autorzy badania syldenafilu (Suntharalingam 2008) populacja badania była zbyt mała, aby wykazać znamiennej różnicę między grupami w pierwszorzędowym punkcie końcowym.

Ryc. 26. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i syldenafilu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu. Miara wyniku: średnia różnica.



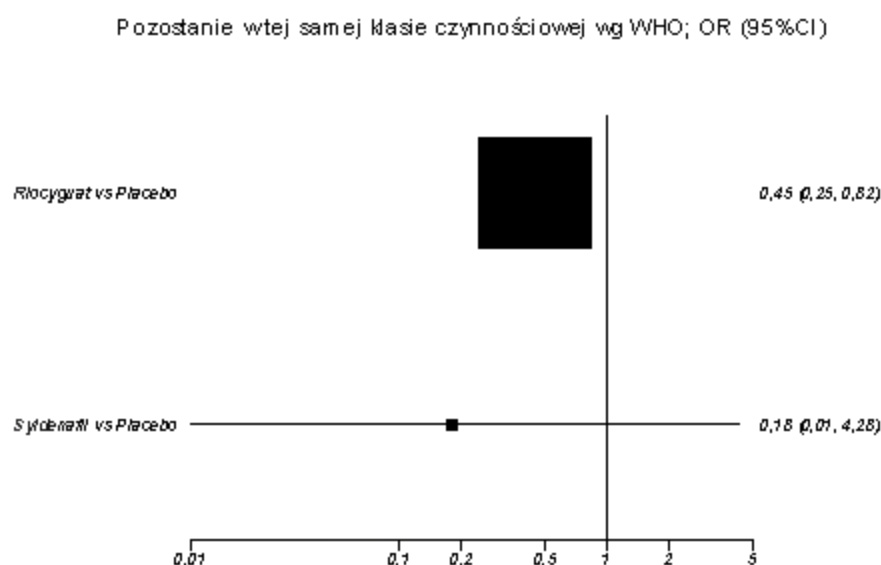
Ilorazy szans poprawy klasy czynnościowej wg WHO oszacowane na podstawie wyników badań RCT (CHEST-1, BENEFiT, Suntharalingam 2008) przedstawiono na Ryc. 27. Statystycznie istotną przewagę w porównaniu z placebo odnotowano wyłącznie w badaniu riocyguatu CHEST-1 (OR=2,80; 95%CI: 1,43; 5,46). W badaniu bozentanu (BENEFiT) oraz badaniu syldenafilu (Suntharalingam 2008) nie wykazano, aby stosowanie leku zwiększało szansę na poprawę klasy czynnościowej wg WHO w porównaniu z placebo.

Ryc. 27. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i syldenafilu w porównaniu z placebo: przejście do niższej klasy czynnościowej wg WHO. Miara wyniku: iloraz szans.



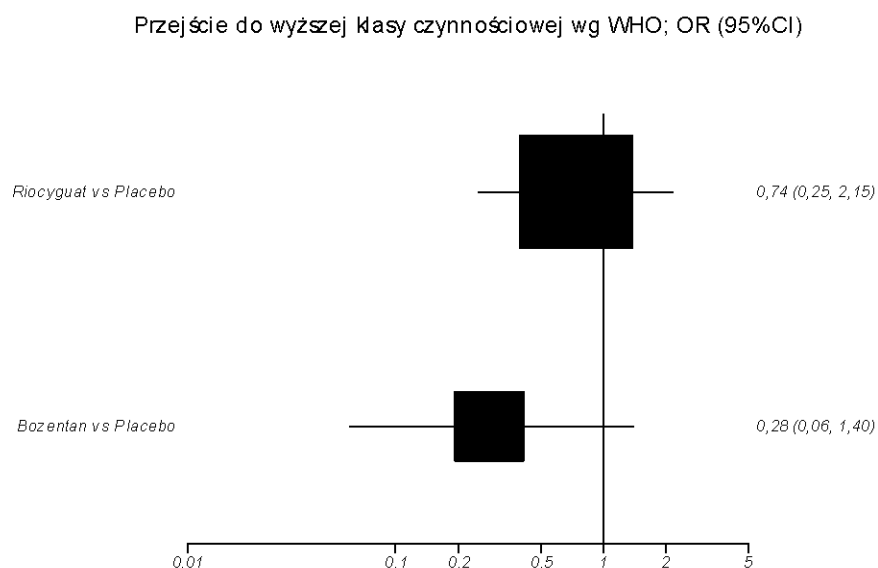
Odsetek pacjentów, u których w wyniku leczenia nie odnotowano zmiany klasy czynnościowej wg WHO raportowano w badaniu riocyguatu (CHEST-1) i badaniu syldenafile (Suntharalingam 2008). W badaniu CHEST-1 wykazano, iż w porównaniu z placebo stosowanie riocyguatu zmniejsza ryzyko pozostania w tej samej klasie czynnościowej wg WHO (OR=0,45; 95%CI: 0,25; 0,82; Ryc. 28). W badaniu syldenafile (Suntharalingam 2008) nie wykazano, aby stosowanie leku istotnie zmniejszało ryzyko pozostania w tej samej klasie czynnościowej wg WHO.

Ryc. 28. Zestawienie skuteczności riocyguatu i syldenafile w porównaniu z placebo: pozostanie w tej samej klasie czynnościowej wg WHO. Miara wyniku: iloraz szans.



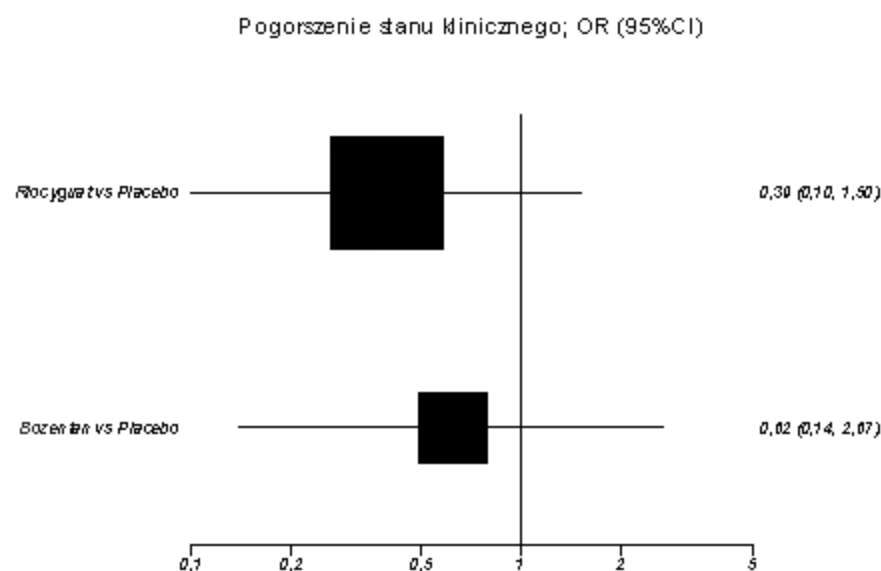
Odsetek pacjentów, u których w wyniku leczenia odnotowano pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO raportowano w badaniu riocyguatu (CHEST-1) i badaniu bozentanu (BENEFIT). W żadnym badaniu nie wykazano, aby stosowanie leku istotnie zmniejszało ryzyko pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO w porównaniu z stosowaniem placebo (Ryc. 29).

Ryc. 29. Zestawienie skuteczności riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: przejście do wyższej klasy czynnościowej wg WHO. Miara wyniku: iloraz szans.



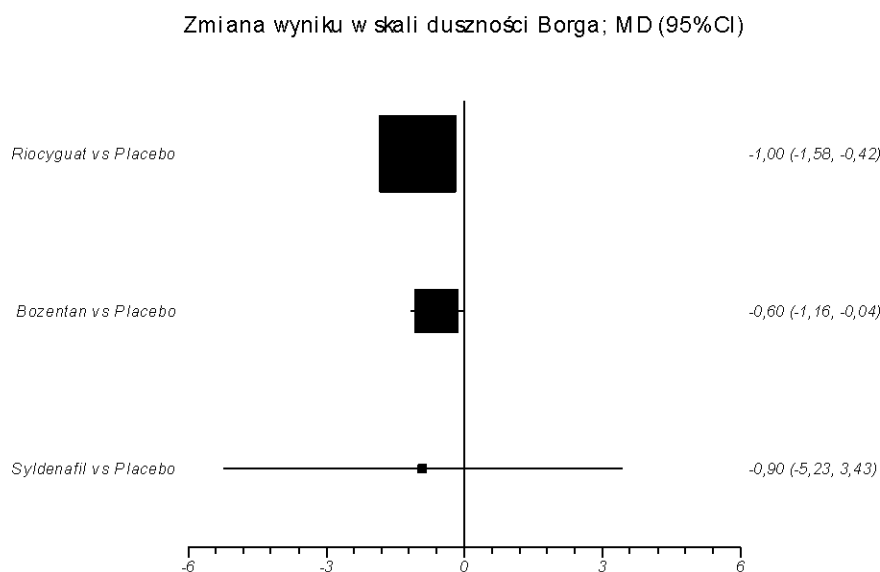
Odsetek pacjentów, u których w trakcie leczenia odnotowano pogorszenie stanu klinicznego raportowano w badaniu riocyguatu (CHEST-1) i badaniu bozentanu (BENEFIT). W żadnym badaniu nie wykazano, aby stosowanie leku istotnie zmniejszało ryzyko pogorszenia stanu klinicznego w porównaniu z stosowaniem placebo (Ryc. 30).

Ryc. 30. Zestawienie skuteczności riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: pogorszenie stanu klinicznego. Miara wyniku: iloraz szans.



Ryc. 31 przedstawia średnie różnice zmian nasilenia duszności ocenionej skalą Borga oszacowane na podstawie wyników z badań RCT (CHEST-1, BENEFiT, Suntharalingam 2008). Statystycznie istotne zmiany w porównaniu z grupą placebo wykazano w badaniu riocyguatu (CHEST-1) oraz bozentanu (BENEFiT). W badaniu riocyguatu różnica między grupami wyniosła 1 punkt w 10-stopniowej skali Borga (MD=-1,00; 95%CI: -1,58; -0,42; Ryc. 31), a w badaniu bozentanu 0,6 punktu (MD=-0,60; 95%CI:-1,16; -0,04). W badaniu syldenafilu (Suntharalingam 2008) nie wykazano znamiennej różnicy między grupami.

Ryc. 31. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i syldenafilu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku w skali duszności Borga. Miara wyniku: średnia różnica.



4.2.8.1.2 Parametry hemodynamiczne

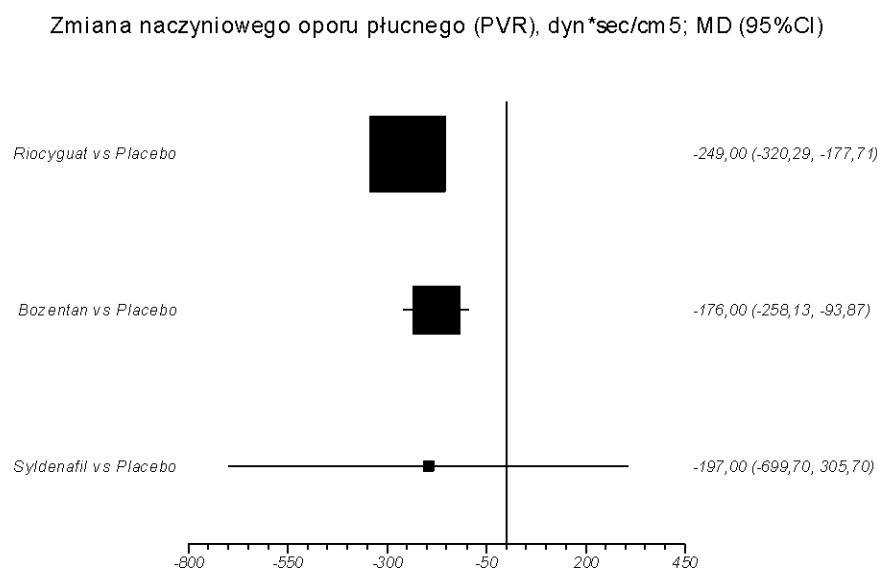
Tab. 47 przedstawia zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i syldenafilu, w zakresie wspólnych, co najmniej dla dwóch leków, parametrów hemodynamicznych.

Tab. 47. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i syldenafilu w terapii pacjentów z CTEPH: parametry hemodynamiczne. Wyniki randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo.

Punkt końcowy	Numer ryciny	Riocyguat vs Placebo; Ghofrani 2013 (CHEST-1)		Bozentan vs Placebo; Jais 2008 (BENEFIT)		Syldenafil vs Placebo; Suntharalingam 2008	
		MD (95%CI)	N	MD (95%CI)	N	MD (95%CI)	N
Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR), dyn*sec/cm ⁵	Ryc. 32	-249 (-320,29; -177,71)	233	-176,00 (-258,13; -93,87)	137	-197,0 (-699,7; 305,7)	19
Zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP), mmHg	Ryc. 33	-4,80 (-6,71; -2,89)	240	-2,5 (-5,0; 0,0)	152	-6,20 (-24,06; 11,66)	19
Zmiana ciśnienia w prawym przedsionku (RAP), mmHg	Ryc. 34	-0,40 (-1,76; 0,96)	241	-0,8 (-2,6; 1,0)	152	0,70 (-14,00; 15,40)	19
Zmiana stężenia NT-proBNP w osoczu, pg/ml	Ryc. 35	-367,00 (-797,91; 63,91)	223	-622,0 (-1007,1; -236,9)	148	-278,0 (-1573,4; 1017,4)	19

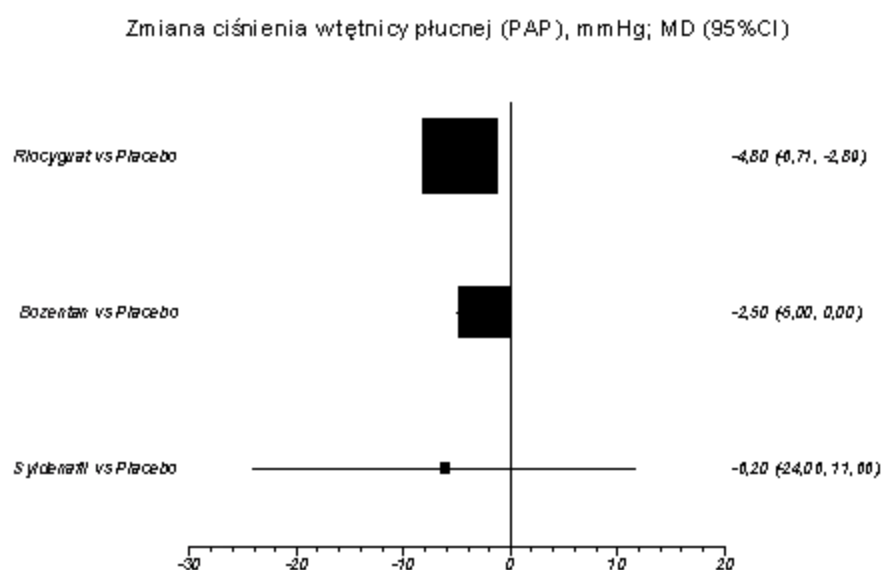
Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) była pierwszorzędnym punktem końcowym w randomizowanym badaniu klinicznym bozentanu (BENEFiT). Statystycznie istotne zmniejszenie PVR w porównaniu z placebo odnotowano w badaniu riocyguatu (CHEST-1) i badaniu bozentanu (BENEFiT). W badaniu riocyguatu różnica PVR między grupami wyniosła 249 dyn*sec/cm⁵ (MD=-249; 95%CI: -320,29; -177,71; Ryc. 32), a w badaniu bozentanu 176 dyn*sec/cm⁵ (MD=-176,00; 95%CI: -258,13; -93,87). Własna analiza danych z badania Suntharalingam 2008 nie wskazała na znamienne przewagę leku nad placebo pod względem zmniejszania PVR.

Ryc. 32. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i sylденаfilu w porównaniu z placebo: zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR), dyn*sec/cm⁵. Miara wyniku: średnia różnica.



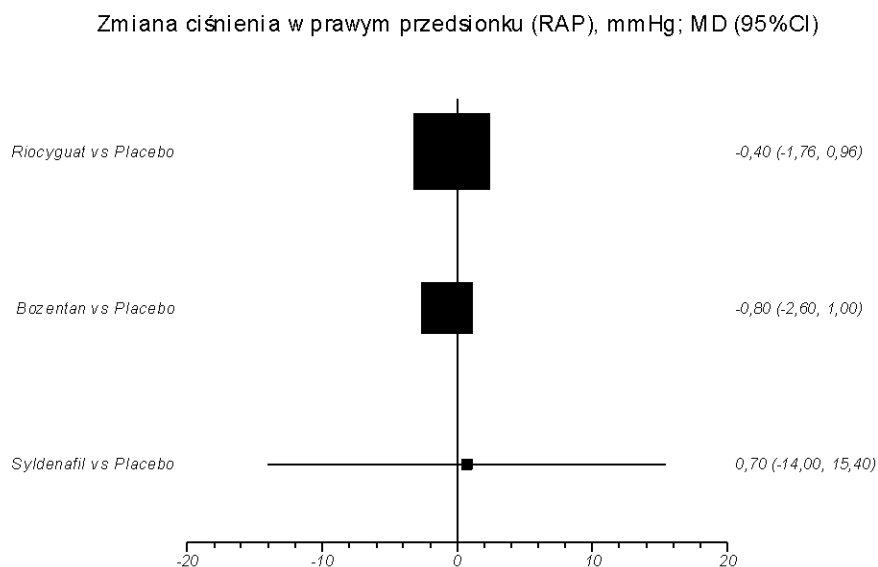
Średnie różnice zmian ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP) oszacowane na podstawie wyników badań RCT (CHEST-1, BENEFIT, Suntharalingam 2008) przedstawiono na Ryc. 33. W badaniach wykazano skuteczność riocyguatu oraz trend w kierunku większej skuteczności bozentanu w zmniejszaniu ciśnienia w tętnicy płucnej w porównaniu z placebo. W badaniu riocyguatu różnica PAP między grupami wyniosła 4,8 mmHg (MD=-4,80; 95%CI: -6,71; -2,89; Ryc. 33), a w badaniu bozentanu 2,5 mmHg (MD=-2,5; 95%CI: -5,0; 0,0). W badaniu syldenaflu (Suntharalingam 2008) nie wykazano znamiennej różnicy między grupą otrzymujących lek a grupą otrzymujących placebo.

Ryc. 33. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i syldenaflu w porównaniu z placebo: zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP), mmHg. Miara wyniku: średnia różnica.



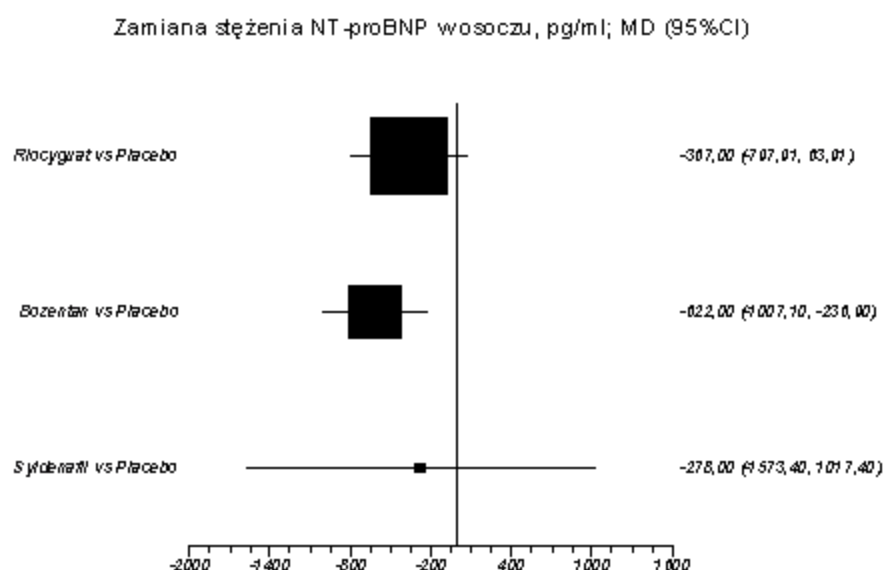
Średnie różnice zmian ciśnienia w prawym przedsionku (RAP) oszacowane na podstawie wyników badań RCT (CHEST-1, BENEFIT, Suntharalingam 2008) przedstawiono na Ryc. 34. W badaniach nie wykazano, aby stosowanie riocyguatu, bozentanu bądź sylde-
nafile istotnie zwiększało szansę zmniejszenia RAP w porównaniu ze stosowaniem pla-
cebo.

**Ryc. 34. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i sylde-
nafile w porównaniu z placebo: zmiana ciśnienia w prawym przedsionku (RAP), mmHg. Miara wyniku: średnia
różnica.**



Średnie różnice zmian stężenia NT-proBNP w osoczu oszacowane na podstawie wyników z badań RCT (CHEST-1, BENEFIT, Suntharalingam 2008) przedstawiono na Ryc. 35. W badaniu BENEFIT wykazano znamienne przewagę bozentanu w porównaniu z placebo w zmniejszaniu stężenia NT-proBNP w osoczu (MD=-622,0; 95%CI: -1007,1; -236,9). Własna analiza wyników z badania CHEST-1 i Suntharalingam 2008 nie wykazała, aby stosowanie riocyguaatu/syldenafilu istotnie zmniejszało stężenie NT-proBNP w osoczu w porównaniu z placebo.

Ryc. 35. Zestawienie skuteczności riocyguaatu, bozentanu i syldenafilu w porównaniu z placebo: zmiana stężenia NT-proBNP w osoczu, pg/ml. Miara wyniku: średnia różnica.



4.2.8.2 Bezpieczeństwo riocyguaatu w porównaniu z bozentanem i syldanfilem

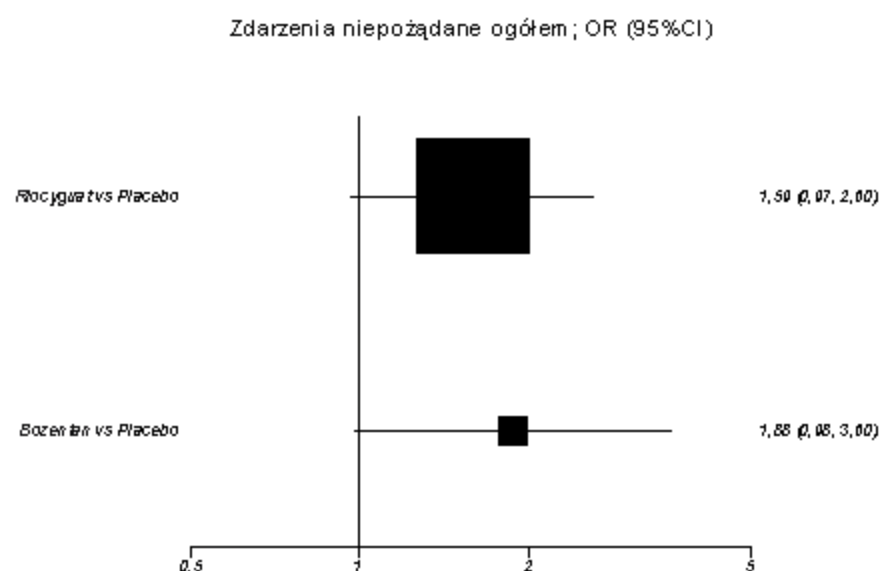
W Tab. 48 zestawiono bezpieczeństwo riocyguaatu, bozentanu i syldenafilu, pod względem wspólnych dla co najmniej dwóch leków zdarzeń niepożądanych.

Tab. 48. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu, bozentanu i syldenafilu. Wyniki randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo.

Zdarzenie niepożądane	Numer ryciny	Riocyguat vs Placebo Ghofrani 2013 (CHEST-1)		Bozentan vs Placebo Jais 2008 (BENEFIT)		Syldenafil vs Placebo Suntharalingam 2008	
		OR (95%CI)	N	OR (95%CI)	N	OR (95%CI)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem	Ryc. 36	1,59 (0,97; 2,60)	704	1,88 (0,98; 3,60)	157	-	
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Ryc. 37	0,66 (0,28; 1,55)	704	0,51 (0,09; 2,85)	157	-	
Zgony	Ryc. 38	0,36 (0,11; 1,21)	704	1,04 (0,06; 16,92)	157	-	
Zawroty głowy	Ryc. 39	1,74 (1,09; 2,78)	704	4,33 (0,47; 39,63)	157	-	
Niestrawność	Ryc. 40	2,50 (1,45; 4,33)	704	-	-	4,50 (0,37; 54,16)	19
Ból głowy	Ryc. 41	1,74 (1,16; 2,62)	704	5,49 (0,63; 48,08)	157	2,57 (0,19; 34,48)	19
Zapalenie nosogardła	Ryc. 42	1,19 (0,71; 1,99)	704	2,14 (0,38; 12,02)	157	-	
Kołatanie serca	Ryc. 43	1,71 (0,69; 4,28)	443	9,86 (0,52; 186,24)	157	-	
Obrzęki obwodowe	Ryc. 44	1,14 (0,47; 2,80)	704	1,84 (0,63; 5,34)	157	-	

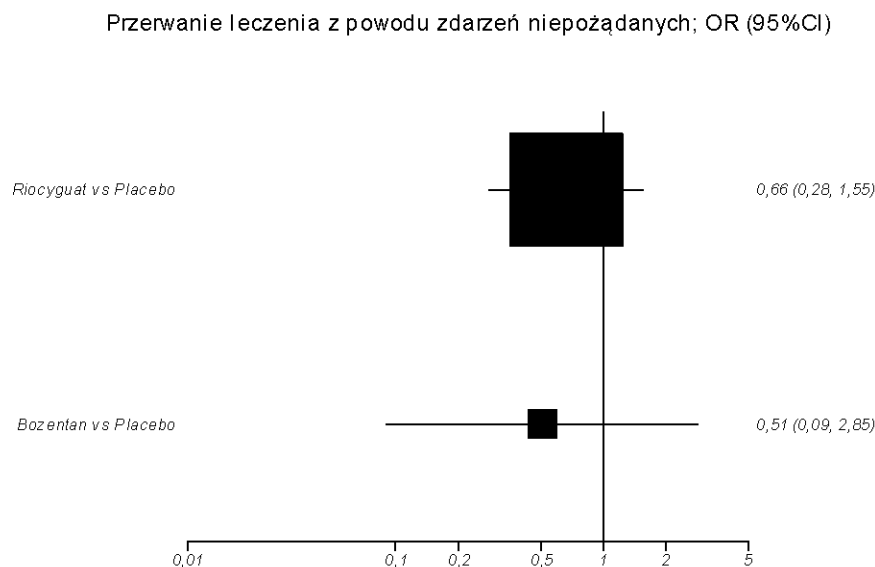
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem raportowano w badaniu riocyguatu (CHEST-1) i badaniu bozentanu (BENEFIT). W obu badaniach wykazano trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wśród pacjentów stosujących riocyguat (OR=1,59; 95%CI: 0,97; 2,60) i bozentan (OR=1,88; 95%CI: 0,98; 3,60) w porównaniu stosującymi placebo (Ryc. 36).

Ryc. 36. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyniku: iloraz szans.



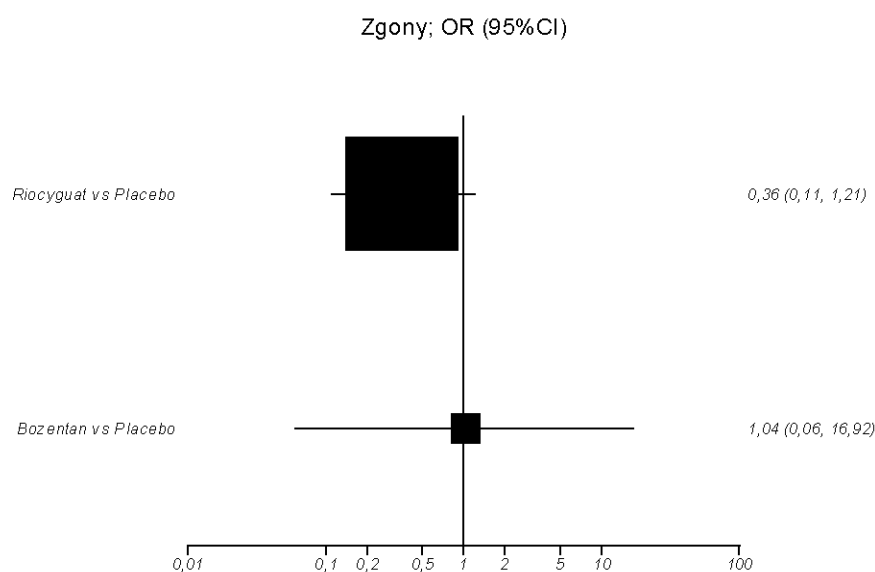
Częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano w badaniu riocyguatu (CHEST-1) i badaniu bozentanu (BENEFiT). W badaniach nie wykazano, aby stosowanie riocyguatu/bozentanu istotnie zwiększało ryzyko przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo (Ryc. 37).

Ryc. 37. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: iloraz szans.



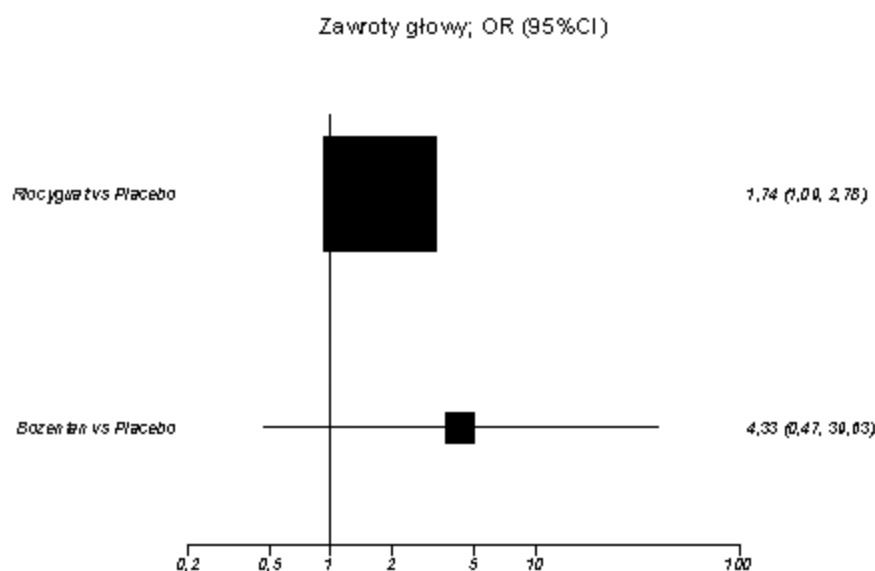
Częstość występowania zgonów raportowano w badaniu riocyguatu (CHEST-1) i badaniu bozentanu (BENEFiT). W badaniach nie wykazano, aby stosowanie riocyguatu/bozentanu istotnie zwiększało ryzyko zgonu w porównaniu z placebo (Ryc. 38).

Ryc. 38. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: zgony. Miara wyniku: iloraz szans.



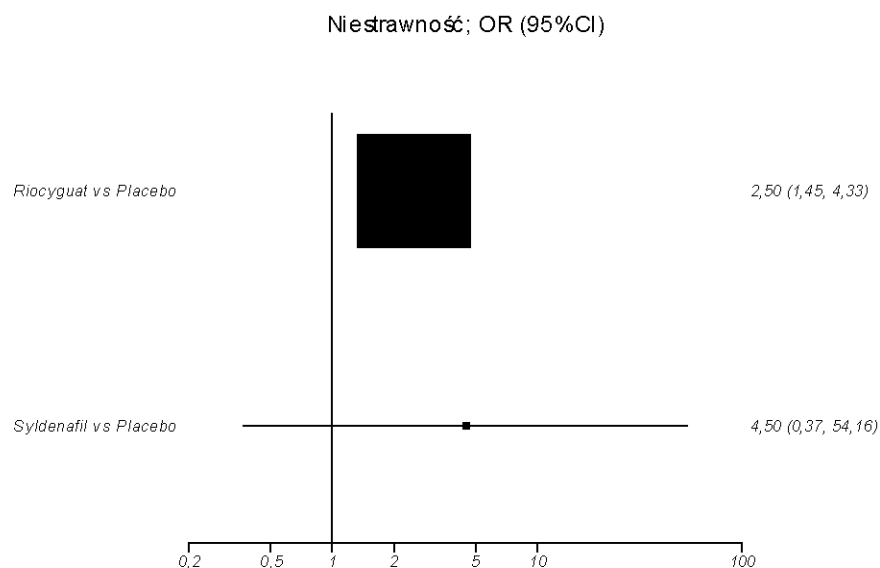
Częstość występowania zawrotów głowy raportowano w badaniu riocyguatu (CHEST-1) i badaniu bozentanu (BENEFIT). W badaniu CHEST-1 wykazano większe ryzyko zawrotów głowy u pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu z otrzymującymi placebo (OR=1,74; 95%CI: 1,09; 2,78; Ryc. 39). W badaniu bozentanu nie wykazano, aby stosowanie leku istotnie zwiększało ryzyko zawrotów głowy w porównaniu z placebo.

Ryc. 39. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: zawroty głowy. Miara wyniku: iloraz szans.



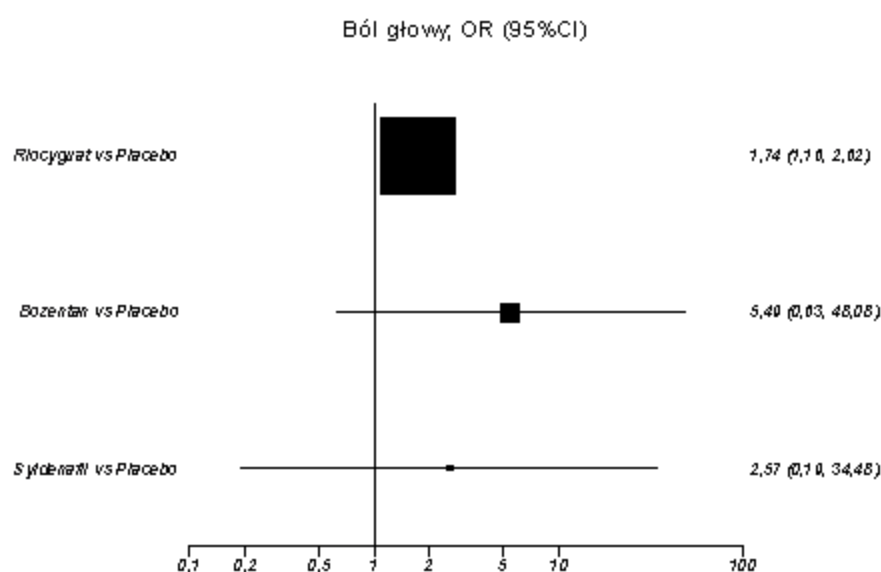
Częstość występowania niestrawności raportowano w badaniu riocyguatu (CHEST-1) i badaniu syldenafilu (Suntharalingam 2008). W badaniu CHEST-1 wykazano większe ryzyko wystąpienia niestrawności podczas stosowania riocyguatu w porównaniu z stosowaniem placebo (OR=2,50; 95%CI: 1,45; 4,33; Ryc. 40). W badaniu syldenafilu nie wykazano, aby stosowanie leku istotnie zwiększało ryzyko niestrawności w porównaniu z placebo.

Ryc. 40. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: niestrawność. Miara wyniku: iloraz szans.



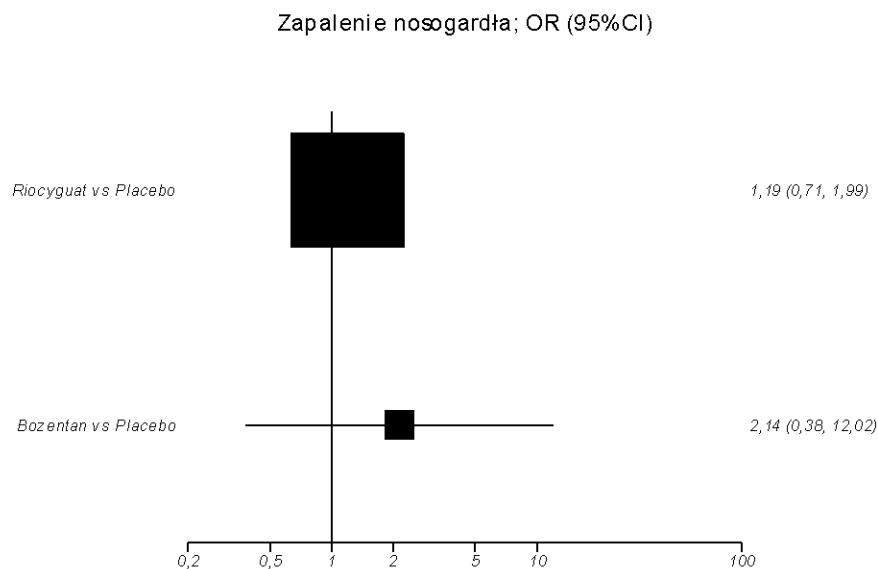
Ilorazy szans wystąpienia bólu głowy oszacowane na podstawie wyników badań RCT (CHEST-1, BENEFIT i Suntharalingam 2008) przedstawiono na Ryc. 41. W badaniu CHEST-1 wykazano większe ryzyko wystąpienia bólu głowy u pacjentów stosujących riocyguat w porównaniu ze stosującymi placebo (OR=1,74; 95%CI: 1,16; 2,62; Ryc. 41). Natomiast w badaniach BENEFIT i Suntharalingam 2008 nie wykazano aby stosowanie bozentanu/syldenafilu istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia bólu w głowie w porównaniu ze stosowaniem placebo.

Ryc. 41. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu, bozentanu i sildenafilu w porównaniu z placebo: ból głowy. Miara wyniku: iloraz szans.



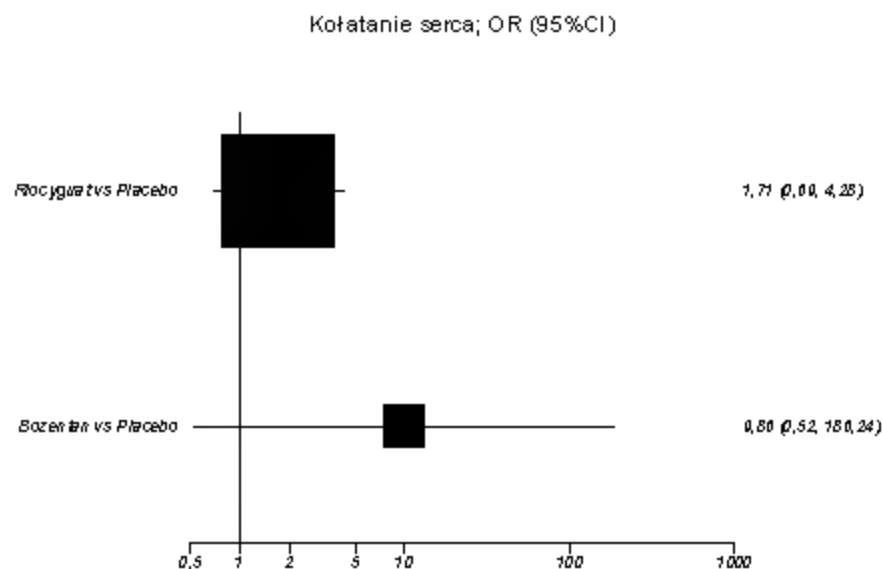
Częstość występowania zapalenia nosogardła raportowano w badaniu riocyguatu (CHEST-1) i badaniu bozentanu (BENEFiT). W badaniach nie wykazano, aby stosowanie riocyguatu/bozentanu istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia zapalenia nosogardła w porównaniu z stosowaniem placebo (Ryc. 42).

Ryc. 42. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: zapalenie nosogardła. Miara wyniku: iloraz szans.



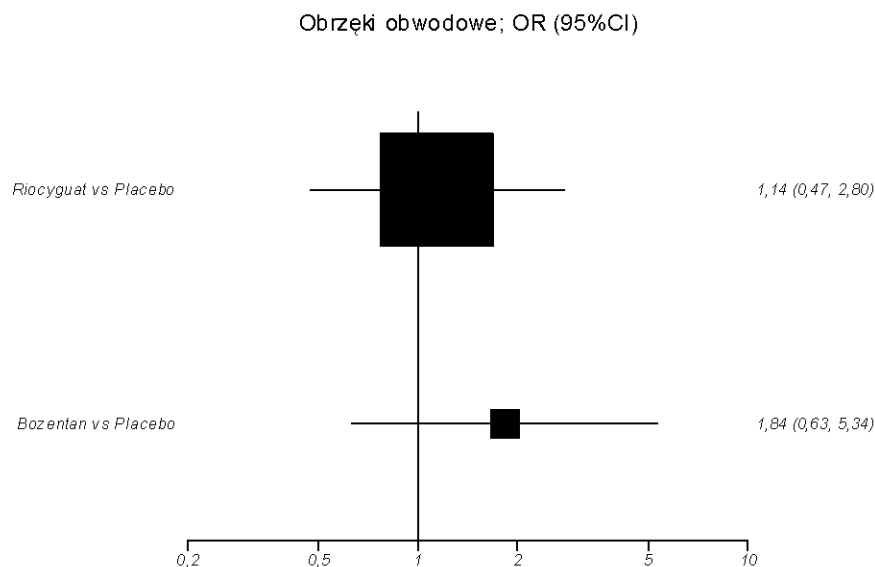
Częstość występowania kołatania serca raportowano w badaniu riocyguatu (CHEST-1) i badaniu bozentanu (BENEFIT). W badaniach nie wykazano, aby stosowanie riocyguatu/bozentanu istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia kołatania serca w porównaniu z stosowaniem placebo (Ryc. 43).

Ryc. 43. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: kołatanie serca. Miara wyniku: ilorz szans.



Częstość występowania obrzęków obwodowych raportowano w badaniu riocyguatu (CHEST-1) i badaniu bozentanu (BENEFiT). W badaniach nie wykazano, aby stosowanie riocyguatu/bozentanu istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych w porównaniu z stosowaniem placebo (Ryc. 44).

Ryc. 44. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: obrzęki obwodowe. Miara wyniku: ilorz szans.



5 OGRANICZENIA ANALIZY

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest mała liczba badań o największej wiarygodności danych. Odnaleziono dwa randomizowane kontrolowane placebo badania kliniczne riocyguatu (CHEST-1 i PATENT-1). Badanie CHEST-1 przeprowadzono w populacji pacjentów z CTEPH, natomiast badanie PATENT-1 w populacji pacjentów z PAH. Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio riocyguat z komparatorami. Natomiast odnaleziono jedno randomizowane kontrolowane placebo badanie kliniczne bozentanu (BENEFIT) oraz jedno randomizowane kontrolowane placebo badanie kliniczne syldenafile (Suntharalingam 2008).

Zakwalifikowane randomizowane badania kliniczne znacznie różniły się wielkością populacji. W badaniach riocyguatu wzięło udział 216 (CHEST-1) i 443 (PATENT-1) pacjentów, w badaniu bozentanu 157 pacjentów, a w badaniu syldenafile 19 osób. Ze względu na małą liczbę odnalezionych badań RCT (po jednym dla każdego leku) oraz zbyt małe populacje w badaniach bozentanu (N=157) oraz syldenafile (N=19), aby wykazać statystycznie istotne różnice między lekami, nie przeprowadzono porównania pośredniego.

Dodatkowym ograniczeniem analizy klinicznej jest mała wiarygodność badania RCT syldenafile (Suntharalingam 2008). W badaniu tym wzięło udział tylko 19 pacjentów. Grupy utworzone w wyniku randomizacji różniły się znamienne na początku badania m.in.: odsetkiem osób w II i III klasie czynnościowej wg WHO, wynikiem kwestionariusza CAMPHOR oraz odsetkiem pacjentów po PEA. Ponadto populacja badania była zbyt mała, aby wykazać statystycznie istotne różnice między grupami.

Ograniczeniem analizy również jest mała liczba badań stanowiących dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych leków. Dla riocyguatu odnaleziono jedno niekontrolowane badanie II fazy, jednak ze względu na włączenie do badania pacjentów, którzy kwalifikowali się do PEA, ale odmówili zgody na przeprowadzenia zabiegu, nie zostało ono włączone do głównej części analizy klinicznej, a jedynie opisane w dyskusji. Ponadto do analizy włączono 5 badań opisowych (4 serie przypadków oraz 1 opis przypadku) bozentanu oraz 2 badania opisowe (serie przypadków) syldenafile. Ograniczeniem badań dodatkowych bozentanu i syldenafile są znaczne różnice w zaobserwowanych efektach, które nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

6 DYSKUSJA

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

W dniu 13.05.2014 r. przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności klinicznej riocyguatu w CTEPH oraz bezpieczeństwa w CTEPH i PAH w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAH-TA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (URPL, EMA, FDA). W procesie wyszukiwania korzystano również z piśmiennictwa artykułów znalezionych w powyższych bazach danych. Powyższe źródła danych przeszukano dodatkowo w kierunku badań pierwotnych bozentanu i syldenafilu w CTEPH. Poszukiwano badań klinicznych, obserwacyjnych i opisowych spełniających predefiniowane kryteria.

Wyszukiwanie badań riocyguatu przeprowadzonych w populacji pacjentów z PAH miało posłużyć zebraniu większej liczby danych o profilu bezpieczeństwa leku riocyguat. Zgodnie z informacjami w ChPL Adempas®, profil bezpieczeństwa riocyguatu u pacjentów z CTEPH i PAH wydaje się podobny.

W wyniku wyszukiwania badań riocyguatu odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne: Ghofrani 2013 (CHEST-1) i Ghofrani, Galiè 2013 (PATENT-1). Badanie CHEST-1 przeprowadzono w populacji pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA, natomiast badanie PATENT-1 w populacji pacjentów z PAH. Ponadto odnaleziono jedno niekontrolowane badanie riocyguatu II fazy, jednak ze względu na włączenie do badania pacjentów, którzy kwalifikowali się do PEA, ale odmówili zgody na przeprowadzenie zabiegu, nie zostało ono włączone do głównej części analizy klinicznej a opisane w dyskusji. Nie odnaleziono badań wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz) riocyguatu.

Ponadto w wyniku wyszukiwania badań pierwotnych bozentanu do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne Jais 2008 (BENEFiT), 4 serie przypadków (Bresser 2011, Duffels 2009, Hirashiki 2014, Seyfarth 2007) i 1 opis przypadku (Kahler 2009). Natomiast w wyniku wyszukiwania badań syldenafilu do analizy włączono 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (Suntharalingam 2008) i 2 serie przypadków (Ghofrani 2003, Chapman 2009).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)* Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez co najmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Metodologia zakwalifikowanych badań

W zakwalifikowanym do analizy randomizowanym badaniu klinicznym riocyguatu CHEST-1 wzięło udział 261 pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA, wśród których odsetek pacjentów z I bądź IV klasą czynnościową wg WHO wynosił 5%. Dawka riocyguatu wynosiła 0,5-2,5 mg 3 x dziennie. Faza randomizowana badania trwała 16 tygodni, następnie badanie przedłużono o ok. 12 miesięcy (faza otwarta, CHEST-2).

W randomizowanym badaniu klinicznym bozentanu BENEFIT wzięło udział 157 pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA, wśród których odsetek pacjentów z I bądź IV klasą czynnościową wg WHO wynosił 3%. Dawka bozentanu wynosiła 62,5-125 mg 2 x dziennie. Faza randomizowana badania trwała 16 tygodni, następnie badanie przedłużono o ok. 3,3 roku (faza otwarta, BENEFIT OL).

W randomizowanym badaniu klinicznym sydenafilu Suntharalingam 2008 wzięło udział 19 pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA. Wszyscy pacjenci w badaniu mieli II lub III klasę czynnościową wg WHO. Dawka sydenafilu wynosiła 40 mg 3 x dziennie. Faza randomizowana badania trwała 12 tygodni, następnie badanie przedłużono do 1 roku (faza otwarta).

We wszystkich randomizowanych badaniach komparatorem było placebo, a badania przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Badanie riocyguatu CHEST-1 oceniono w skali Jadad na 5 punktów, natomiast badania bozentanu BENEFIT i badanie sydenafilu Suntharalingam 2008 oceniono na 3 punkty, co w obu przypadkach wynika z braku opisu metody randomizacji i zaślepienia. Ponadto wiarygodność badania Suntharalingam 2008 jest ograniczona ze względu na zbyt małą populację badania, aby uzyskać statystycznie istotne wyniki oraz znamienne różnice między grupami utworzonymi w wyniku randomizacji.

W badaniu riocyguatu stanowiącym źródło dodatkowych danych o bezpieczeństwie leku (PATENT-1) wzięło udział 443 pacjentów z objawowym PAH. Dawka riocyguatu wynosiła 0,5-2,5 mg 3 x dziennie. Faza randomizowana badania trwała 12 tygodni, następnie badanie przedłużono o ok. 12 miesięcy.

Wśród 4 dodatkowych badań opisowych bozentanu (serie przypadków) 3 stanowią badania retrospektywne, a jedno - prospektywne. W dwóch badaniach (Bresser 2011, Hirashiki 2014) populację stanowili pacjenci z nieoperowalnych CTEPH, a w pozostałych dwóch również pacjenci z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (Duffels 2009, Seyfarth 2007). Okres obserwacji w badaniach wynosił od 6 miesięcy (Hirashiki 2014) do 6 lat (Bresser 2011). Dawka bozentanu wynosiła 62,5-125 mg 2 x dziennie. W jednym badaniu nie podano dawki leku (Bresser 2011). Natomiast opis

przypadku dotyczył pacjenta z przetrwałym CTEPH po PEA otrzymującego bozentan w dawce 62,6-125 mg 2 x dziennie (nie podano czasu terapii).

Wśród badań opisowych syldenafilu jedno (Ghofrani 2003) przeprowadzono w populacji pacjentów z nieoperowalnym CTEPH, a drugie (Chapman 2009) w populacji pacjentów z PH o różnej etiologii, w tym z iCTEPH. Populacje pacjentów z iCTEPH w obu badaniach były małe i wynosiły 11 osób w badaniu Chapman 2009 i 12 osób w badaniu Ghofrani 2003. Okres obserwacji w badaniu Ghofrani 2003 wynosił średnio $6,5 \pm 1,1$ miesięcy, a w badaniu Chapman 2009 średnio 38 ± 11 miesięcy. Dawka syldenafilu w obu badaniach wynosiła 50 mg 3 x dziennie i była wyższa od dawki w badaniu randomizowanym o 10 mg przy każdym podaniu.

6.2.2 Skuteczność i bezpieczeństwo riocyguatu w porównaniu z placebo

Skuteczność

Analiza danych z badania CHEST-1 wykazała większą skuteczność riocyguatu w porównaniu z placebo pod względem:

- poprawy wydolności wysiłkowej ocenionej testem 6-minutowego marszu (MD=45,00 m; 95%CI: 23,87; 66,13; $p < 0,01$),
- poprawy klasy czynnościowej wg WHO (OR=2,80; 95%CI: 1,43; 5,46; $p < 0,01$),
- zmniejszania ryzyka stabilizacji klasy czynnościowej wg WHO (OR=0,45; 95%CI: 0,25; 0,82; $p < 0,01$),
- zmniejszania duszności ocenionej 10-stopniową skalą Borga (MD=-1,00; 95%CI: -1,58; -0,42; $p < 0,01$),
- poprawy jakości życia ocenionej kwestionariuszem EQ-5D (MD=0,14; 95%CI: 0,06; 0,22; $p < 0,01$) oraz kwestionariuszem LPH (MD=5,00; 95%CI: 9,93; 0,07; $p = 0,05$),
- zmniejszania naczyniowego oporu płucnego (MD=-249 dyn*sec/cm⁵; 95%CI: -320,29; -177,71; $p < 0,01$),
- zmniejszania ciśnienia w tętnicy płucnej (MD=-4,80 mmHg; 95%CI: -6,71; -2,89; $p < 0,01$),
- zmniejszania stężenia NT-proBNP w osoczu (MD=-444 pg/ml; 95%CI: -843; -45; $p < 0,01$; analiza autorów badania metodą najmniejszych kwadratów; MD=-367 pg/ml; 95%CI: -797,91; 63,91; $p = 0,10$; własna analiza danych metodą odwróconej wariancji),
- zmniejszania średniego ciśnienia tętniczego (MD=-8,70 mmHg; 95%CI: -11,93; -5,47; $p < 0,01$) oraz
- zwiększania rzutu serca (MD=0,83 l/min.; 95%CI: 0,54; 1,12; $p < 0,01$).

Jednocześnie nie wykazano znamiennej różnicy między grupą stosujących riocyguat a stosujących placebo pod względem:

- ryzyka pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO ($p = 0,58$),

- ryzyka pogorszenia stanu klinicznego pacjentów ($p=0,17$),
- zmiany ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej ($p=0,47$),
- zmiany ciśnienia w prawym przedsionku ($p=0,56$),
- zmiany tętna ($p=0,52$),
- zmiany wysycenia tlenem krwi tętniczej ($p=0,27$) oraz
- zmiany cząstkowego ciśnienia tlenu w krwi tętniczej ($p=0,25$).

Bezpieczeństwo

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa riocyguatu z badań CHEST-1 i PATENT-1 wykazała większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania riocyguatu:

- zawrotów głowy (OR=1,74; 95%CI: 1,09; 2,78; $p=0,02$; 2 badania),
- niestrawności (OR= 2,50; 95%CI: 1,45; 4,33; $p<0,01$; 2 badania),
- bólu głowy (OR=1,74; 95%CI: 1,16; 2,62; $p<0,01$; 2 badania),
- niedociśnienia (OR=3,37; 95%CI: 1,41; 8,07; $p<0,01$; 2 badania)

oraz trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=1,59; 95%CI: 0,97; 2,60; $p=0,06$; 2 badania) w porównaniu z przyjmowaniem placebo.

Jednocześnie wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia u pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu z otrzymującymi placebo:

- uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej (OR=0,34; 95%CI: 0,14; 0,82; $p=0,02$; 1 badanie),
- kaszlu (OR=0,33; 95%CI: 0,19; 0,59; $p<0,01$; 2 badania),
- duszności (OR=0,44; 95%CI: 0,25; 0,76; $p<0,01$; 2 badania) oraz
- zmęczenia (OR=0,33; 95%CI: 0,12; 0,94; $p=0,04$; 1 badanie).

6.2.3 Skuteczność i bezpieczeństwo bozentanu w porównaniu z placebo

Skuteczność

Analiza danych z badania BENEFIT wykazała większą skuteczność bozentanu w porównaniu z placebo pod względem:

- zmniejszania duszności ocenionej 10-stopniową skalą Borga (MD=-0,60; 95%CI: -1,16; -0,04; $p=0,04$),
- zmniejszania naczyniowego oporu płucnego (MD=-176,0 dyn*sec/cm⁵; 95%CI: -258,13; -93,87; $p<0,01$),
- zmniejszania stężenia NT-proBNP w osoczu (MD=-622,0 pg/ml; 95%CI: -1007,1; -236,9; $p<0,01$) oraz
- poprawy wskaźnika sercowego (MD=0,30 l/min/m²; 95%CI: 0,14; 0,46; $p<0,01$),

a także trend w kierunku zmniejszenia ciśnienia w tętnicy płucnej (MD=-2,5 mmHg; 95%CI: -5,0; 0,0; p=0,07).

Jednocześnie nie wykazano istotnej różnicy między grupą stosujących bozentan a stosujących placebo pod względem:

- poprawy wydolności fizycznej mierzonej testem 6-minutowego marszu (p=0,87),
- poprawy klasy czynnościowej wg WHO (p= p=0,55),
- ryzyka pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO (p=0,12),
- ryzyka pogorszenia stanu klinicznego (p=0,52),
- zmiany ciśnienia w prawym przedsionku (p=0,63).

Bezpieczeństwo

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa bozentanu z badania BENEFiT wykazała większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania bozentanu:

- 3-krotnego przekroczenia górnej granicy normy aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej (OR=4,28; 95%CI: 1,14; 15,99; p=0,03)

oraz trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=1,88; 95%CI: 0,98; 3,60; p=0,06) w porównaniu z przyjmowaniem placebo.

6.2.4 Skuteczność i bezpieczeństwo syldenafilem w porównaniu z placebo

Skuteczność

Analiza danych z badania Suntharalingam 2008 wykazała statystycznie istotnie większą częstość występowania poprawy klasy czynnościowej wg WHO w grupie pacjentów leczonych syldenafilem w porównaniu z leczonymi placebo (44% vs 0%; p=0,03). Jednakże iloraz szans dla tego punktu końcowego nie wskazał na znamienne przewagę syldenafilem (OR=17,18; 95%CI: 0,78; 380,86; p=0,07).

Ponadto analiza statystyczna (test t-Studenta) przeprowadzona przez autorów badania Suntharalingam 2008 wykazała statystycznie istotnie większą poprawę PVR (MD=-197; p=0,04) oraz trend w kierunku większej poprawy PAP (MD=-6,2; p=0,052) podczas terapii syldenafilem w porównaniu z terapią placebo. Jednak własna analiza danych z zastosowaniem metody odwróconej wariancji wykazała brak znamiennej różnicy między grupami pod względem zmiany PVR (MD=197,0 dyn*sec/cm⁵; 95%CI: -699,7; 305,7; p=0,44) oraz zmiany PAP (MD=-6,20 mmHg; 95%CI:-24,06; 11,66; p=0,50).

Analiza danych z badania Suntharalingam 2008 nie wykazała istotnej różnicy między grupą stosujących syldenafilem a stosujących placebo pod względem:

- poprawy wydolności fizycznej mierzonej testem 6-minutowego marszu (p=0,77),
- ryzyka pozostania w tej samej klasie czynnościowej wg WHO (p=0,29),
- zmniejszenia duszności ocenionej 10-stopniową skalą Borga (p=0,68),

- poprawy jakości życia ocenionej kwestionariuszem CAMPHOR (sekcja „objawy” $p=0,71$, sekcja „aktywność” $p=0,77$, sekcja „całkowita jakość życia” $p=0,84$),
- zmiany ciśnienia w prawym przedsionku ($p=0,93$),
- zmiany stężenia NT proBNP w osoczu ($p=0,67$) oraz
- zmiany wskaźnika sercowego ($p=1,00$).

Bezpieczeństwo

Analiza danych z badania Suntharalingam 2008 nie wykazała większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych podczas stosowania syldenafilu w porównaniu z przyjmowaniem placebo.

6.2.5 Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu z bozentanem i syldenafilem (wyniki badań RCT)

Do porównania skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu z bozentanem i syldenafilem wykorzystano wyniki randomizowanych badań klinicznych powyższych leków. Porównanie analizowanych terapii przeprowadzono zestawiając jakościowo (graficznie i tabelarycznie) wyniki punktów końcowych wspólnych dla co najmniej dwóch leków. Zestawienie było możliwe do przeprowadzenia dla 10 punktów końcowych skuteczności i 9 punktów końcowych bezpieczeństwa. Nie przeprowadzono ilościowego porównania pośredniego leków, ze względu na małą liczbę randomizowanych badań klinicznych oraz zbyt małe do wykazania statystycznie istotnych różnic między lekami, populacje w badaniu bozentanu ($N=157$) i syldenafilu ($N=19$).

W Tab. 49 zestawiono wyniki za publikacjami z badań RCT riocyguatu, bozentanu i syldenafilu w obrębie wspólnych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa. Punkty, w których autorzy badania uzyskali statystycznie istotne różnice między grupą interwencji a grupą placebo opisano, wyniki nieistotne statystycznie pozostawiono bez komentarza. W Tab. 50 zestawiono wyniki własnej analizy danych z badań RCT riocyguatu, bozentanu i syldenafilu w obrębie wspólnych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa. Punkty, w których własna analiza danych wskazała na znamienne różnice między grupami opisano, wyniki nieistotne statystycznie pozostawiono bez komentarza.

Własna analiza danych z badań RCT (CHEST-1, BENEFIT, Suntharalingam 2008) wskazała na znamienne skuteczną skuteczność riocyguatu w poprawie parametrów klinicznych, której nie wykazano dla bozentanu i syldenafilu (Tab. 50). Jedynie pod względem zmniejszenia duszności ocenionej w skali Borga skuteczny okazał się zarówno riocyguat i bozentan. Analiza danych z badania riocyguatu wykazała większą poprawę wyniku w 10-punktowej skali Borga względem placebo niż w badaniu bozentanu (odpowiednio $MD=-1,00$; 95%CI: -1,58; -0,42 i $MD=-0,60$; 95%CI: -1,16; -0,04).

Ponadto własna analiza danych z badań RCT wykazała skuteczność riocyguatu i bozentanu pod względem poprawy parametrów hemodynamicznych. W badaniu riocyguatu zmniejszenie PVR względem placebo oszacowano na 249 dyn*sec/cm⁵ (MD=-249; 95%CI: -320,29; -177,71), a w badaniu bozentanu na 176 dyn*sec/cm⁵ (MD= 176,00; 95%CI: 258,13; -93,87). Natomiast pod względem zmiany ciśnienia w tętnicy płucnej wykazano, że riocyguat zmniejsza PAP względem placebo o 4,8 mmHg (MD=-4,80; 95%CI: -6,71; -2,89), a bozentan o 2,5 mmHg (MD=-2,5; 95%CI: 5,0; 0,0). Bozentan okazał się również skuteczny w zmniejszaniu stężenia NT-proBNP w osoczu (MD=-622,0; 95%CI: -1007,1; -236,9).

Własna analiza danych dt. bezpieczeństwa z randomizowanych badań kontrolowanych placebo wskazała na trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem podczas terapii riocyguatem (OR=1,59; 95%CI: 0,97; 2,60) i bozentanem (OR=1,88; 95%CI: 0,98; 3,60) w porównaniu z placebo. Ponadto wykazano większe ryzyko wystąpienia podczas terapii riocyguatem: zawrotów głowy (OR=1,74; 95%CI: 1,09; 2,78), niestrawności (OR=2,50; 95%CI: 1,45; 4,33) i bólu głowy (OR=1,74; 95%CI: 1,16; 2,62) w porównaniu z stosowaniem placebo.

Tab. 49. Zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu, bozentanu i syldeنافilu. Wyniki dotyczące różnic między grupami zaczerpnięte z publikacji z badań RCT kontrolowanych placebo

Miara efektu	Riocyguat badanie CHEST-1	Bozentan badanie BENEFIT	Syldeنافil badanie Suntharalingam 2008
Parametry kliniczne			
Zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu	poprawa wyniku (poprawa wydolności fizycznej)	x	x*
Przejście do niższej klasy czynnościowej wg WHO	zwiększenie szansy na poprawę klasy czynnościowej	x	zwiększenie szansy na poprawę klasy czynnościowej
Pozostanie w tej samej klasie czynnościowej wg WHO	zmniejszenie ryzyka pozostania w tej samej klasie czynnościowej	-	x
Przejście do wyższej klasy czynnościowej wg WHO	x	x	-
Pogorszenie stanu klinicznego	x	x	-
Zmiana wyniku w skali duszności Borga	(brak oszacowanej różnicy między grupami)	poprawa wyniku (zmniejszenie duszności)	x
Parametry hemodynamiczne			
Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR), dyn*sec/cm ⁵	zmniejszenie PVR	zmniejszenie PVR	zmniejszenie PVR
Zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP), mmHg	zmniejszenie PAP	trend w kierunku zmniejszenia PAP	trend w kierunku zmniejszenia PAP
Zmiana ciśnienia w prawym przedsionku (RAP), mmHg	x	x	x
Zmiana stężenia NT-proBNP w osoczu, pg/ml	zmniejszenie stężenia NT-proBNP w osoczu	zmniejszenie stężenia NT-proBNP w osoczu	x
Bezpieczeństwo			
Zdarzenia niepożądane ogółem	trend w kierunku większego ryzyka	trend w kierunku większego ryzyka	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	x	x	-
Zgony	x	x	-
Zawroty głowy	większe ryzyko	x	-
Niestrawność	większe ryzyko	-	x
Ból głowy	większe ryzyko	x	x
Zapalenie nosogardła	x	x	-
Kotanie serca	x	x	-
Obrzęki obwodowe	x	x	-
*badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby wykazać znamienne różnice między grupami w ocenianych punktach końcowych (mała populacja badania, N=19)			
Legenda: x oznacza brak statystycznie istotnej różnicy między grupami; - oznacza brak punktu końcowego w publikacji z badania			

Tab. 50. Zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu, bozentanu i syldenafilu. Wyniki własnej analizy danych z badań RCT kontrolowanych placebo.

Miara efektu	Riocyguat badanie CHEST-1	Bozentan badanie BENEFIT	Syldenafil badanie Suntharalin- gam 2008
Parametry kliniczne			
Zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu	poprawa wyniku (poprawa wydolności fizycznej)	x	x*
Przejdzie do niższej klasy czynnościowej wg WHO	zwiększenie szansy na poprawę klasy czynnościowej	x	x
Pozostanie w tej samej klasie czynnościowej wg WHO	zmniejszenie ryzyka pozostania w tej samej klasie czynnościowej	-	x
Przejdzie do wyższej klasy czynnościowej wg WHO	x	x	-
Pogorszenie stanu klinicznego	x	x	-
Zmiana wyniku w skali duszności Borga	poprawa wyniku (zmniejszenie duszności)	poprawa wyniku (zmniejszenie duszności)	x
Parametry hemodynamiczne			
Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR), dyn*sec/cm ⁵	zmniejszenie PVR	zmniejszenie PVR	x
Zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP), mmHg	zmniejszenie PAP	trend w kierunku zmniejszenia PAP	x
Zmiana ciśnienia w prawym przedsionku (RAP), mmHg	x	x	x
Zmiana stężenia NT-proBNP w osoczu, pg/ml	x	zmniejszenie stężenia NT-proBNP w osoczu	x
Bezpieczeństwo			
Zdarzenia niepożądane ogółem	trend w kierunku większego ryzyka	trend w kierunku większego ryzyka	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	x	x	-
Zgony	x	x	-
Zawroty głowy	większe ryzyko	x	-
Niestrawność	większe ryzyko	-	x
Ból głowy	większe ryzyko	x	x
Zapalenie nosogardła	x	x	-
Kołatanie serca	x	x	-
Obrzęki obwodowe	x	x	-
*badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby wykazać znamienne różnice między grupami w ocenianych punktach końcowych (mała populacja badania, N=19)			
Legenda: x oznacza brak statystycznie istotnej różnicy między grupami - oznacza brak punktu końcowego w publikacji z badania			

6.2.6 Wyniki badań opisowych (terapia długoterminowa)

Do długoterminowej oceny (powyżej 6 miesięcy) skuteczności riocyguatu, bozentanu i sydenafilu posłużyły wyniki faz przedłużonych badań RCT, a w przypadku bozentanu i sydenafilu również badań opisowych. Wyniki powyższych badań wskazują, że riocyguat, bozentan i sydenafil mogą poprawiać parametry kliniczne u pacjentów z CTEPH podczas długoterminowej terapii. Zakwalifikowane badania różnią się znacznie pod względem metodologicznym. Ponadto w badaniach bozentanu i sydenafilu uzyskano wyniki, które ze względu na duże różnice w zaobserwowanym efekcie nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Dowody z powyższych badań, należy interpretować z należytą ostrożnością.

Podczas fazy przedłużonej badania CHEST-1 (badanie CHEST-2) 12-miesięczna terapia riocyguatem skutkowała poprawą w teście 6-minutowego marszu o śr. 51 ± 62 m oraz poprawą klasy czynnościowej wg WHO u 46,1% pacjentów. Poprawa powyższych parametrów klinicznych w wyniku terapii riocyguatem została już wcześniej potwierdzona wynikami fazy randomizowanej badania (znamienna przewaga nad placebo po 16 tygodniach terapii w badaniu CHEST-1).

Wyniki fazy przedłużonej badania BENEFIT (BENEFIT OL) oraz 2 badań opisowych bozentanu wskazują na poprawę wydolności fizycznej pacjentów w wyniku terapii. Po 12-miesięcach terapii bozentanem odnotowano poprawę wyniku w teście 6-minutowego marszu w zakresie od śr. $18,2 \pm 64,0$ m (badanie BENEFIT OL) do śr. $82,0 \pm 42,3$ m (badanie Seyfarth 2007). Wykazano również, że po 12 miesiącach terapii poprawę klasy czynnościowej wg WHO uzyskało 19,9% pacjentów (badanie BENEFIT OL). Powyższa skuteczność bozentanu nie została potwierdzona w randomizowanym badaniu BENEFIT. W badaniu BENEFIT nie wykazano znamiennej różnicy między grupą stosujących bozentan i stosujących placebo pod względem zmiany 6MWD i szansy na poprawę klasy czynnościowej wg WHO po 16 tygodniach terapii. Skuteczność bozentanu odnotowana w badaniach opisowych może wynikać z mniej rygorystycznych kryteriów włączenia/wykluczenia pacjentów w badaniach otwartych. Populacja badań opisowych jest często bardziej zróżnicowana niż badań kontrolowanych, z tego względu uzyskanie większej poprawy wydolności fizycznej w badaniach opisowych może być łatwiejsze.

Wyniki fazy przedłużonej badania Suntharalingam 2008 oraz 2 badań opisowych sydenafilu wskazują na poprawę wydolności fizycznej pacjentów w wyniku terapii. W powyższych badaniach wykazano poprawę wyniku w teście 6-minutowego marszu o śr. $53,7 \pm 67$ m po ok. 6,5 miesiącach terapii i o śr. 230 m po ponad 12 miesiącach terapii. Znamiennej przewagi sydenafilu nad placebo w poprawie 6MWD nie wykazano podczas fazy randomizowanej badania Suntharalingam 2008. Jak zaznaczają autorzy badania Suntharalingam 2008 populacja badania była zbyt mała, aby wykazać statystycznie istotną różnicę w tym punkcie końcowym. Powyższe badania sydenafilu wskazują także na poprawę parametrów hemodynamicznych, jak PVR i PAP, podczas długoterminowej terapii. Statystycznie istotną różnicę między sydenafilem a placebo pod względem

zmiany PVR wykazali autorzy badania Suntharalingam 2008 (test t-Studenta), jednak nie potwierdziła tego własna analiza danych przeprowadzona metodą odwróconej wariancji.

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Dodatkowe dane o skuteczności i bezpieczeństwie riocyguatu (badanie kliniczne II fazy - Ghofrani 2010)

Badanie Ghofrani 2010 to wieloośrodkowe, niekontrolowane, niezaślepienie badanie riocyguatu przeprowadzone w populacji pacjentów z PAH (N=33) i CTEPH (N=42) z II/III klasą czynnościową wg WHO. Badanie trwało 12 tygodni, a następnie zostało przedłużone do 3 lat. Dawka riocyguatu wynosiła 1-2,5 mg 3 x dziennie (Tab. 51). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu były bezpieczeństwo i tolerancja leku; zmiany parametrów hemodynamicznych były drugorzędowymi punktami końcowymi.

Ze względu na kwalifikowanie do badania pacjentów z CTEPH, którzy odmówili zgody na przeprowadzenia operacji (operowalne CTEPH) oraz ze względu na możliwość przyjmowania innych terapii typowych dla PAH w trakcie badania (4 pacjentów z CTEPH i 2 z PAH przyjmowało bozentan oraz 4 pacjentów z CTEPH i 2 z PAH przyjmowało inny lek typowy dla PAH) badanie nie zostało włączone do głównej części analizy klinicznej. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu Ghofrani 2010 przedstawiono w Tab. 52. Charakterystykę populacji pacjentów w badaniu Ghofrani 2010 przedstawiono w Tab. 53.

Wyniki badania Ghofrani 2010 wskazują na skuteczność riocyguatu w poprawie wydolności fizycznej i parametrów hemodynamicznych u pacjentów z nieoperowalnym CTEPH podczas 12-tyg. terapii (Tab. 54). Ponadto wyniki powyższego badania wskazują, że uzyskana poprawa w teście 6MWD utrzymuje się przez cały czas przyjmowania leku (Ryc. 45). Po 36 miesiącach terapii w ramach badania Ghofrani 2010 średnia poprawa wyniku w teście 6MWD u pacjentów z CTEPH wyniosła 66 metrów (Tab. 55).

Podczas 12 tygodni badania Ghofrani 2010 zdarzenia niepożądane wystąpiły u 86,7% pacjentów z CTEPH i PAH. Około połowa pacjentów doświadczyła łagodnych lub umiarkowanych działań niepożądanych leku, z których najczęściej występowały niestrawność, ból głowy i niedociśnienie (Tab. 56).

Tab. 51. Charakterystyka badania klinicznego riocyguatu fazy II przeprowadzonego w populacji pacjentów z CTEPH lub PAH – Ghofrani 2010.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Populacja	Intervencja, dawka (zakres)	Czas obserwacji	Odszetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Udział sponsora
Ghofrani 2010 ^{16,17,18}	15 ośrodków, Niemcy	Pacjenci z nieoperowalnym CTEPH (N=42) oraz pacjenci z PAH (N=33)	Riocyguat 0,5-2,5 mg 3 x dziennie (N=72 populacja PP)* *pacjenci mogli przyjmować leki z grupy antagonistów receptora endoteliny (pacjenci z PAH; 8%), leki moczopędne (79%), doustne leki przeciwzakrzepowe (83%), glikozydy naporstnicy (0%), blokery kanału wapniowego (19%) oraz suplementację tlenu (26%)	12 tygodni; faza przedłużona trwająca do 3 lat	3 (4), w tym 1 pacjent z CTEPH	niekontrolowane badanie kliniczne II fazy, przeprowadzone metodą otwartą	Bayer Schering Pharma AG, Berlin,

Tab. 52. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu klinicznym riocyguatu II fazy – Ghofrani 2010.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Ghofrani 2010	wiek od 18 do 75 lat; diagnoza CTEPH lub PAH; II/III klasa czynnościowa wg WHO; średnie ciśnienie w tętnicy płucnej > 25 mmHg i średni naczyniowy opór płucny > 300 dyn*sec/cm ⁵ ocenione na 4 tyg. przed rozpoczęciem badania podczas cewnikowania prawego serca; CTEPH: technicznie nieoperowalny (np.: dystalny CTEPH), nieoperowalny z powodu chorób współistniejących, odmowa operacji przez pacjenta;	ciężkie nadciśnienie tętnicze (skurczowe > 200 mmHg, rozkurczowe > 120 mmHg); ciśnienie skurczowe < 100 mmHg; ostra lub przewlekła niewydolność lewego serca; znaczna niewydolność nerek lub prote-inuria lub niewydolność wątroby; przyjmowanie inhibitora fosfodiestarazy typu 5 lub analogu prostacykliny

Tab. 53. Charakterystyka populacji w badaniu klinicznym riocyguatu II fazy – Ghofrani 2010.

Badanie	Interwencja	Płeć żeńska, n (%)	Wiek, mediana (IQR), lata	BMI, mediana (IQR), kg/m ²	CTEPH		Klasa czynnościowa wg WHO, n (%)					Wynik testu 6-minutowego marszu, mediana (IQR), m	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mediana (IQR), mmHg	Naczyńowy opór płucny, mediana (IQR), dyn*sec/cm ⁵
					nieoperowalny, n (%)	pooperacyjny, n (%)	I	II	III	IV	Brak danych			
Ghofrani 2010	Riocyguat (N=72; pacjenci z CTEPH i PAH)	39 (54)	63,0 (50,0-70,0)	24,8 (23,4-29,3)	41 (56,9)	0 (0)	0 (0)	15 (21)	56 (78)	1 (1)	0 (0)	359,0 (300,0-420,0)	45,5 (38,0-53,0)	727 (513-996)
	Riocyguat (N=41; pacjenci z CTEPH)	18 (44)	63,0 (56,0-70,0)	24,7 (23,3-28,1)	41 (100)	0 (0)	0 (0)	10 (24)	31 (76)	0 (0)	0 (0)	390,0 (330,0-441,0)	44,0 (38,0-51,0)	686 (516-859)

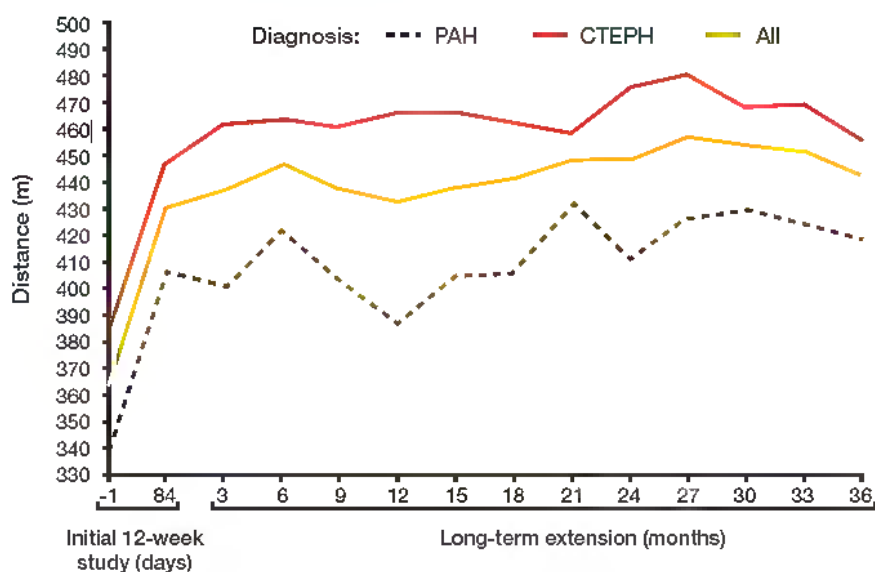
Tab. 54. Skuteczności riocyguatu w populacji pacjentów z CTEPH. Wyniki badania klinicznego II fazy – Ghofrani 2010.

Punkt końcowy	Riocyguat			p względem wartości początkowej
	mediana	(IQR)	N	
Zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu, m.	m. 55	(17,0; 105,0)	41	p<0,01
Zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP), mmHg	m. -4,5	(-7,0; 1,0)	30	p<0,01
Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR), dyn*sec/cm ⁵	m. -200	(-288; -115)	29	p<0,01
Zmiana ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PCWP), mmHg	m. 1,0	(-3; 3)	30	ns
Zmiana wskaźnika sercowego, l/min/m ²	m. 0,44	(0,23; 0,76)	29	p<0,01
Zmiana obwodowego oporu naczyniowego (SVR), dyn*sec/cm ⁵	m. -433	(-733; -68)	28	p<0,01

Tab. 55. Długoterminowa ocena skuteczności riocyguatu: test 6-minutowego marszu. Wyniki fazy przedłużonej badania Ghofrani 2010.

Punkt końcowy	Czas terapii	Riocyguat		
		śr.	SD	N
Zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu, m.	36 miesięcy	66	bd	30

Ryc. 45. Zmiana dystansu przebytego w ciągu 6 minut u pacjentów leczonych riocyguatem (Adempas®) przez okres 36 miesięcy. Wyniki fazy przedłużonej badania Ghofrani 2010.¹⁸



All patients	68	66	60	50	49	41	42	40	43	43	41	41	45	47
CTEPH patients	41	39	35	30	29	24	23	25	26	25	23	25	27	30
PAH patients	27	27	25	20	20	17	19	15	17	18	18	16	18	17

At a particular timepoint, the values shown were calculated from only those patients for whom data were available.

Tab. 56. Bezpieczeństwo riocyguatu w populacji pacjentów z CTEPH i PAH. Wyniki badania klinicznego II fazy – Ghofrani 2010.

Zdarzenie niepożądane	Riocyguat		
	n	N	%
Zdarzenia niepożądane ogółem	65	75	86,7
Poważne zdarzenia niepożądane	11	75	14,7
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	3	75	4,0
Działania niepożądane leku ogółem	42	75	56,0
Niestrawność	18	75	24,0
Ból głowy	12	75	16,0
Niedociśnienie	11	75	14,7
Obrzęki obwodowe	9	75	12,0
Tachykardia	9	75	12,0
Zmęczenie	7	75	9,3
Ból w nadbrzuszu	7	75	9,3
Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	6	75	8,0
Uczucie wirowania (ang. <i>vertigo</i>)	6	75	8,0
Wymioty	6	75	8,0
Zaparcie	5	75	6,7
Biegunka	4	75	5,3
Krwawienie z nosa	4	75	5,3
Zakażenie układu pokarmowego	4	75	5,3
Zapalenie nosogardła	4	75	5,3
Infekcja dróg oddechowych	4	75	5,3
Omdlenie	4	75	5,3

6.3.2 Informacje na temat bezpieczeństwa riocyguatu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA

Riocyguat (Adempas®) należy do nowej klasy farmakologicznej: stymulatorów rozpuszczalnej cyklazy guanylanowej, stąd dane na temat jego bezpieczeństwa są ograniczone. Ogólnie, zdarzenia niepożądane występujące podczas stosowania leku Adempas® związane są z jego mechanizmem działania powodującym rozszerzanie naczyń i obejmują: ból głowy, niedociśnienie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Jednakże niektóre zgłaszane zdarzenia niepożądane wymagają szczególnej uwagi zważywszy na ich częstsze występowanie w porównaniu z grupą placebo: krwiotok, krwotoki płucne czy niewydolność nerek. Zgodnie z informacją na stronie EMA dane o zdarzeniach niepożądanych występujących podczas stosowania riocyguatu (Adempas®) będą zbierane w ramach planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*).¹⁹ Realizacja programu

RMP spoczywa na firmie Bayer, która podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP.

Na stronie FDA odnaleziono informację o objęciu leku Adempas® specjalnym programem monitorującym (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS*).²⁰ Celem programu jest informowanie lekarzy, pacjentów i farmaceutów o teratogennym działaniu leku Adempas® i warunkach bezpiecznego jego stosowania. Aby zminimalizować ryzyko narażenia płodu na działanie leku oraz wystąpienia niekorzystnych skutków działania leku na płód:

- nie można przepisywać leku Adempas® kobietom będącym w ciąży,
- kobieta przyjmująca lek Adempas® nie powinna zajść w ciążę.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa riocyguatu na stronie internetowej URPL.

7 WNIOSKI

Riocyguat jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym. Skuteczność riocyguatu w populacji pacjentów z CTEPH jest poparta wynikami dwóch badań (CHEST-1 i Ghofrani 2010) oraz ich faz przedłużonych. W badaniu CHEST-1 16-tygodniowa terapia riocyguatem skutkowała statystycznie oraz klinicznie istotną poprawą wyniku w teście 6-minutowego marszu w porównaniu z terapią placebo. Ponadto w badaniu CHEST-1 wykazano skuteczność riocyguatu w poprawie parametrów hemodynamicznych, klasy czynnościowej WHO oraz jakości życia u pacjentów z CTEPH. Statystycznie istotnych różnic w poprawie wydolności fizycznej nie wykazano w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach bozentanu i syldenafilu. W badaniu bozentanu wykazano jednakże skuteczność leku w poprawie parametrów hemodynamicznych, natomiast w badaniu syldenafilu wykazano trend w kierunku większej skuteczności leku w poprawie klasy czynnościowej wg WHO.

Riocyguat należy do nowej klasy farmakologicznej: stymulatorów rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej, stąd większość zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania leku spowodowana jest zmniejszeniem napięcia włókien mięśniowych gładkich układu naczyniowego lub układu pokarmowego. W badaniu CHEST-1 wykazano większe ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, niestrawności, bólu głowy, niedociśnienia oraz trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem podczas terapii riocyguatem w porównaniu z przyjmowaniem placebo. W badaniu bozentanu wykazano trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz większe ryzyko 3-krotnego przekroczenia górnej granicy normy aktywności AST lub ALT podczas stosowania leku w porównaniu ze stosowaniem placebo.

8 ANEKS

8.1 Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa riociguatu

Tab. 57. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa riociguatu w CTEPH przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 13.05.2014 r.

1.	chronic thromboembolic pulmonary hypertension	1118
2.	CTEPH	437
3.	thromboembolic pulmonary hypertension [tw]	979
4.	#1 OR #2 OR #3	1190
5.	"Riociguat" [Supplementary Concept]	36
6.	BAY-63-2521	68
7.	BAY 63-2521	68
8.	adempas	63
9.	#5 OR #6 OR #7 OR #8	68
10.	#4 AND #9	17

Tab. 58. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa riociguatu w PAH przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 13.05.2014 r.

1.	"Riociguat" [Supplementary Concept]	36
2.	BAY-63-2521	68
3.	BAY 63-2521	68
4.	adempas	63
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	68
6.	randomized controlled trial [pt]	364963
7.	controlled clinical trial [pt]	87298
8.	randomized [tiab]	314842
9.	placebo [tiab]	157161
10.	drug therapy [sh]	1668027
11.	randomly [tiab]	213793
12.	trial [tiab]	359338
13.	groups [tiab]	1379980
14.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3358737
15.	#5 AND #14	51
16.	"Hypertension, Pulmonary"[Mesh]	25092
17.	pulmonary hypertension [tw]	34038

18.	pulmonary arterial hypertension [tw]	6269
19.	#16 OR #17 OR #18	35619
20.	#15 AND #19	47

Tab. 59. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w CTEPH przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 13.05.2014 r.

1.	'Riocyguat'/exp	261
2.	adempas:ab,ti	3
3.	Riocyguat:ab,ti	111
4.	'bay-63-2521':ab,ti	25
5.	'bay 63-2521':ab,ti	25
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	261
7.	'chronic thromboembolic pulmonary hypertension'/exp	1616
8.	'chronic thromboembolic pulmonary hypertension':ab,ti	1327
9.	'thromboembolic pulmonary hypertension':ab,ti	1439
10.	'chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension':ab,ti	31
11.	'thrombo-embolic pulmonary hypertension':ab,ti	44
12.	cteph:ab,ti	834
13.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1792
14.	#6 AND #13	80
15.	#14 AND [embase]/lim	80

Tab. 60. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa riocyguatu w PAH przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 13.05.2014 r.

1.	'randomized controlled trial'/syn	404599
2.	'controlled clinical trial'/syn	465247
3.	randomized:ab,ti	408818
4.	placebo:ab,ti	199878
5.	randomly:ab,ti	261583
6.	trial:ab,ti	468406
7.	groups:ab,ti	1727727
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	2569919
9.	'pulmonary hypertension'/exp	62734
10.	'pulmonary hypertension':ab,ti	33799
11.	'pulmonary arterial hypertension':ab,ti	9452
12.	#9 OR #10 OR #11	63209
13.	'Riocyguat'/exp	261
14.	adempas:ab,ti	3

15.	Riocyguat:ab,ti	111
16.	'bay-63-2521':ab,ti	25
17.	'bay 63-2521':ab,ti	25
18.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	261
19.	#8 AND #12 AND #18	92
20.	#19 AND [embase]/lim	91

Tab. 61. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w CTEPH przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 13.05.2014 r.

1.	Riocyguat:ti,ab,kw	21
2.	adempas:ti,ab,kw	0
3.	bay-63-2521:ti,ab,kw	6
4.	bay 63-2521:ti,ab,kw	6
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	22
6.	chronic thromboembolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw	61
7.	thromboembolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw	64
8.	chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw	3
9.	thrombo-embolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw	3
10.	CTEPH:ti,ab,kw	18
11.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	66
12.	#5 AND #11	5

Tab. 62. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa riocyguatu w PAH przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 13.05.2014 r.

1.	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	562
2.	(pulmonary hypertension):ti,ab,kw	1607
3.	(pulmonary arterial hypertension):ti,ab,kw	760
4.	#1 OR #2 OR #3	1614
5.	Riocyguat:ti,ab,kw	21
6.	adempas:ti,ab,kw	0
7.	bay-63-2521:ti,ab,kw	6
8.	bay 63-2521:ti,ab,kw	6
9.	#5 OR #6 OR #7 OR #8	22
10.	#4 AND #9	20

8.2 Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bozentanu

Tab. 63. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bozentanu w CTEPH przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 13.05.2014 r.

1.	chronic thromboembolic pulmonary hypertension	1118
2.	CTEPH	437
3.	thromboembolic pulmonary hypertension [tw]	979
4.	#1 OR #2 OR #3	1190
5.	"bosentan" [Supplementary Concept]	1366
6.	bosentan	2035
7.	tracleer	2036
8.	#5 OR #6 OR #7	2036
9.	#4 AND #8	51

Tab. 64. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bozentanu w CTEPH przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 13.05.2014 r.

1.	'bosentan'/exp	5959
2.	tracleer:ab,ti	51
3.	bosentan:ab,ti	2512
4.	#1 OR #2 OR #3	5959
5.	'chronic thromboembolic pulmonary hypertension'/exp	1616
6.	'chronic thromboembolic pulmonary hypertension':ab,ti	1327
7.	'thromboembolic pulmonary hypertension':ab,ti	1439
8.	'chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension':ab,ti	31
9.	'thrombo-embolic pulmonary hypertension':ab,ti	44
10.	cteph:ab,ti	834
11.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1792
12.	#4 AND #11	194
13.	#12 AND [embase]/lim	190

Tab. 65. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bozentanu w CTEPH przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 13.05.2014 r.

1.	chronic thromboembolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw	61
2.	thromboembolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw	64
3.	chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw	3
4.	thrombo-embolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw	3
5.	CTEPH:ti,ab,kw	18
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	66

7.	bosentan:ti,ab,kw	194
8.	tracleer:ti,ab,kw	2
9.	#7 OR #8	18294
10.	#6 AND #9	11

8.3 Strategie wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sildenafilu

Tab. 66. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sildenafilu w CTEPH przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 13.05.2014 r.

1.	chronic thromboembolic pulmonary hypertension	1118
2.	CTEPH	437
3.	thromboembolic pulmonary hypertension [tw]	979
4.	#1 OR #2 OR #3	1190
5.	"sildenafil" [Supplementary Concept]	4100
6.	sildenafil	5565
7.	revatio	5567
8.	#5 OR #6 OR #7	5567
9.	#4 AND #8	41

Tab. 67. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sildenafilu w CTEPH przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 13.05.2014 r.

1.	'sildenafil'/exp	15462
2.	sildenafil:ab,ti	6603
3.	revatio:ab,ti	46
4.	#1 OR #2 OR #3	15465
5.	'chronic thromboembolic pulmonary hypertension'/exp	1616
6.	'chronic thromboembolic pulmonary hypertension':ab,ti	1327
7.	'thromboembolic pulmonary hypertension':ab,ti	1439
8.	'chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension':ab,ti	31
9.	'thrombo-embolic pulmonary hypertension':ab,ti	44
10.	cteph:ab,ti	834
11.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1792
12.	#4 AND #11	187
13.	#12 AND [embase]/lim	183

Tab. 68. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sildenafilu w CTEPH przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 13.05.2014 r.

1.	chronic thromboembolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw	61
2.	thromboembolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw	64
3.	chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw	3
4.	thrombo-embolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw	3
5.	CTEPH:ti,ab,kw	18
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	66
7.	sildenafil:ti,ab,kw	840
8.	revatio:ti,ab,kw	7
9.	#7 OR #8	840
10.	#6 AND #9	9

8.4 Lista badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej

Kod badania	Przypis piśmienniczy
Badania riociguatu	
Ghofrani 2013 (CHEST-1)	Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>N Engl J Med</i> 2013;369:319-329.
Ghofrani, Galiè 2013 (PATENT-1)	Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. <i>N Engl J Med</i> 2013;369:330-340.
Simonneau 2013 (CHEST-2)	<i>Wyniki fazy przedłużonej badania Ghofrani 2013 (CHEST-1):</i> Simonneau G, D'Armini A, Ghofrani H et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): 1-year results from the CHEST-2 long-term extension study. <i>Chest</i> 2013;144.
Rubin, Galie 2013 (PATENT-2)	<i>Wyniki fazy przedłużonej badania Ghofrani, Galiè 2013 (PATENT-1):</i> Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert MJC, Jing ZC. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): A phase III long-term extension study (PATENT-2). <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2013;187:A3531.
Badania bozentanu	
Jais 2008 (BENEFiT)	Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a Randomized, Placebo-Controlled Trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2008;52:2127-2134.
BENEFiT OL	<i>Wyniki fazy przedłużonej badania BENEFiT:</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00319111?term=bosentan&rank=1&cond=pulmonary+Hypertension&rank=1
Bresser 2011	Bresser, P.J.C., Vis, J.C., Berger, R.M., Vliegen, H.W., Vonk, M.C., Snijder, R., Mulder, B.J.M.. (2011). Predictors of long-term survival in pulmonary hypertension treated with bosentan. <i>The Journal of Heart and Lung Transplantation</i> . doi:10.1016/j.healun.2011.01.709

Kod badania	Przypis piśmienniczy
Duffels 2009	Duffels MGJ, van der Plas MN, Surie S, Winter MM, Bouma BJ, Groenink M. Bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: A comparison between congenital heart disease and chronic pulmonary thromboembolism. <i>Neth Heart J</i> 2009;17:334-8.
Hirashiki 2014	Hirashiki A, Adachi S, Nakano Y et al. Cardiopulmonary exercise testing to evaluate the exercise capacity of patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: An endothelin receptor antagonist improves the peak PETCO. <i>Life Sci</i> 2014
Kahler 2009	Kahler CM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension as a cause of dyspnoea in an older patient with a complex history. <i>Eur Respir Rev</i> 2009; 18: 113, 170-173.
Seyfarth 2007	Seyfarth HJ, Hammerschmidt S, Pankau H, Winkler J, Wirtz H. Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>Respiration</i> 2007;74:287-292.
Badania sildenafilu	
Suntharalingam 2008	Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>Chest</i> 2008;134:229-236.
Chapman 2009	Chapman TH1, Wilde M, Sheth A, Madden BP. Sildenafil therapy in secondary pulmonary hypertension: Is there BENEFIT in prolonged use? <i>Vascul Pharmacol.</i> 2009 Aug-Sep;51(2-3):90-5.
Ghofrani 2003	Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2003;167:1139-1141.

8.5 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne riocyguatu	
Ghofrani 2010 ¹⁶ – badanie opisane w dyskusji	Do badania włączano m.in. pacjentów z CTEPH, którzy nie wyrazili zgodny na przeprowadzenie PEA (operowalne CTEPH). Zgodnie z kryteriami włączenia, do analizy klinicznej kwalifikowano badania przeprowadzone w populacji pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym.
Ghofrani 2012a ¹⁷ – wyniki fazy przedłużonej badania Ghofrani 2010 opisane w dyskusji	Wyniki fazy przedłużonej badania Ghofrani 2010 niekwalifikujące go się do analizy klinicznej, opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Ghofrani 2012b ¹⁸ – wyniki fazy przedłużonej badania Ghofrani 2010 opisane w dyskusji	Wyniki fazy przedłużonej badania Ghofrani 2010 niekwalifikujące go się do analizy klinicznej, opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Ghofrani 2009 ²¹	Publikacja wyników z badania Ghofrani 2010 w postaci abstraktu konferencyjnego.
Ghofrani, Hoepfer 2010 ²²	Publikacja wyników z badania Ghofrani 2010 w postaci abstraktu konferencyjnego.
Ghofrani, Hoepfer, Halank 2010 ²³	Wstępne wyniki z fazy przedłużonej badania Ghofrani 2010 opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.

Kod badania	Przyczyna odrzucenia
Humbert 2013 ²⁴	Analiza podgrup pacjentów z badania PATENT-1, wyszczególnionych na podstawie wcześniejszego leczenia bądź nieleczenia opublikowana w postaci abstraktu konferencyjnego.
Jansa 2013 ²⁵	Analiza podgrup pacjentów z badania CHEST-1, wyszczególnionych na podstawie typu CTEPH opublikowana w postaci abstraktu konferencyjnego.
Rubin 2013 ²⁶	Wyniki fazy przedłużonej badania PATENT-2. Szersze wyniki z badania PATENT-2 przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym Rubin, Galie 2013 zakwalifikowanym do niniejszej analizy klinicznej.
Grimminger 2009 ²⁷	Okres obserwacji w badaniu poniżej 4 tygodni.
Galie 2013 (PATENT PLUS) ²⁸	W badaniu riocyguat stosowano w skojarzeniu z syldenafilem. Zgodnie z ChPL Adempas® jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE-5 takimi jak syldenafil jest przeciwwskazane.
Ghofrani, Grimminger 2012 ²⁹	Wyniki z badania CHEST-1 opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Ghofrani, Galie 2012 ³⁰	Wyniki z badania PATENT-1 opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Ghofrani, Grimminger 2013 ³¹	Wyniki z badania CHEST-1 opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Wang 2014 ³²	Analiza podgrup pacjentów z badania CHEST-1 i CHEST-2, wyszczególnionych na podstawie klasy czynnościowej I/II i III/IV opublikowana w postaci abstraktu konferencyjnego.
Badania pierwotne bozentanu	
Bonderman 2005 ³³	Odsetek pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi sklasyfikowanymi jako IV klasa czynnościowa NYHA wynosił 31%. Nieadekwatna populacja.
Duffels, Hardziyenka 2009 ³⁴	Analiza podgrup pacjentów z badania Duffels 2009, wyszczególnionych na podstawie odpowiedzi lub jej braku na leczenie bozentanem.
Fischler 2008 ³⁵	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z CTEPH leczonych bozentanem.
George 2004 ³⁶	Badanie opisowe opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Giusca 2013 ³⁷	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z CTEPH leczonych bozentanem.
Hernandez 2010 ³⁸	Badanie opisowe opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego; brak oddzielnych wyników dla pacjentów z CTEPH leczonych bozentanem.
Hirashiki 2013 ³⁹	Wyniki z badania Hirashiki 2014 opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Hoeper 2005 ⁴⁰	Odsetek pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi sklasyfikowanymi jako IV klasa czynnościowa NYHA wynosił 11%. Nieadekwatna populacja.
Hughes 2005 ⁴¹	Wyniki z badania Hughes 2006 opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.

Kod badania	Przyczyna odrzucenia
Hughes 2006 ⁴²	Odsetek pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi sklasyfikowanymi jako IV klasa czynnościowa NYHA wynosił 11%. Nieadekwatna populacja.
Ittrow 2012 ⁴³	Wyniki badania opisowego opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Jensen 2009 ⁴⁴	Pacjenci skierowani na PEA (operowalny CTEPH). Nieadekwatna populacja.
Kourouklis 2006 ⁴⁵	Pacjent z zaburzeniami czynnościowymi sklasyfikowanymi jako IV klasa czynnościowa wg NYHA. Nieadekwatna populacja.
Lang 2007 ⁴⁶	Wyniki badania BENEFIT opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Mulchey 2009 ⁴⁷	Opis pacjentki z CTEPH leczonej bozentanem, która nie wyraziła zgody na przeprowadzenie operacji.
Murphy 2013 ⁴⁸	Opis przypadku pacjenta skierowanego na PEA, leczonego bozentanem, opublikowany w postaci abstraktu konferencyjnego.
Nishikawa 2013 ⁴⁹	Wyniki badania Nishikawa-Takahashi 2014 opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Nishikawa-Takahashi 2014 ⁵⁰	Odsetek pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi sklasyfikowanymi jako IV klasa czynnościowa NYHA wynosił 14%.
Nishimura 2013 ⁵¹	Do badania włączano min. pacjentów, którzy nie wyrazili zgody na przeprowadzenie operacji.
Oliveira 2007 ⁵²	Publikacja w języku portugalskim.
Palazzini 2010 ⁵³	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z CTEPH.
Pepke-Zaba 2007 ⁵⁴	Wyniki badania BENEFIT opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Post 2009 ⁵⁵	Odsetek pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi sklasyfikowanymi jako IV klasa czynnościowa NYHA wynosił 17%. Nieadekwatna populacja.
Ree sink 2010 ⁵⁶	Celem badania jest zastosowanie bozentanu u pacjentów z CTEPH czekających na PEA. Nieadekwatna populacja.
Scholzel 2012 ⁵⁷	Brak oddzielnych danych dla pacjentów leczonych bozentanem jako jedynym lekiem typowym dla PAH.
Segovia 2007 ⁵⁸	Publikacja w języku hiszpańskim
Seyfarth 2010 ⁵⁹	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z CTEPH leczonych bozentanem.
Sharma 2005 ⁶⁰	Pacjent nr 3 i nr 5 z zaburzeniami czynnościowymi w CTEPH sklasyfikowanymi jako IV klasa czynnościowa NYHA.
Suntharalingam 2006 ⁶¹	Brak informacji o typie CTEPH. Opis w badaniu wskazuje, na to, że kwalifikowano również pacjentów skierowanych na PEA.
Surie 2013 ⁶²	Badanie dotyczyło zastosowania bozentanu w populacji pacjentów z operowalnym CTEPH czekających na PEA.
Ulrich 2007 ⁶³	Odsetek pacjentów z zaburzeniami sklasyfikowanymi jako IV klasa czynnościowa NYHA wynosił 47%. Nieadekwatna populacja.

Kod badania	Przyczyna odrzucenia
Vassallo 2009 ⁶⁴	Odsetek pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi sklasyfikowanymi jako IV klasa czynnościowa NYHA wynosił 12%. Nieadekwatna populacja.
Vis 2009 ⁶⁵	Wyniki badania opisowego opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Wieteska 2010 ⁶⁶	Wyniki badania opisowego opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Wieteska, Biederman 2010 ⁶⁷	Wyniki badania opisowego opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Badania pierwotne syldenafilem	
Amano 2013 ⁶⁸	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z CTEPH.
Cotrim 2007 ⁶⁹	Opis pacjentki leczonej syldenafilem a następnie skierowanej na PEA.
Fischler 2008 ³⁵	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z CTEPH leczonych syldenafilem.
Ghofrani 2002 ⁷⁰	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z CTEPH leczonych syldenafilem.
Giusca 2013 ³⁷	Brak oddzielnych danych dla pacjentów z CTEPH leczonych syldenafilem.
Ittrow 2012 ⁴³	Wyniki badania opisowego opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Lakshmi 2013 ⁷¹	Opis pacjenta z zakrzepem w proksymalnej części tętnicy płucnej. Z dużym prawdopodobieństwem pacjent mógł klasyfikować się do PEA.
Leci 2009 ⁷²	Wyniki badania opisowego opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Nishimura 2013 ⁵¹	Do badania włączano m.in. pacjentów, którzy nie wyrazili zgody na przeprowadzenie operacji.
Oliveira 2007 ⁵²	Publikacja w języku portugalskim.
Otero Gonzalez 2007 ⁷³	Brak oddzielnych danych dla pacjentów z CTEPH leczonych syldenafilem.
Palazzini 2010 ⁵³	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z CTEPH.
Reichenberger 2007 ⁷⁴	Odsetek pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi sklasyfikowanymi jako IV klasa czynnościowa NYHA wynosił 19%. Nieadekwatna populacja.
Rossi 2008 ⁷⁵	Odsetek pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi sklasyfikowanymi jako IV klasa czynnościowa NYHA wynosił 11%. Nieadekwatna populacja.
Salem 2014 ⁷⁶	Brak informacji o typie CTEPH. Z opisu w badaniu nie wynika informacja o braku możliwości przeprowadzenia PEA.
Scholzel 2012 ⁵⁷	Brak oddzielnych danych dla pacjentów leczonych syldenafilem jako jedynym lekiem typowym dla PAH
Sekine 2014 ⁷⁷	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z CTEPH leczonych syldenafilem, jako jedynym lekiem typowym dla PAH.

Kod badania	Przyczyna odrzucenia
Seyfarth 2010 ⁵⁹	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z CTEPH leczonych syldenafilem.
Sheth 2005 ⁷⁸	Pacjenci z zaburzeniami czynnościowymi sklasyfikowanymi jako IV klasa czynnościowa NYHA. Nieadekwatna populacja.
Suntharalingam 2007 ⁷⁹	Okres obserwacji w badaniu poniżej 4 tygodni.
Tosher 2008 ⁸⁰	Wyniki badania opisowego opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Toshner 2010 ⁸¹	Dodatkowa analiza do badania Suntharalingam 2008 przedstawiająca korelację między RAC (ang. <i>relative area change</i>) ocenioną w badaniu MRI a punktami końcowymi.
Vachieri 2011 ⁸²	Wyniki badania opisowego opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Wieteska 2010 ⁶⁶	Wyniki badania opisowego opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Wieteska, Biederman 2010 ⁶⁷	Wyniki badania opisowego opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
Zaca 2011 ⁸³	Opis pacjenta z zaburzeniami czynnościowymi sklasyfikowanymi jako IV klasa czynnościowa NYHA.

8.6 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Uwagi

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad						

Badanie	Metodyka badania	Opis pacjenta	Interwencja	Czas terapii	Wyniki	Udział sponsora

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Populacja	Liczba osób w populacji (N)	Interwencja, dawka (zakres)	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia	Metoda badania	Typ analizy	Udział sponsora

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Interwencja	Płeć żeńska, n (%)	Wiek, średnia±SD lub mediana (IQR), lata	BMI, średnia±SD lub mediana (IQR), kg/m ²	CTEPH		Klasa czynnościowa wg NYHA/WHO, n (%)					Wynik testu 6-minutowego marszu, średnia±SD lub mediana (IQR), m	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, średnia±SD lub mediana (IQR), mmHg	Naczyniowy opór płucny, średnia±SD lub mediana (IQR), dyn ⁶ sec/cm ⁵	
					nieoperowalny, n (%)	pooperacyjny, n (%)	I	II	III	IV	Brak danych				

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Riocyguat (Adempas®) w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym. Analiza kliniczna.

Badanie	Punkt końcowy kategoriyczny	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

Punkt końcowy	Interwencja 1	śr.	SD	N	Interwencja 2	śr.	SD	N	p	MD (95%CI)

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

8.7 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

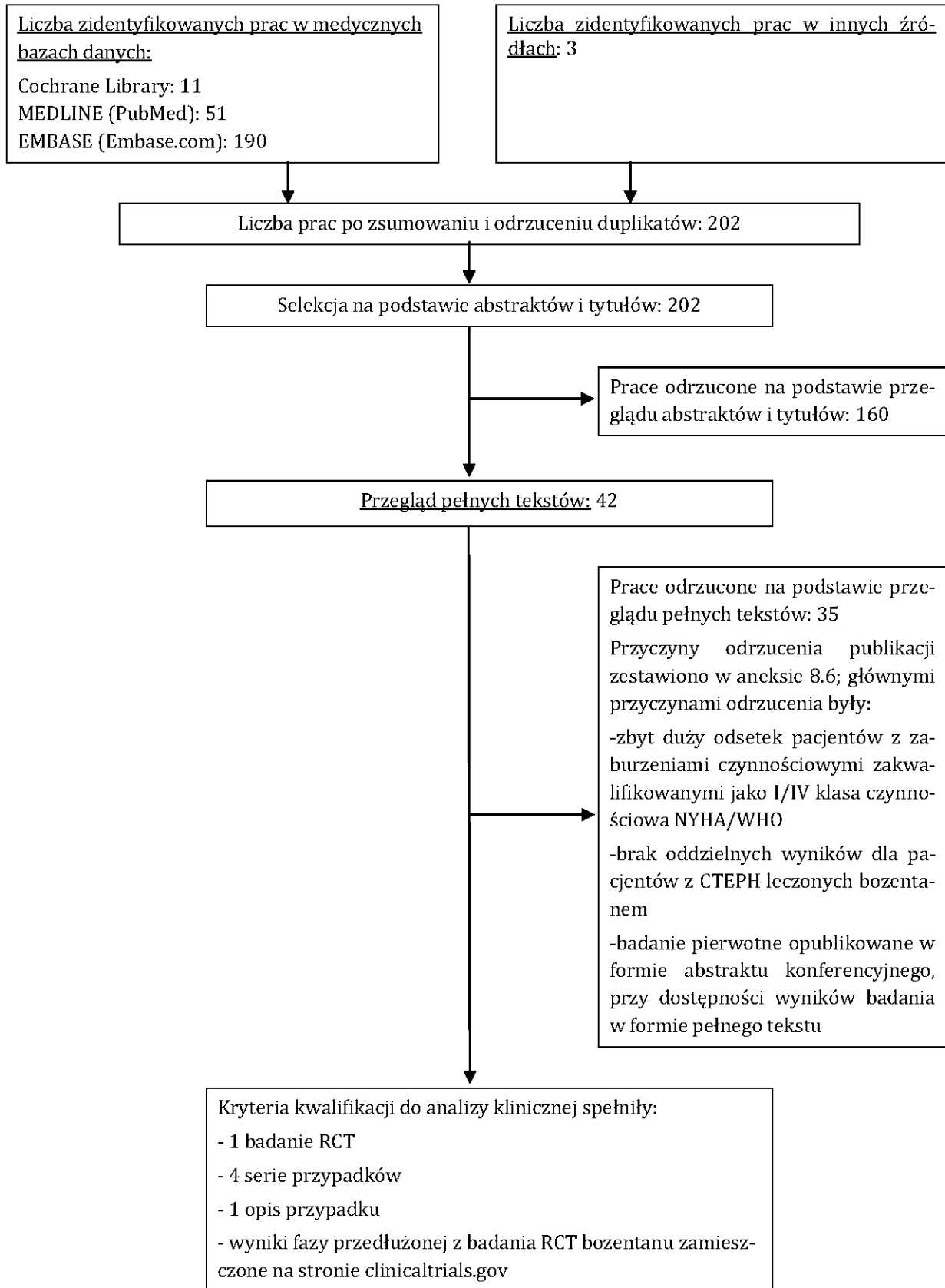
- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

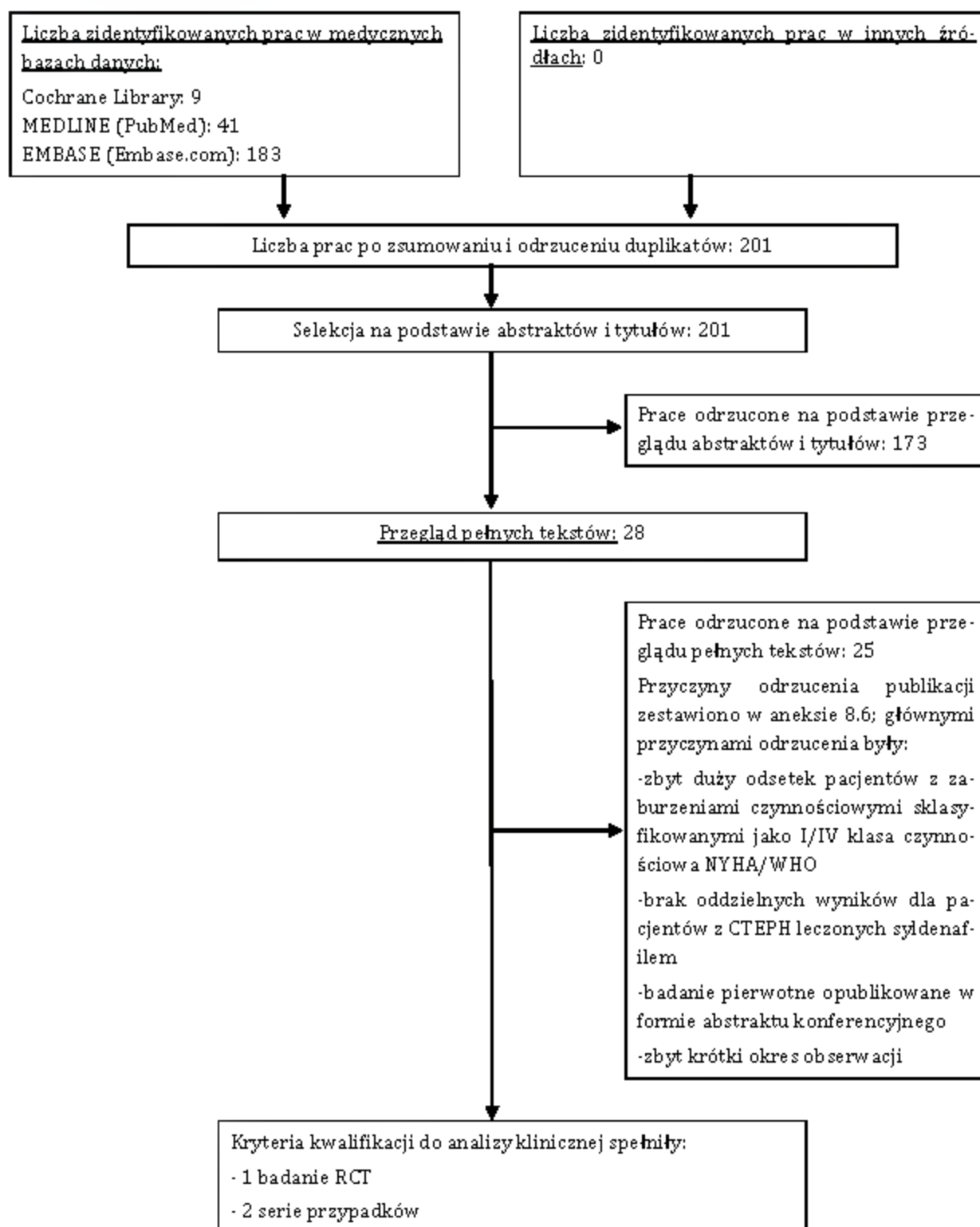
- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie Jadad 1996.²

8.8 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych bozentanu w CTEPH (diagram PRISMA⁵).



8.9 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych syldenafilem w CTEPH (diagram PRISMA⁵).



8.10 Charakterystyka badań pierwotnych bozentanu

8.10.1 Metodologia i wiarygodność randomizowanego badania klinicznego

Do analizy klinicznej włączono jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne bozentanu kontrolowane placebo Jais 2008 (BENEFiT), przeprowadzone w populacji pacjentów z CTEPH (Tab. 69). Faza randomizowana badania trwała 16 tygodni, następnie badanie przedłużono o ok. 3,3 roku (faza otwarta, BENEFiT OL).

W badaniu BENEFiT wzięło udział 157 pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwiałym/nawrotowym CTEPH po PEA. Dawka bozentanu wynosiła 62,5-125 mg 2 x dziennie.

Pacjentów do ramion badania przydzielono w stosunku 1:1 (Tab. 70). Randomizacja skutkowałą utworzeniem dwóch grup różniących się odsetkiem kobiet. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Ocena w skali Jadad wyniosła 3, co wynika z braku opisu metody randomizacji i zaślepienia. Fazy randomizowanej nie ukończyło 5,1% pacjentów.

Do fazy przedłużonej badania (badanie BENEFiT OL) włączano pacjentów, którzy otrzymali przydzieloną terapię w fazie randomizowanej. Ponadto autorzy badania BENEFiT OL w analizie uwzględnili także 3 pacjentów z grupy bozentanu, którzy przerwali leczenie w trakcie badania BENEFiT.

Tab. 69. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego bozentanu zakwalifikowanego do analizy klinicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Jais 2008 (BENEFIT) ^{34,35}	26 ośrodków, 13 państw	157	faza randomizowana 16 tygodni; faza przedłużona trwająca ok. 3,3 roku	Pacjenci z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA (>6 miesięcy po PEA)	Bozentan 62,5-125 mg 2 x dziennie (N=77)* *pacjenci mogli otrzymywać leki z grupy blokerów kanału wapniowego jeśli leczenie rozpoczęto co najmniej 1 miesiąc przed randomizacją	Placebo (N=80)	8 (5,1) (3,9% w grupie bozentanu i 6,3% w grupie placebo)	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe

Tab. 70. Ocena jakości randomizowanego badania klinicznego bozentanu zakwalifikowanego do analizy klinicznej: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
Jais 2008 (BENEFIT)	randomizacja przeprowadzona w stosunku 1:1	1	1	1	3	grupy różniły się znamienne odsetkiem kobiet	IIA	superiority	ITT/ACA	Actelion Pharmaceuticals

8.10.2 Metodologia i wiarygodność badań stanowiących dodatkowe źródło danych

Do analizy klinicznej włączono 4 badania opisowe bozentanu (serie przypadków), które stanowią źródło dodatkowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie leku (Tab. 71). Wśród zakwalifikowanych badań 3 stanowią badania retrospektywne a jedno prospektywne.

W dwóch badaniach (Bresser 2011, Hirashiki 2014) populację stanowili pacjenci z nieoperowalnych CTEPH, a w pozostałych dwóch również pacjenci z przetrwałym/nawrotnym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (Duffels 2009, Seyfarth 2007). Okres obserwacji w badaniach wynosił od 6 miesięcy (Hirashiki 2014) do 6 lat (Bresser 2011). Dawka bozentanu wynosiła 62,5-125 mg 2 x dziennie. W jednym badaniu nie podano dawki leku (Bresser 2011).

Ponadto do analizy klinicznej włączono opis przypadku pacjenta z przetrwałym CTEPH po PEA leczonego bozentanem (Kahler 2009; Tab. 72)

Tab. 71. Charakterystyka i ocena jakości badań obserwacyjnych bozentanu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Populacja	Liczba osób w populacji (N)	Interwencja, dawka	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia	Metoda badania	Typ analizy	Udział sponsora
Bresser 2011 ⁹⁶	34 ośrodki, Holandia	Pacjenci z nieoperowalnym CTEPH	175 (łącznie w badaniu wzięto udział 769 pacjentów z PAH i CTEPH)	Bozentan	6 lat	73 (42) pacjentów z CTEPH	nie dotyczy	seria przypadków - badanie pre-test/posttest na podstawie danych z rejestru, retrospektywne	analiza w grupie wtęczonej do badania	Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V
Duffels 2009 ⁹⁷	bd, Holandia	Pacjenci z nieoperowalnym CTEPH oraz nawrotnym CTEPH po leczeniu chirurgicznym	16 (łącznie w badaniu wzięto udział 34 pacjentów z CTEPH i PAH-CHD)	Bozentan 62,5-125 mg 2 x dziennie	mediana 1,9 roku; zakres 1,3-4 lata	0 (0)	nie dotyczy	seria przypadków - badanie pre-test/posttest, retrospektywne	analiza w grupie wtęczonej do badania	bd
Hirashiki 2014 ⁹⁸	1 ośrodek, Japonia	Pacjenci z nieoperowalnym CTEPH	12 (łącznie w badaniu wzięto udział 29 pacjentów z PAH i CTEPH)	Bozentan 62,5-125 mg 2 x dziennie* *pacjenci mogli przyjmować leki moczopędne (25%), leki z grupy antagonistów wapnia (17%) i statyny (8%)	6 miesięcy	0 (0)	nie dotyczy	seria przypadków - badanie pre-test/posttest, retrospektywne	analiza w grupie wtęczonej do badania	Dotacja w ramach wsparcia badań naukowych w Japonii [24591046] od Ministra Edukacji, Nauki, Sportu i Kultury Japonii

Riocyguat (Adempas®) w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym. Analiza kliniczna.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja, dawka	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia	Metoda badania	Typ analizy	Udział sponsora
Seyfarth 2007 ⁸⁹	1 ośrodek, Niemcy	Pacjenci z nieoperowalnym CTEPH oraz przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym	12	Bozentan 62,5-125 mg 2 x dziennie	2 lata	0 (0)	nie dotyczy	seria przypadków – badanie pre-test/posttest, prospektywne	analiza w grupie włączonej do badania	bd

*nie można wykluczyć, że pacjenci z badania Duffels 2009 są włączeni również do analizy przeżycia w badaniu Bresser 2011

Tab. 72. Charakterystyka i wyniki z badania opisowego bozenatnu zakwalifikowanego do analizy klinicznej.

Badanie	Metodyka badania	Opis pacjenta	Interwencja	Czas terapii	Wyniki	Udział sponsora
Kahler 2009 ⁹⁰	opis przypadku	mężczyzna, wiek 68 lat, przetrwałe CTEPH po PEA; CTEPH potwierdzone cewnikowaniem prawego serca; średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynosiło 44 mmHg; naczyniowy opór płucny wynosił 514 dyn*sec/cm ⁵ ; II klasa czynnościowa wg WHO	Bozentan 62,6-125 mg 2 x dziennie	bd*	zmiana wyniku w 6-minutowym teście chodu względem wartości osiągniętej po PEA wyniosła 38 m	Actelion Pharmaceuticals Ltd

* badanie zostało zakwalifikowane do analizy klinicznej, pomimo braku informacji o czasie trwania terapii

8.10.3 Opis populacji

Kryteria włączenia i wyłączenia w badaniach bozentanu zakwalifikowanych do analizy klinicznej zestawiono w Tab. 73.

Tab. 73. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach bozentanu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Jais 2008 (BENEFIT)	wiek od 18 do 80 lat; diagnoza CTEPH potwierdzona badaniem wentylacji/perfuzji płuc i angiografią płucną; diagnoza nieoperowalnego CTEPH z powodu peryferyjnego umiejscowienia zakrzepów (wykazane w angiografii płuc) lub przetrwałe/nawrotowe nadciśnienie płucne po PEA niemożliwe do leczenia chirurgicznego, bez oznak nawrotu choroby zakrzepowo-zatorowej; II/III/IV klasa czynnościowa wg WHO; wynik w 6-minutowym teście marszu <450 m; średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg; ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej <15 mmHg; naczyniowy opór płucny podczas odpoczynku ≥ 300 dyn*sec/cm ⁵ ; przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w efektywnych dawkach na 3 miesiące przed randomizacją;	inne typy PH; obturacyjne choroby płuc; restrykcyjne choroby płuc (całkowita pojemność płuc <60% przewidywanej wartości); pacjenci, którzy przeszli PEA lub u których wystąpiła objawowa zatorowość płucna w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; przyjmowanie ksymelagatranu, sirolimusu, flukonazolu, gliburydu inhibitorów kalcyneuryny i wszelkich leków typowych w PAH
Bresser 2011	diagnoza nieoperowalnego CTEPH na podstawie przyjętego przed holenderskich ekspertów algorytmu; klasa III i IV wg NYHA* *brak danych o odsetku pacjentów z IV klasą NYHA, jednak w łącznej grupie tylko 3% pacjentów miało IV klasę czynnościową na początku badania	bd
Duffels 2009	dorośli z PAH związanym z wrodzoną wadą serca lub z CTEPH leczeni bozentanem przez co najmniej rok; diagnoza CTEPH przeprowadzona na podstawie angiografii płucnej i cewnikowania prawego serca (średnie ciśnienie w tętnicy płucnej >25 mmHg)	zespół Downa; zatory w drodze odpływu prawej komory, zastawce tętnicy płucnej oraz tętnicach płucnych; przyjmowanie prostacyklin, glibenklamidu i cyklosporynu;
Hirashiki 2014	wiek od 16 do 80 roku życia; kliniczna diagnoza PAH lub nieoperacyjnego CTEPH na podstawie kryteriów Dana Point; II/III/IV klasa czynnościowa wg WHO; u wszystkich pacjentów z CTEPH przeprowadzono badanie wentylacji/perfuzji płuc, spiralną tomografię komputerową klatki piersiowej i angiografię płucną; nieoperowalne CTEPH stwierdzone w przypadku 1) peryferyjnego umiejscowienia zakrzepu, 2) oceny hemodynamicznej wykazującej nadciśnienie płucne przedwłośniczkowe (PCWP <15 mmHg, mPAP >25 mmHg)	2, 3 i 5 grupa PAH wg klasyfikacji Dana Point; stężenie kreatyniny >2,0 mg/dl; w wywiadzie ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc lub restrykcyjna choroba płuc (całkowita pojemność płuc <70% przewidywanej wartości); niezdolność do chodzenia bez pomocy innej osoby; wcześniejsze przyjmowanie innych leków typowych dla PAH t.j.: leki z grupy antagonistów receptora endoteliny, inhibitory fosfodiesterazy typu 5, dożylni epoprostenol);

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Seyfarth 2007	pacjenci z nieoperowalnym CTEPH lub przewlekłym/nawrotowym CTEPH po PEA (każdy pacjent został poddany analizie pod kątem kryteriów kwalifikacji do PEA); przewlekła zatorowość płucna potwierdzona wynikiem tomografii komputerowej i/lub badaniem wentylacji/perfuzji płuc; postępujące nadciśnienie płucne pomimo leczenia wspomagającego (tlen, leki moczopędne, leki przeciwzakrzepowe z fenprokumonem); progresja choroby definiowana jako 1) obniżenie wyniku w teście 6MWD o co najmniej 20% w odniesieniu do najlepszej wartości uzyskanej przez każdego pacjenta, 2) obniżenie wskaźnika sercowego o co najmniej 20% podczas 3-miesięcznego okresu obserwacji	bd

W randomizowanym badaniu BENEFiT średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 63 lata. Większość populacji badania stanowili pacjenci z nieoperowalnym CTEPH (72%). U większości pacjentów zaburzenia czynnościowe kwalifikowano jako II lub III klasa czynnościowa wg WHO (odpowiednio 28% i 68%). Odsetek pacjentów z I bądź IV klasą czynnościową wg WHO wynosił 3%.

W 2 z 4 serii przypadków bozentanu (Bresser 2011, Duffels 2009) nie podano rozkładu klas czynnościowych w populacji badania. Natomiast w pozostałych dwóch badaniach pacjenci z III klasą czynnościową wg WHO stanowili większość (Hirashiki 2014) lub całość (Seyfarth 2007) populacji badania.

Zarówno w publikacji z badania BENEFiT oraz w publikacjach z badań bozentanu o niższej wiarygodności nie podano informacji o odsetkach poszczególnych ras i grup etnicznych w populacji badania.

Szerszą charakterystykę badań bozentanu przedstawiono w Tab. 74.

Tab. 74. Charakterystyka populacji w badaniach bozentanu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Interwencja	Płeć żeńska, n (%)	Wiek, średnia±SD lub mediana (IQR), lata	BMI, średnia±SD lub mediana (IQR), kg/m ²	CTEPH		Klasa czynnościowa wg NYHA/WHO, n (%)					Wynik testu 6-minutowego marszu, średnia±SD, m	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, średnia±SD, mmHg	Naczyniowy opór płucny, średnia±SD, dyn ⁶ sec/cm ⁵
					nieoperowalny, n (%)	pooperacyjny, n (%)	I	II	III	IV	Brak danych			
Jais 2008 (BENEFIT)	Bozentan (N=77)	55 (71)	63,0±12,9	bd	55 (71)	22 (29)	0 (0)	22 (29)	51 (66)	3 (4)	1 (1)	340,0±85	44,2±10	778±323
	Placebo (N=80)	47 (59)	63,1±10,3	bd	58 (72)	22 (28)	0 (0)	22 (28)	56 (70)	2 (2)	0 (0)	344,5±83	47,4±12,5	787±333
Bresser 2011	Bozentan (N=175)	bd	bd	bd	175 (100)	nd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Duffels 2009	Bozentan (N=16)	8 (50)	m. 63 (zakres 35-86)	bd	11 (69)	5 (31)	bd	bd	bd	bd	bd	376±152	77±18 (skurczowe)	bd
Hirashiki 2014	Bozentan (N=12)	9 (75)	49±11	25,6±4,1	12 (100)	nd	0 (0)	1 (8)	10 (84)	1 (8)	nd	446±45	49±9	619±251
Seyfarth 2007	Bozentan (N=12)	7 (58)	57±15,2	bd	10 (83)	2 (17)	0 (0)	0 (0)	12 (100)	0 (0)	nd	319±77	48±11,5	1008±428

8.10.4 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu BENEFiT były zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu oraz zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) w spoczynku, w odniesieniu do wartości początkowej. Drugorzędowymi punktami końcowymi były m.in.: zmiana klasy czynnościowej wg WHO, indeks duszności Borga, czas do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego.

Punkty końcowe ocenione w badaniach bozentanu zestawiono w Tab. 75. Definicję punktu końcowego „pogorszenie stanu klinicznego” oraz opis kwestionariuszy/skal użytych w badaniu BENEFiT przedstawiono w Tab. 76.

Tab. 75. Zestawienie punktów końcowych w badaniach bozentanu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Jais 2008 (BENEFiT)	<ul style="list-style-type: none"> • procentowa zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) w spoczynku w odniesieniu do wartości początkowej, • zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu w odniesieniu do wartości początkowej; 	<ul style="list-style-type: none"> • klasa czynnościowa wg WHO, • wskaźnik sercowy, • całkowity opór płucny, • ciśnienie w prawym przedsionku, • ciśnienie w tętnicy płucnej, • wysycenie tlenem krwi żyłnej w spoczynku, • czas do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego, • stężenie NT-proBNP w osoczu, • indeks duszności Borga oceniony bezpośrednio po 6-minutowym teście marszu, • jakość życia oceniona kwestionariuszem SF-36, • bezpieczeństwo;
Bresser 2011	<ul style="list-style-type: none"> • całkowite przeżycie; 	
Duffels 2009	<ul style="list-style-type: none"> • wynik w teście 6-minutowego marszu, • próby wątrobowe, • stężenie hemoglobiny w osoczu, • stężenie NT-proBNP w osoczu, • bezpieczeństwo; 	
Hirashiki 2014	<ul style="list-style-type: none"> • wydolność wysiłkowa, • parametry krwi m.in.: stężenie BNP, stężenie enzymów wątrobowych; 	
Seyfarth 2007	<ul style="list-style-type: none"> • wydolność wysiłkowa (test 6-minutowego marszu z suplementacją tlenem), • ocena funkcji prawej komory (wskaźnik Tei). 	

Tab. 76. Definicja punktu końcowego „pogorszenie stanu klinicznego” i opis skali/kwestionariuszy użytych w badaniach bozentanu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Punkt końcowy/skala	Opis
Pogorszenie stanu klinicznego	Za wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego uznaje się wystąpienie jednego z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • zgon, • przeszczep płuc, • hospitalizacja z powodu pogorszenia nadciśnienia płucnego.
Skala duszności Borga	Duszność w skali Borga ocenia się w zakresie 0-10, gdzie 0 oznacza brak duszności a 10 maksymalną duszność;
Kwestionariusz SF-36	Kwestionariusz składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Do oceny zmiany percepcji zdrowia w ciągu ostatniego roku (ang. health transition) służy jedno pytanie.

8.11 Charakterystyka badań pierwotnych sylденаfilu

8.11.1 Metodologia i wiarygodność randomizowanego badania klinicznego

Do analizy klinicznej włączono jedno jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne sylденаfilu kontrolowane placebo Suntharalingam 2008, przeprowadzone w populacji pacjentów z CTEPH (Tab. 77). Faza randomizowana badania trwała 12 tygodni, następnie badanie przedłużono do 1 roku (faza otwarta).

W badaniu Suntharalingam 2008 wzięło udział 19 pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA. Dawka sylденаfilu wynosiła 40 mg 3 x dziennie.

Pacjentów do ramion badania przydzielono w stosunku 1:1 (Tab. 78). Randomizacja skutkowała utworzeniem dwóch grup różniących się odsetkiem kobiet, odsetkiem osób w II i III klasie czynnościowej wg WHO, wynikami kwestionariusza CAMPHOR oraz odsetkiem pacjentów po PEA. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Ocena w skali Jadad wyniosła 3, co wynika z braku opisu metody randomizacji i zaślepienia. Fazy randomizowanej nie ukończyło 5,3% pacjentów.

Tab. 77. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego syldenafilu zakwalifikowanego do analizy klinicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Suntharalingam 2008 ⁹¹	1 ośrodek, Wielka Brytania	19	faza randomizowana 12 tygodni; faza przedłużona do 1 roku	Pacjenci z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA	Sildenafil 40 mg 3 x dziennie (N=9)*	Placebo (N=10)*	1 (5,3) (w grupie sildenafilu 11% w grupie placebo 0%)	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe

*wszyscy pacjenci przed randomizacją otrzymali inhalację tlenkiem azotu oraz sildenafil dożylnie 100 ng/l i 300 ng/l (równoważnik najwyższego stężenia leku w osoczu po przyjęciu sildenafilu w dawce 25 mg i 50 mg doustnie w celu oceny ostrej reaktywności naczyń krwionośnych)

Tab. 78. Ocena jakości randomizowanego badania klinicznego syldenafilu zakwalifikowanego do analizy klinicznej; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
Suntharalingam 2008	randomizacja przeprowadzona w stosunku 1:1	1	1	1	3	grupy różniły się znacząco odsetkiem kobiet, odsetkiem osób w II i III klasie czynnościowej wg WHO, wynikami kwestionariusza CAMPHOR (objawy, funkcjonowanie, całkowita jakość życia) oraz odsetkiem pacjentów po PEA	IIA	superiority*	ITT/ACA i PP	leki sponsorowane przez Pfizer Global Research and Development, Sandwich, Kent, UK

* badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby wykazać znamiennej różnicę między grupami w pierwszorzędownym punkcie końcowym: 6MWD (małe prawdopodobieństwo odrzucenia fałszywej hipotezy zerowej)

8.11.2 Metodologia i wiarygodność badań stanowiących dodatkowe źródło danych

Do analizy klinicznej włączono 2 badania opisowe sildenafilu, które stanowią źródło dodatkowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie leku (Tab. 79). W badaniu Ghofrani 2003 wzięli udział wyłącznie pacjenci z nieoperowalnym CTEPH, natomiast w badaniu Chapman 2009 pacjenci z PH o różnej etiologii, w tym z iCTEPH. Populacje pacjentów z iCTEPH w obu badaniach były małe i wynosiły 11 osób w badaniu Chapman 2009 i 12 osób w badaniu Ghofrani 2003. Okres obserwacji w badaniu Ghofrani 2003 wynosił średnio $6,5 \pm 1,1$ miesięcy, a w badaniu Chapman 2009 średnio 38 ± 11 miesięcy. Dawka sildenafilu w obu badaniach wynosiła 50 mg 3 x dziennie i była wyższa od dawki w badaniu randomizowanym o 10 mg przy każdym podaniu.

Tab. 79. Charakterystyka i ocena jakości badań obserwacyjnych syldenafilem zakwalifikowanego do analizy klinicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja, dawka	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia	Metoda badania	Typ analizy	Udział sponsora
Chapman 2009 ⁹²	1 ośrodek, Wielka Brytania	Pacjenci z nieoperowalnym CTEPH	11 (łącznie w badaniu wzięło udział 25 pacjentów z nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii)	Syldenafilem 50 mg 3 x dziennie	5 lat (śr. 38±11 miesięcy)	bd	nie dotyczy	seria przypadków – badanie pre-test/posttest, (opis wskazuje na retrospektywny charakter badania)	analiza w grupie, w której oszacowano dany parametr	bd
Ghofrani 2003 ⁹³	1 ośrodek, Niemcy	Pacjenci z nieoperowalnym CTEPH	12	Syldenafilem 50 mg 3 x dziennie*# * pacjenci mogli otrzymać fenpropionon (100%), ciągłą suplementację tlenem (50%), leki moczopędne i leki z grupy blokerów kanałów wapniowych	śr. 6,5±1,1 miesięcy	0 (0)	nie dotyczy	seria przypadków – badanie pre-test/posttest, (opis wskazuje na retrospektywny charakter badania)	analiza w grupie włączonej do badania	German Research Foundation

#wszyscy pacjenci przed włączeniem do badania otrzymali inhalację tlenkiem azotu i syldenafilem w dawce 50 mg doustnie w celu oceny parametrów hemodynamicznych

8.11.3 Opis populacji

Kryteria włączenia i wyłączenia w badaniach sydenafilu zakwalifikowanych do analizy klinicznej zestawiono w Tab. 80.

Tab. 80. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach sydenafilu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Suntharalingam 2008	nadciśnienie płucne potwierdzone cewnikowaniem prawego serca; CTEPH potwierdzone badaniem wentylacji/perfuzji płuc oraz angiografią płucną; de novo zdiagnozowane dystalne CTEPH lub przetrwałe nadciśnienie płucne >3 miesięcy po PEA (skrzepiny dystalne);	przyjmowanie terapii typowej dla PH lub terapii azotanami na 6 miesięcy przed włączeniem do badania; wynik w 6-minutowym teście marszu <100 lub >450 m
Chapman 2009	wtórne objawowe nadciśnienie płucne, w tym nieoperowalne CTEPH; przed włączeniem do badania pacjenci mogli otrzymywać inne najlepsze, typowe dla danej choroby leczenie farmakologiczne; nadciśnienie płucne potwierdzone echokardiografią i cewnikowaniem prawego serca; średnie ciśnienie w tętnicy płucnej >25 mmHg podczas odpoczynku;	bd
Ghofrani 2003	ciężkie nadciśnienie płucne; diagnoza CTEPH potwierdzona badaniami: echokardiografia, scyntygrafia perfuzyjna i wentylacyjna, spiralna tomografia komputerowa, angiografia płucna; odrzucenie możliwości przeprowadzenia operacji; spełnienie co najmniej 2 punktów wskazujących na pogorszenie choroby w ciągu 3-miesięcznego okresu obserwacji: 1) pogorszenie kliniczne odczuwane przez pacjenta, 2) co najmniej 20% pogorszenie wyniku w 6-minutowym teście marszu, 3) objawy zwiększonego obciążenia prawego serca pomimo przyjmowanej terapii (wszyscy pacjenci przed włączeniem sydenafilu przyjmowali fenpropumon) i optymalnej terapii lekami moczopędnymi, 4) omdlenie	bd

W randomizowanym badaniu Suntharalingam 2008 średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 55±15 lat. Większość populacji badania stanowili pacjenci z nieoperowalnym CTEPH (78%). Zaburzenia czynnościowe pacjentów w badaniu sklasyfikowano jako II lub III klasa czynnościowa wg WHO.

W zakwalifikowanych badaniach opisowych syldenafilu nie podano rozkładu klas czynnościowych wg NYHA/WHO w badanej populacji. Ponadto badanie Chapman 2009 znacznie różniło się od badania Suntharalingam 2008 i Ghofrani 2003 średnim dystansem jaki pacjenci przeszli w czasie 6 minut przed rozpoczęciem terapii syldenafilem.

Zarówno w publikacji z badania Suntharalingam 2008 oraz w publikacjach z badań syldenafilu o niższej wiarygodności nie podano informacji o odsetkach poszczególnych ras i grup etnicznych w populacji badania.

Szerszą charakterystykę badań syldenafilu przedstawiono w Tab. 81.

Tab. 81. Charakterystyka populacji w badaniach sydenafilu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Interwencja	Płeć żeńska, n (%)	Wiek, średnia±SD, lata	BMI, średnia±SD, kg/m ²	CTEPH		Klasa czynnościowa wg NYHA/WHO, n (%)					Wynik testu 6-minutowego marszu, średnia±SD, m	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, średnia±SD, mmHg	Naczyniowy opór płucny, średnia±SD, dyn ⁴ sec/cm ⁵
					nieoperowalny, n (%)	pooperacyjny, n (%)	I	II	III	IV	Brak danych			
Suntharalingam 2008	Sydenafil (n=9)	7 (78)	49,9±39,3	27,7±15	7 (78)	2 (22)	0 (0)	3 (33)	6 (67)	0 (0)	nd	331±151	46±24	814±1155
	Placebo (N=10)	3 (30)	60±45,5	29,8±19,3	3 (30)	7 (70)	0 (0)	8 (80)	2 (20)	0 (0)	nd	347±209	43±32	654±1082
Chapman 2009	Sydenafil (n=11)	8 (73)	63,7±14,4	bd	11 (100)	nd	bd	bd	bd	bd	bd	97,3±67,9	45,5±3,7	688±96*
Ghofrani 2003	Sydenafil (n=13)	5 (42)	bd	bd	12 (100)	nd	bd	bd	bd	bd	bd	312±30	52,6±3,6	bd

*wyniki w badaniu Chapman 2009 podano w jednostkach Wood'a; przełiczenie na jednostki dyn⁴sec/cm⁵ wykonano mnożąc wynik przez 80¹⁵

8.11.4 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Suntharalingam 2008 była zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu w odniesieniu do wartości początkowej. Drugorzędowymi punktami końcowymi były m.in.: zmiana klasy czynnościowej wg WHO i parametry hemodynamiczne.

Punkty końcowe ocenione w badaniach syldenafile zestawiono w Tab. 82. Definicje punktu końcowego „pogorszenie stanu klinicznego” użyte w badaniach syldenafile oraz opis kwestionariusza CAMPHOR przedstawiono w Tab. 83.

Tab. 82. Zestawienie punktów końcowych w badaniach syldenafile zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Suntharalingam 2008	<ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu w odniesieniu do wartości początkowej, 	<ul style="list-style-type: none"> klasa czynnościowa wg WHO, parametry hemodynamiczne m.in.: ciśnienie w prawym przedsionku, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, ciśnienie okluzji tętnicy płucnej, rzut serca, jakość życia oceniona kwestionariuszem CAMPHOR, stężenie NT-proBNP w osoczu.
Chapman 2009	<ul style="list-style-type: none"> wynik w teście 6-minutowego marszu, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, naczyniowy opór płucny, rzut serca; 	
Ghofrani 2003	<ul style="list-style-type: none"> wydolność wysiłkowa (test 6-minutowego marszu), parametry hemodynamiczne. 	

Tab. 83. Opis kwestionariusza jakości życia CAMPHOR oraz definicje punktu końcowego „pogorszenie stanu klinicznego” użyte w badaniach syldenafile zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Punkt końcowy/kwestionariusz	Opis
Pogorszenie stanu klinicznego (Suntharalingam 2008)	Za wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego uznano włączenie innego leku typowego w PAH (bozentan).
Pogorszenie stanu klinicznego (Ghofrani 2003)	Za wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego uznano hospitalizację pacjenta.

Punkt końcowy/kwestionariusz	Opis
Kwestionariusz CAMPHOR (ang. <i>Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review</i>)	CAMPHOR to kwestionariusz specyficzny dla nadciśnienia płucnego, wypełniany samodzielnie przez chorego. Składa się z 3 części, z których dwie służą do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia (objawy i aktywność), a trzecia służy do oceny ogólnej jakości życia. Sekcja dotycząca "objawów" składa się z 25 pytań, z których można uzyskać od 0 do 25 punktów, a wyższy świadczy o występowaniu większej liczby objawów. Sekcja dotycząca "aktywności" składa się z 15 pytań, z których można uzyskać od 0 do 30 punktów, a niższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie. Finalna sekcja dotycząca całkowitej jakości życia składa się z 25 pytań z których można uzyskać od 0 do 25 punktów, a wyższy wynik wskazuje na gorszą jakość życia. ⁹⁴

8.12 Klasyfikacja czynnościowa nadciśnienia płucnego według nasilenia objawów

Narzędziem służącym do klasyfikacji ciężkości objawów nadciśnienia płucnego w czasie przebiegu choroby jest klasyfikacja czynnościowa zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association, NYHA*) zmodyfikowana zgodnie z klasyfikacją WHO. Klasyfikacja ta stosowana jest głównie do oceny ciężkości objawów niewydolności układu sercowo-naczyniowego.⁹⁵

Tab. 84 Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym (NYHA, zmodyfikowana przez WHO).⁹⁵

Klasa	Opis
I	Chorzy z nadciśnieniem płucnym bez ograniczeń zwykłej aktywności fizycznej – zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności, zmęczenia, nie wywołuje bólu w klatce piersiowej ani stanu przedmdeńniowego.
II	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność fizyczna nasila duszność, zmęczenie, powoduje ból w klatce piersiowej lub stan przedmdeńniowy.
III	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale minimalna, zwykła aktywność fizyczna nasila duszność i zmęczenie, powoduje ból w klatce piersiowej lub stan przedmdeńniowy.
IV	Chorzy z nadciśnieniem płucnym niezdolni do podejmowania jakiejkolwiek aktywności fizycznej, mogą wystąpić objawy prawokomorowej niewydolności serca, w spoczynku może występować duszność i/lub zmęczenie, a objawy są nasilone przez wszelką aktywność fizyczną.

Klasyfikacja NYHA jest oparta na zależności pomiędzy występowaniem objawów klinicznych (zmęczenie, duszność), a wielkością wywołującego je wysiłku. Klasyfikacja ta obejmuje 4 klasy:

- klasa I – aktywność fizyczna bez ograniczeń,
- klasa II – łagodne ograniczenie aktywności fizycznej,

- klasa III – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej,
- klasa IV – niemożność wykonania jakiegokolwiek wysiłku bez wystąpienia dolegliwości.⁹⁵

8.13 Ocena możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa rio-cyguatu z bozentanem i syldenafilem

Miary efektu	RIOCYGUAT Ghofrani 2013 (CHEST-1)	BOZENTAN Jais 2008 (BENEFIT)	SYLDENAFIL Suntharalingam 2008
6-minutowy test marszu, m	✓	✓	✓
Przejście do niższej klasy czynnościowej wg NYHA/WHO (poprawa)	✓	✓	✓
Pozostanie w tej samej klasie czynnościowej wg NYHA/WHO	✓	-	✓
Przejście do wyższej klasy czynnościowej wg NYHA/WHO (pogorszenie)	✓	✓	-
Pogorszenie stanu klinicznego	✓	✓	-
Duszność oceniona testem Borga	✓	✓	✓
Stężenie NT-proBNP w osoczu, pg/ml	✓	✓	✓
Naczyniowy opór płucny (PVR), dyn*sec/cm ⁵	✓	✓	✓
Ciśnienie w tętnicy płucnej (PAP), mmHg	✓	✓	✓
Średnie ciśnienie tętnicze, mmHg	✓	-	-
Ciśnienie w prawym przedsionku (RAP), mmHg	✓	✓	✓
Ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (PCWP), mmHg	✓	-	-
Wysycenie tlenem krwi tętniczej, %	✓	-	-
Cząstkowe ciśnienia tlenu w krwi tętniczej (PaO ₂), mmHg	✓	-	-
Rzut serca, l/min	✓	Wskaźnik sercowy (l/min/m ²)	Wskaźnik sercowy (l/min/m ²)
Tętno, uderzenia/min.	✓	-	-
Jakość życia	kwestionariusz EQ-5D i Living with Pulmonary Hypertension	kwestionariusz SF-36 (zmiana percepcji zdrowia w ciągu ostatniego roku „health transition”)	Kwestionariusz CAMPHOR (sekcje: „objawy”, „aktywność”, „ogólna jakość życia”)

Zdarzenie niepożądane	RIOCYGUAT Ghofrani 2013 (CHEST-1)	BOZENTAN Jais 2008 (BENEFIT)	SYLDENAFIL Suntharalingam 2008
Zdarzenia niepożądane ogółem	✓	✓	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	✓	✓	-
Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych	✓	-	-
Poważne działania niepożądane leku	✓	-	-
Zgony	✓	✓	✓
Anemia	✓	-	-
Ból pleców	✓	-	-
Ból w klatce piersiowej	✓	-	-
Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej	✓	-	-
Zaparcie	✓	-	-
Kaszel	✓	-	-
Biegunka	✓	-	-
Zawroty głowy	✓	✓	-
Niestrawność	✓	-	✓
Duszność	✓	-	-
Zmęczenie	✓	-	-
Zaczerwienienie skóry	✓	-	-
Zapalenie żołądka	✓	-	-
Choroba refluksowa przełyku	✓	-	-
Ból głowy	✓	✓	✓
Nie docięnienie	✓	-	-
Zwiększenie wartości INR (ang. International Normalized Ratio)	✓	-	-
Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy	✓	-	-
Bezsenna	✓	-	-
Przekrwienie błony śluzowej nosa	✓	-	-
Zapalenie nosogardła	✓	✓	-

Zdarzenie niepożądane	RIOCYGUAT Ghofrani 2013 (CHEST-1)	BOZENTAN Jais 2008 (BENEFiT)	SYLDENAFIL Suntharalingam 2008
Nudności	✓	-	-
Ból kończyn	✓	-	-
Kołatanie serca	✓	✓	-
Obrzęki obwodowe	✓	✓	-
Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji	✓	-	-
Gorączka	✓	-	-
Omdlenie	✓	-	-
Tachykardia	✓	-	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	✓	-	-
Wymioty	✓	-	-

8.14 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> opis problemu zdrowotnego 	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego ¹
<ul style="list-style-type: none"> opis technologii opcjonalnych 	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego ¹
<ul style="list-style-type: none"> przeгляд systematyczny badań pierwotnych 	Strategia wyszukiwania badań w rozdziale: 3.1 i aneksach: 8.1, 8.2, 8.3. Wyniki wyszukiwania badań w rozdziałach: 4.2, i aneksach: 8.8, 8.9
<ul style="list-style-type: none"> kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych 	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
<ul style="list-style-type: none"> zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku 	Rozdział 4.2.1, 4.2.2, Aneks: 8.10.1, 8.10.2, 8.11.1, 8.11.2
<ul style="list-style-type: none"> zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii. 	Rozdział 4.2.1, 4.2.2, Aneks: 8.10.1, 8.10.2, 8.11.1, 8.11.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną 	Brak technologii opcjonalnych refundowanych nieoperowalnych CTEPH i trwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym/ W ramach analizy klinicznej zostało przeprowadzone porównanie z bozentanem i sylденаfilem.
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których 	Rozdział 8.4

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
mowa w ust. 1 pkt 4	
<ul style="list-style-type: none">• opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2, 8.3
<ul style="list-style-type: none">• opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Ryc. 1, aneks 8.8, 8.9
<ul style="list-style-type: none">• charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdziały: 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4, Aneks: 8.10, 8.11
<ul style="list-style-type: none">• zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdziały: 4.2.5, 4.2.6, 0
<ul style="list-style-type: none">• informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 6.3.2
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nie dotyczy

SPIS TABEL

Tab. 1. Zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu, bozentanu i sildenafilu. Wyniki własnej analizy danych zagregowanych z publikacji badań RCT kontrolowanych placebo. Komentarzem opatrzone punkty końcowe, dla których wykazano statystycznie istotne wartości OR (95%CI).	16
Tab. 2. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	20
Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych do analizy klinicznej riocyguatu (Adempas®) w CTEPH.	23
Tab. 4. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	25
Tab. 5. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego zakwalifikowanego do analizy skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w CTEPH.....	30
Tab. 6. Ocena jakości randomizowanego badania klinicznego zakwalifikowanego do analizy skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w CTEPH: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.	30
Tab. 7. Charakterystyka i ocena jakości badania klinicznego riocyguatu przeprowadzonego w populacji pacjentów z PAH, zakwalifikowanego do analizy klinicznej jako dodatkowe źródło danych na temat bezpieczeństwa leku.	32
Tab. 8. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniach zakwalifikowanych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w CTEPH.	33
Tab. 9. Charakterystyka populacji w badaniach zakwalifikowanych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w CTEPH.....	34
Tab. 10. Zestawienie punktów końcowych w badaniach zakwalifikowanych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w CTEPH.	36
Tab. 11. Definicja punktu końcowego „pogorszenie stanu klinicznego” oraz opis skal/kwestionariuszy użytych w badaniu riocyguatu Ghofrani 2013 (CHEST-1) zakwalifikowanym do analizy klinicznej.....	37
Tab. 12. Porównanie skuteczności riocyguatu z placebo: test 6-minutowego marszu. Wyniki fazy randomizowanej badania Ghofrani 2013 (CHEST-1).....	38
Tab. 13. Porównanie skuteczności riocyguatu z placebo: klasa czynnościowa wg WHO. Wyniki fazy randomizowanej badania Ghofrani 2013 (CHEST-1).....	39
Tab. 14. Porównanie skuteczności riocyguatu z placebo: stan kliniczny pacjenta. Wyniki fazy randomizowanej badania Ghofrani 2013 (CHEST-1).....	39
Tab. 15. Porównanie skuteczności riocyguatu z placebo: stopień duszności oceniony w skali Borga. Wyniki fazy randomizowanej badania Ghofrani 2013 (CHEST-1).....	39
Tab. 16. Porównanie skuteczności riocyguatu z placebo: jakość życia. Wyniki fazy randomizowanej badania Ghofrani 2013 (CHEST-1).....	40
Tab. 17. Porównanie skuteczności riocyguatu z placebo: parametry hemodynamiczne. Wyniki fazy randomizowanej badania Ghofrani 2013 (CHEST-1).....	41
Tab. 18. Długoterminowa ocena skuteczności riocyguatu: test 6-minutowego marszu. Wyniki fazy przedłużonej badania Ghofrani 2013 (CHEST-2).....	42
Tab. 19. Długoterminowa ocena skuteczności riocyguatu: klasa czynnościowa wg NYHA/WHO. Wyniki fazy przedłużonej badania Ghofrani 2013 (CHEST-2).....	42

Tab. 20. Porównanie bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: zdarzenia niepożądane. Wyniki fazy randomizowanej badania Ghofrani 2013 (CHEST-1) i Ghofrani, Galiè 2013 (PATENT-1).....	43
Tab. 21. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa riocyguatu: przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki faz przedłużonych badania Ghofrani 2013 (CHEST-2) i Ghofrani, Galiè 2013 (PATENT-2).....	54
Tab. 22. Porównanie skuteczności bozentanu z placebo: test 6-minutowego marszu. Wyniki fazy randomizowanej badania Jais 2008 (BENEFIT).....	54
Tab. 23. Porównanie skuteczności bozentanu z placebo: klasa czynnościowa wg WHO. Wyniki fazy randomizowanej badania Jais 2008 (BENEFIT).....	55
Tab. 24. Porównanie skuteczności bozentanu z placebo: stan kliniczny pacjenta. Wyniki fazy randomizowanej badania Jais 2008 (BENEFIT).....	55
Tab. 25. Porównanie skuteczności bozentanu z placebo: stopień duszności oceniony w teście Borga. Wyniki fazy randomizowanej badania Jais 2008 (BENEFIT).....	55
Tab. 26. Porównanie skuteczności bozentanu z placebo: parametry hemodynamiczne. Wyniki fazy randomizowanej badania Jais 2008 (BENEFIT).....	56
Tab. 27. Długoterminowa ocena skuteczności bozentanu: test 6-minutowego marszu. Wyniki badań Duffels 2009 i Seyfarth 2007 oraz fazy przedłużonej badania Jais 2008 (BENEFIT OL).....	57
Tab. 28. Długoterminowa ocena skuteczności bozentanu: stopień duszności oceniony w skali Borga . Wyniki fazy przedłużonej badania Jais 2008 (BENEFIT OL).....	58
Tab. 29. Długoterminowa ocena skuteczności bozentanu: klasa czynnościowa wg WHO. Wyniki badania Seyfarth 2007 i fazy przedłużonej badania Jais 2008 (BENEFIT OL).....	58
Tab. 30. Długoterminowa ocena skuteczności bozentanu: pogorszenie stanu klinicznego. Wyniki fazy przedłużonej badania Jais 2008 (BENEFIT OL).....	59
Tab. 31. Długoterminowa ocena skuteczności bozentanu: tętno. Wyniki badania Hirashiki 2014.....	59
Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa bozentanu i placebo: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Jais 2008 (BENEFIT).....	61
Tab. 33. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa bozentanu: zdarzenia niepożądane. Wyniki badania Duffels 2009, Bresser 2011, Seyfarth 2007 oraz fazy przedłużonej badania Jais 2008 (BENEFIT OL).....	62
Tab. 34. Porównanie skuteczności syldenafilu z placebo: test 6-minutowego marszu. Wyniki fazy randomizowanej badania Suntharalingam 2008.....	63
Tab. 35. Porównanie skuteczności syldenafilu z placebo: klasa czynnościowa wg WHO. Wyniki fazy randomizowanej badania Suntharalingam 2008.....	64
Tab. 36. Porównanie skuteczności syldenafilu z placebo: stopień duszności oceniony w teście Borga. Wyniki fazy randomizowanej badania Suntharalingam 2008.....	64
Tab. 37. Porównanie skuteczności syldenafilu z placebo: jakość życia. Wyniki fazy randomizowanej badania Suntharalingam 2008.....	64
Tab. 38. Porównanie skuteczności syldenafil z placebo: parametry hemodynamiczne. Wyniki fazy randomizowanej badania Suntharalingam 2008.....	65
Tab. 39. Długoterminowa ocena skuteczności syldenafilu: test 6-minutowego marszu. Wyniki badania Ghofrani 2003 i fazy przedłużonej badania Suntharalingam 2008.....	66
Tab. 40. Długoterminowa ocena skuteczności syldenafilu: pogorszenie stanu klinicznego. Wyniki badania Ghofrani 2003 i fazy przedłużonej badania Suntharalingam 2008.....	66
Tab. 41. Długoterminowa ocena skuteczności syldenafilu: stopień duszności oceniony w teście Borga. Wyniki fazy przedłużonej badania Suntharalingam 2008.....	66

Tab. 42. Długoterminowa ocena skuteczności syldenafile: jakość życia. Wyniki fazy przedłużonej badania Suntharalingam 2008.	66
Tab. 43. Długoterminowa ocena skuteczności syldenafile: parametry hemodynamiczne. Wyniki badania Ghofrani 2003.	67
Tab. 44. Porównanie bezpieczeństwa syldenafile i placebo: zdarzenia niepożądane. Wyniki fazy randomizowanej badania Suntharalingam 2008.	68
Tab. 45. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa syldenafile: zdarzenia niepożądane. Wyniki badania Ghofrani 2003.	69
Tab. 46. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i syldenafile w terapii pacjentów z CTEPH: parametry kliniczne. Wyniki randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo.....	71
Tab. 47. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i syldenafile w terapii pacjentów z CTEPH: parametry hemodynamiczne. Wyniki randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo.....	78
Tab. 48. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu, bozentanu i syldenafile. Wyniki randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo.....	83
Tab. 49. Zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu, bozentanu i syldenafile. Wyniki dotyczące różnic między grupami zaczerpnięte z publikacji z badań RCT kontrolowanych placebo.....	100
Tab. 50. Zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu, bozentanu i syldenafile. Wyniki własnej analizy danych z badań RCT kontrolowanych placebo.....	101
Tab. 51. Charakterystyka badania klinicznego riocyguatu fazy II przeprowadzonego w populacji pacjentów z CTEPH lub PAH – Ghofrani 2010.....	104
Tab. 52. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu klinicznym riocyguatu II fazy – Ghofrani 2010.....	104
Tab. 53. Charakterystyka populacji w badaniu klinicznym riocyguatu II fazy – Ghofrani 2010.....	105
Tab. 54. Skuteczności riocyguatu w populacji pacjentów z CTEPH. Wyniki badania klinicznego II fazy – Ghofrani 2010.....	106
Tab. 55. Długoterminowa ocena skuteczności riocyguatu: test 6-minutowego marszu. Wyniki fazy przedłużonej badania Ghofrani 2010.....	106
Tab. 56. Bezpieczeństwo riocyguatu w populacji pacjentów z CTEPH i PAH. Wyniki badania klinicznego II fazy – Ghofrani 2010.	107
Tab. 57. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w CTEPH przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 13.05.2014r.....	110
Tab. 58. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa riocyguatu w PAH przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 13.05.2014r.....	110
Tab. 59. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w CTEPH przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 13.05.2014r.	111
Tab. 60. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa riocyguatu w PAH przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 13.05.2014r.....	111
Tab. 61. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w CTEPH przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 13.05.2014r.....	112
Tab. 62. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa riocyguatu w PAH przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 13.05.2014r.	112
Tab. 63. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bozentanu w CTEPH przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 13.05.2014r.....	113

Tab. 64. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bozentanu w CTEPH przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 13.05.2014 r.....	113
Tab. 65. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bozentanu w CTEPH przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 13.05.2014 r.	113
Tab. 66. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sydenafilu w CTEPH przeprowadzona w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 13.05.2014 r.....	114
Tab. 67. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sydenafilu w CTEPH przeprowadzona w bazie EMBASE na dzień 13.05.2014 r.....	114
Tab. 68. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sydenafilu w CTEPH przeprowadzona w bazie Cochrane na dzień 13.05.2014 r.	115
Tab. 69. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego bozentanu zakwalifikowanego do analizy klinicznej.....	128
Tab. 70. Ocena jakości randomizowanego badania klinicznego bozentanu zakwalifikowanego do analizy klinicznej; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	128
Tab. 71. Charakterystyka i ocena jakości badań obserwacyjnych bozentanu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	130
Tab. 72. Charakterystyka i wyniki z badania opisowego bozentanu zakwalifikowanego do analizy klinicznej.....	131
Tab. 73. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach bozentanu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	132
Tab. 74. Charakterystyka populacji w badaniach bozentanu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	134
Tab. 75. Zestawienie punktów końcowych w badaniach bozentanu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	135
Tab. 76. Definicja punktu końcowego „pogorszenie stanu klinicznego” i opis skali/kwestionariuszy użytych w badaniach bozentanu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	136
Tab. 77. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego sydenafilu zakwalifikowanego do analizy klinicznej.....	137
Tab. 78. Ocena jakości randomizowanego badania klinicznego sydenafilu zakwalifikowanego do analizy klinicznej; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	137
Tab. 79. Charakterystyka i ocena jakości badań obserwacyjnych sydenafilu zakwalifikowanego do analizy klinicznej.....	139
Tab. 80. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach sydenafilu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	140
Tab. 81. Charakterystyka populacji w badaniach sydenafilu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	142
Tab. 82. Zestawienie punktów końcowych w badaniach sydenafilu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	143
Tab. 83. Opis kwestionariusza jakości życia CAMPHOR oraz definicje punktu końcowego „pogorszenie stanu klinicznego” użyte w badaniach sydenafilu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	143
Tab. 84. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym (NYHA, zmodyfikowana przez WHO). ⁹⁵	144

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa riocyguatu (diagram PRISMA).....	28
Ryc. 2. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyniku: iloraz szans.....	48
Ryc. 3. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: iloraz szans.....	48
Ryc. 4. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: poważne zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyniku: iloraz szans.....	48
Ryc. 5. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: zgony. Miara wyniku: iloraz szans.....	48
Ryc. 6. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: ból w klatce piersiowej. Miara wyniku: iloraz szans.....	49
Ryc. 7. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: kaszel. Miara wyniku: iloraz szans.....	49
Ryc. 8. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: kaszel. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	49
Ryc. 9. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: biegunka. Miara wyniku: iloraz szans.....	49
Ryc. 10. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: zawroty głowy. Miara wyniku: iloraz szans.....	50
Ryc. 11. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: zawroty głowy. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	50
Ryc. 12. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: niestrawność. Miara wyniku: iloraz szans.....	50
Ryc. 13. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: niestrawność. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	50
Ryc. 14. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: duszność. Miara wyniku: iloraz szans.....	51
Ryc. 15. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: duszność. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	51
Ryc. 16. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: ból głowy. Miara wyniku: iloraz szans.....	51
Ryc. 17. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: ból głowy. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	51
Ryc. 18. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: niedociśnienie. Miara wyniku: iloraz szans.....	52
Ryc. 19. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: niedociśnienie. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	52
Ryc. 20. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: zapalenie nosogardła. Miara wyniku: iloraz szans.....	52
Ryc. 21. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: nudności. Miara wyniku: iloraz szans.....	52

Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: obrzęki obwodowe. Miara wyniku: iloraz szans.....	53
Ryc. 23. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: omdlenie. Miara wyniku: iloraz szans.....	53
Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa riocyguatu i placebo: wymioty. Miara wyniku: iloraz szans.....	53
Ryc. 25. Analiza przeżycia pacjentów leczonych bozentanem z podziałem na wskazanie (iCTEPH – nieoperowalne przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne). Wyniki holenderskiego rejestru pacjentów – Bresser 2011.....	60
Ryc. 26. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i sylденаfilu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu. Miara wyniku: średnia różnica.....	72
Ryc. 27. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i syldenafilu w porównaniu z placebo: przejście do niższej klasy czynnościowej wg WHO. Miara wyniku: iloraz szans.....	73
Ryc. 28. Zestawienie skuteczności riocyguatu i syldenafilu w porównaniu z placebo: pozostanie w tej samej klasie czynnościowej wg WHO. Miara wyniku: iloraz szans.....	74
Ryc. 29. Zestawienie skuteczności riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: przejście do wyższej klasy czynnościowej wg WHO. Miara wyniku: iloraz szans.....	75
Ryc. 30. Zestawienie skuteczności riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: pogorszenie stanu klinicznego. Miara wyniku: iloraz szans.....	76
Ryc. 31. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i syldenafilu w porównaniu z placebo: zmiana wyniku w skali duszności Borga. Miara wyniku: średnia różnica.....	77
Ryc. 32. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i syldenafilu w porównaniu z placebo: zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR), dyn*sec/cm ⁵ . Miara wyniku: średnia różnica.....	79
Ryc. 33. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i syldenafilu w porównaniu z placebo: zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP), mmHg. Miara wyniku: średnia różnica.....	80
Ryc. 34. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i syldenafilu w porównaniu z placebo: zmiana ciśnienia w prawym przedsionku (RAP), mmHg. Miara wyniku: średnia różnica.....	81
Ryc. 35. Zestawienie skuteczności riocyguatu, bozentanu i syldenafilu w porównaniu z placebo: zmiana stężenia NT-proBNP w osoczu, pg/ml. Miara wyniku: średnia różnica.....	82
Ryc. 36. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyniku: iloraz szans.....	84
Ryc. 37. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: iloraz szans.....	85
Ryc. 38. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: zgony. Miara wyniku: iloraz szans.....	85
Ryc. 39. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: zawroty głowy. Miara wyniku: iloraz szans.....	86
Ryc. 40. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: niestrawność. Miara wyniku: iloraz szans.....	87
Ryc. 41. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu, bozentanu i syldenafilu w porównaniu z placebo: ból głowy. Miara wyniku: iloraz szans.....	88
Ryc. 42. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: zapalenie nosogardła. Miara wyniku: iloraz szans.....	89
Ryc. 43. Zestawienie bezpieczeństwa riocyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: kołatanie serca. Miara wyniku: iloraz szans.....	90

Ryc. 44. Zestawienie bezpieczeństwa riocycyguatu i bozentanu w porównaniu z placebo: obrzęki obwodowe. Miara wyniku: iloraz szans.....	91
Ryc. 45. Zmiana dystansu przebytego w ciągu 6 minut u pacjentów leczonych riocycyguatem (Adempas®) przez okres 36 miesięcy. Wyniki fazy przedłużonej badania Ghofrani 2010. ¹⁹	106

PIŚMIENNICTWO

- 1 [REDACTED]
 - 2 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
 - 3 Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
 - 4 Review Manager (RevMan) program używany do przygotowywania przeglądów Cochrane.
 - 5 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
 - 6 Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-329.
 - 7 Supplement do badania Ghofrani 2013 (CHEST-1).
http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1209657/suppl_file/nejmoa1209657_appendix.pdf [dostęp 15.05.2014 r.]
 - 8 Simonneau G, D'Armini A, Ghofrani H et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): 1-year results from the CHEST-2 long-term extension study. *Chest* 2013;144.
 - 9 Protokół badania Ghofrani 2013 (CHEST-1)
http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1209657/suppl_file/nejmoa1209657_protocol.pdf [dostęp: 2014.05.28].
 - 10 Charakterystyka Produktu Leczniczego Adempas®.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf [dostęp 15.05.2014 r.]
 - 11 Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-340.
 - 12 Supplement do badania Ghofrani, Galie 2013 (PATENT-1).
-

http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1209655/suppl_file/nejmoa1209655_appendix.pdf [dostęp 15.05.2014 r.]

¹³ Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert MJC, Jing ZC. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): A phase III long-term extension study (PATENT-2). *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A3531.

¹⁴ http://www.przegladreumatologiczny.pl/nadcinienie_pucne [dostęp 04.06.2014 r.]

¹⁵ Kamiński K. KRAŻENIE PŁUCNE. Nadciśnienie płucne - aktualne spojrzenie na przyczyny i diagnostykę. *KOF* 2010; 1: 87-97. <http://www.termedia.pl/KRAZENIE-PLUCNE-Nadciśnienie-płucne-8211-aktualne-spojrzenie-na-przyczyny-i-diagnostyke,62,14474,1,0.html> [dostęp 30.05.2014 r.]

¹⁶ Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 2010;36:792-799.

¹⁷ Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Stahler G, Behr J. Riociguat For Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension And Pulmonary Arterial Hypertension: Long-Term Safety, Tolerability, And Efficacy [Abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A2370.

¹⁸ Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Stähler G, Behr J, Ewert R, Weimann G, Neuser D, Grimminger F. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: Long-term safety, tolerability, and efficacy. Bayer HealthCare.

¹⁹ Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla leku Adempas®.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002737/WC500162588.pdf [dostęp 12.06.2014 r.]

²⁰ Program oceny bezpieczeństwa leku Adempas® w USA

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm370907.pdf> [dostęp 12.06.2014 r.]

²¹ Ghofrani HA, Hoeper MM, Hoeffken G, Halank M, Weimann G, Grimminger F. Riociguat dose titration in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) or pulmonary arterial hypertension (PAH). *BMC Pharmacol* 2009;9.

²² Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M et al. A phase 2 study of the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension or pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010;122:e239.

- ²³ Ghofrani H, Hoeper MM, Halank M et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: First long-term extension data from a phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181.
- ²⁴ Humbert MJC, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Keogh AM, Langleben D. Efficacy of riociguat in pretreated versus treatment-naive patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the phase III PATENT-1 study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A3534.
- ²⁵ Jansa P, Ghofrani HA, Hoeper MM et al. Comparison of hemodynamic parameters in patients with inoperable and persistent/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in the Phase III CHEST-1 study. *Eur Heart J* 2013;34:187.
- ²⁶ Rubin L, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): 1-year results from the PATENT-2 long-term extension study. *Chest* 2013;144.
- ²⁷ Grimminger F, Weimann G, Frey R, Voswinckel R, Thamm M, Bölkow D, Weissmann N, Mück W, Unger S, Wensing G, Schermuly RT, Ghofrani HA. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009 Apr;33(4):785-92.
- ²⁸ Galie N, Neuser D, Muller K, Scalise A-V, Grunig E.A Placebo-Controlled, Double-Blind Phase II Interaction Study To Evaluate Blood Pressure Following Addition Of Riociguat To Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Receiving Sildenafil (PATENT PLUS). http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2013.187.1_MeetingAbstracts.A3530 [28.02.2014]
- ²⁹ Ghofrani H, Grimminger F, Hoeper M, Kim N, Mayer E, Neuser D. Riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (CHEST-1) [Abstract]. *Chest* 2012;142:1023A
- ³⁰ Ghofrani H, Galie N, Grimminger F, Humbert M, Keogh A, Langleben D. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PATENT-1) [Abstract]. *Chest* 2012;142:1027A.
- ³¹ Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Kim NH, Mayer E, Simonneau G. Impact of riociguat on health-related quality of life (HRQoL) in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)[Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress*, 2013 Sept 7-11, Barcelona, Spain 2013;42:701s.
- ³² Wang C, D'Armini AM, Ghofrani H-A et al. Long-term riociguat treatment in inoperable and persistent/recurrent CTEPH patients in who functional class (FC) I/II versus FC III/IV at baseline: Results from the 16-week phase III CHEST-1 study and CHEST-2 open-label extension. *Chest* 2014;145.

- ³³ Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2599-2603.
- ³⁴ Duffels MGJ, Hardziyenka M, Sulaiman Surie³, Rianne H.A.C.M de Bruin-Bon¹, Elke S. Hoendermis⁴, Arie P.J. van Dijk⁵. Duration of right ventricular contraction predicts the efficacy of bosentan treatment in patients with pulmonary hypertension. *European Journal of Echocardiography* (2009) 10, 433-438.
- ³⁵ Fischler M, Speich R, Dorschner L et al. Pulmonary hypertension in Switzerland: Treatment and clinical course. *Swiss Med Wkly* 2008;138:371-378.
- ³⁶ George P, Hodgkins D, Morrell N, Pepke-Zaba J. Open label study of bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERS 2004 Abstract* 4332.
- ³⁷ Giusca S, Jurcut R, Coman IM et al. Right ventricular function predicts clinical response to specific vasodilator therapy in patients with pulmonary hypertension. *Echocardiography* 2013;30:17-26.
- ³⁸ Hernandez IP, Reina Marfil NM, Moreno Garcia T, Fernandez Aguirre C, Ferro Exposito A, Hidalgo Sanjuan M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with medical therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181.
- ³⁹ Hirashiki A, Kondo T, Nakano Y et al. Effect of bosentan on exercise capacity in patients with pulmonary arterial hypertension or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Life Sciences* 2013;93:e44-e45.
- ⁴⁰ Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2363-2367.
- ⁴¹ Hughes P, George J, Parameshwar, F Cafferty, J Dunning, N W Morrell, J Pepke-Zaba. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60:707.
- ⁴² Hughes RJ, Jais X, Bonderman D et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A 1-year follow-up study. *European Respiratory Journal* 2006;28:138-143.
- ⁴³ Ittrow D, Schweikert B, Hoepfer M et al. Treatment patterns and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results of a retrospective chart review in six european countries. *Value Health* 2012;15:A115.
- ⁴⁴ Jensen KW¹, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O, Auger WR. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*. 2009 Sep 29;120(13):1248-54.

- ⁴⁵ Kourouklis S, Christopoulos A, Liagkas K, Paradellis G, Kyriakides ZS. Bosentan in Eisenmenger syndrome and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest* 2006;36 Suppl 3:39-43.
- ⁴⁶ Lang I.M. Bosentan for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and post-pulmonary endarterectomy pulmonary hypertension: a subgroup analysis of the randomized, placebocontrolled trial – BENEFiT. *Clinical Research in Cardiology*, Volume 96, Number 11 (2007).
- ⁴⁷ Mulchey K, Bshouty Z. An atypical presentation of liver enzyme elevation resulting from bosentan use. *Can Respir J* 2009;16:e54-e56.
- ⁴⁸ DT Murphy, DM Murphy, JG Murray, SP Gaine. Case 1: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). *Irish Medical Journal* 2013;106:5. <http://www.lenus.ie/hse/bitstream/10147/292506/1/Article6864.pdf>
- ⁴⁹ Nishikawa M, Ueno S, Kario K. Long-term advanced therapy with bosentan improves symptoms and the time to clinical worsening in the Japanese patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Life Sciences* 2013;93:e47.
- ⁵⁰ Nishikawa-Takahashi M, Ueno S, Kario K. Long-term advanced therapy with bosentan improves symptoms and prevents deterioration of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Life Sci* 2014.
- ⁵¹ Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T et al. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2013;77:2110-2117.
- ⁵² Oliveira A, Ferreira D, Caiado A et al. Pulmonary arterial hypertension - Experience of Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. *Rev Port Pneumol* 2007;13:239-254.
- ⁵³ Palazzini M, Leci E, Bachetti C et al. A randomized open label study comparing bosentan or sildenafil first-line treatment in pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Heart J* 2010;31:629-630.
- ⁵⁴ Pepke-Zaba J, Mayer E, Simmoneau G, Rubin LJ, Lang I, Hoeper MM. BOSENTAN FOR INOPERABLE CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION: A RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL-BENEFiT. *Thorax* 2007;62(Suppl III):A1-A3
- ⁵⁵ Post MC, Plokker HW, Kelder JC, Snijder RJ. Long-term efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Neth Heart J* 2009;17:329-333.
- ⁵⁶ Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(1):85-91.

- ⁵⁷ Scholzel BE, Post MC, Thijs Plokker HW, Snijder RJ. Clinical worsening during long-term follow-up in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lung* 2012;190:161-167.
- ⁵⁸ Segovia CJ, Ortiz Uribe JC, Gomez BM, Monivas P, V, Gonzalez GM, Alonso-Pulpon RL. [Role of bosentan in patients with chronic venous thromboembolic pulmonary hypertension]. *Med Clin (Barc)* 2007;128:12-14.
- ⁵⁹ Seyfarth HJ, Halank M, Wilkens H et al. Standard PAH therapy improves long term survival in CTEPH patients. *Clin Res Cardiol* 2010;99:553-556.
- ⁶⁰ Sharma S, Kashour T, Philipp R. Secondary Pulmonary Arterial Hypertension Treated with Endothelin Receptor Blockade. *Tex Heart Inst J*. 2005; 32(3): 405-410.
- ⁶¹ Suntharalingam J1, Hodgkins D, Cafferty FH, Hughes RJ, Pepke-Zaba J. Does rapid dose titration affect the hepatic safety profile of Bosentan? *Vascul Pharmacol*. 2006 Jun;44(6):508-12.
- ⁶² Surie S, Reesink HJ, Marcus JT et al. Bosentan treatment is associated with improvement of right ventricular function and remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clinical Cardiology* 2013;36:698-703.
- ⁶³ Ulrich S, Speich R, Domenighetti G et al. Bosentan therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A national open label study assessing the effect of Bosentan on haemodynamics, exercise capacity, quality of life, safety and tolerability in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (BOCTEPH-Study). *Swiss Med Wkly* 2007;137:573-580.
- ⁶⁴ Vassallo FG, Kodric M, Scarduelli C et al. Bosentan for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Intern Med* 2009;20:24-29.
- ⁶⁵ Vis JC, Vonk MC, Snijder RJ et al. The dutch bosentan patient cohort: 5-year survival rates on a national scale. *Eur Heart J* 2009;30:899.
- ⁶⁶ Wieteska M, Biederman A, Kurzyna M et al. Differences in outcome of medically and surgically treated patients with CTEPH: One center experience. *Cor Vasa* 2010;52:106.
- ⁶⁷ Wieteska M, Biederman A, Kurzyna M et al. Differences in outcome of medically and surgically treated patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Single center experience. *Eur Heart J* 2010;31:916.
- ⁶⁸ Amano H, Toyoda S, Arikawa T et al. Left ventricular function in pulmonary hypertension. *Heart Vessels* 2013;28:505-509.
- ⁶⁹ Cotrim C, Loureiro MJ, Miranda R et al. Should right ventricle dilatation during exercise have clinical implications in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension? Case report. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:50.

- 70 Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Annals of internal medicine* 2002;136:515-522.
- 71 Lakshmi K1, Santhanam R2, Chitralkha S. Brain abscess as a complication of chronic thromboembolic pulmonary hypertension - a rare case report. *J Clin Diagn Res.* 2013 Sep;7(9):2027-8.
- 72 Leci E, Palazzini M, Manes A et al. Sildenafil therapy for both operable and inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:109.
- 73 Otero Gonzalez I, Aparicio MB, Alonso AS, Sonnenfeld IR, Hernando HV. Clinical efficacy of sildenafil in patients with pulmonary hypertension in functional class II or III. *Arch Bronconeumol* 2007;43:272-276.
- 74 Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922-927.
- 75 Rossi R, Nuzzo A, Lattanzi A, Coppi F, Modena MG. Sildenafil improves endothelial function in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:172-177.
- 76 Salem M, Diab A, Ateya A, Sanad O. Short term effects of sildenafil citrate therapy in secondary pulmonary hypertension. *Egyptian Heart Journal* 2014;66:49-53.
- 77 Sekine A, Tanabe N, Sugiura T et al. Polymorphism of the G protein beta3 subunit gene influences the efficacy of sildenafil in patients with pulmonary hypertension. *Intern Med* 2014;53:291-297.
- 78 Sheth A, Park JE, Ong YE, Ho TB, Madden BP. Early haemodynamic BENEFiT of sildenafil in patients with coexisting chronic thromboembolic pulmonary hypertension and left ventricular dysfunction. *Vascul Pharmacol* 2005;42:41-45.
- 79 Suntharalingam J, Hughes RJ, Goldsmith K et al. Acute haemodynamic responses to inhaled nitric oxide and intravenous sildenafil in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Vascul Pharmacol* 2007;46:449-455.
- 80 Toshner M, Suntharalingam J, Soon E, Screaton N, Gopalan D, Pepke ZJ. Pulmonary artery distensibility correlates with functional response to sildenafil in distal chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress*, Berlin, Germany, October 4-8 2008;E1422.
- 81 Toshner MR, Gopalan D, Suntharalingam J et al. Pulmonary arterial size and response to sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:610-615.
- 82 Vachiery JL, Delcroix M, Huez S, Wuyts WA, Campenhout HV, Naeije R. Sildenafil use in pulmonary hypertension: The Belgian experience. *Acta Cardiol* 2011;66:130-131.

⁸³ Zaca V, Padeletti M, Pagliaro A, Furiozzi F, Mondillo S, Favilli R. Acute and long-term efficacy and safety of sildenafil for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a heart transplant recipient. *Pharmacology* 2011;87:24-27

⁸⁴ Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. BENEFiT (Bosentan Effects in iNopERable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:2127-2134.

⁸⁵ Faza przedłużona badania Jais 2008 (BENEFiT).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00319111?term=bosentan&rslt=With&cond=pulmonary+Hypertension&rank=1> [dostęp 15.05.2014 r.]

⁸⁶ Bresser PJC, Vis JC, Berger RM, Vliegen HW, Vonk MC, Snijder R, Mulder BJM. (2011). Predictors of long-term survival in pulmonary hypertension treated with bosentan. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. doi:10.1016/j.healun.2011.01.709

⁸⁷ Duffels MGJ, van der Plas MN, Surie S, Winter MM, Bouma BJ, Groenink M. Bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: A comparison between congenital heart disease and chronic pulmonary thromboembolism. *Neth Heart J* 2009;17:334-8.

⁸⁸ Hirashiki A, Adachi S, Nakano Y et al. Cardiopulmonary exercise testing to evaluate the exercise capacity of patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: An endothelin receptor antagonist improves the peak PETCO. *Life Sci* 2014

⁸⁹ Seyfarth HJ, Hammerschmidt S, Pankau H, Winkler J, Wirtz H. Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 2007;74:287-292.

⁹⁰ Kahler CM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension as a cause of dyspnoea in an older patient with a complex history. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 113, 170-173.

⁹¹ Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008;134:229-236.

⁹² Chapman TH1, Wilde M, Sheth A, Madden BP. Sildenafil therapy in secondary pulmonary hypertension: Is there BENEFiT in prolonged use? *Vascul Pharmacol*. 2009 Aug-Sep;51(2-3):90-5.

⁹³ Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139-1141.

⁹⁴ McKenna SP, Doughty N, Meads DM, et al. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res* 2006;15:103-115.

⁹⁵ Galie N, Hoeper M, Humbert M, et. al. Wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenia nadciśnienia płucnego. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS), przy wsparciu międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT). *Kardiol. Pol.* 2009;67(11) supl, 7:491-544