

Analiza efektywności klinicznej dla
produktu leczniczego **DIUVER[®]**
(torasemid) stosowanego
w leczeniu pierwotnego
nadciśnienia tętniczego opornego
na leczenie oraz obrzęków
spowodowanych zastoinową
niewydolnością serca

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, grudzień 2016



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów.....	6
Streszczenie	8
1. Metodyka	16
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	16
1.2. Pytanie kliniczne	17
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	18
1.4. Metody identyfikacji badań	20
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	20
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	21
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	22
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	22
1.6. Ocena jakości danych	23
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	23
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	24
1.7. Analiza ilościowa.....	24
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	24
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	24
1.7.2.1. Odds Change Ratio	25
1.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń.....	25
1.8. Metaanaliza statystyczna	26
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	26
1.8.2. Analiza heterogeniczności.....	26
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu	27
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich.....	27
2. Analiza efektywności klinicznej torasemidu w porównaniu z furosemidem w populacjach pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie oraz obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca	29
2.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna.....	29
2.2. Skuteczność kliniczna – pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie.....	31
2.3. Skuteczność kliniczna – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca.....	36
2.4. Bezpieczeństwo – pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie	48
2.5. Bezpieczeństwo – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca	48
3. Analiza efektywności praktycznej torasemidu w porównaniu z furosemidem w populacjach pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie oraz obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca	54
3.1. Ocena skuteczności – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca.....	55
3.1. Ocena bezpieczeństwa – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca.....	56

4.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	58
4.1.	Cel	58
4.2.	Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa	58
4.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Diuver®	59
4.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO UMC i URPL.....	61
4.5.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa w oparciu o badania kliniczne – Murray 2001 i Noe 1999.....	63
5.	Wnioski.....	66
5.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej.....	66
5.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa	69
6.	Ograniczenia	71
7.	Dyskusja	73
7.1.	Wyszukiwanie	73
7.2.	Wybór komparatora.....	74
7.3.	Wiarygodność zewnętrzna	74
7.4.	Wiarygodność wewnętrzna	76
7.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	77
7.6.	Dodatkowa ocena skuteczności.....	79
8.	Załączniki	83
8.1.	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	83
8.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	83
8.1.	Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna	88
8.2.	Charakterystyka badań dodatkowych – efektywność praktyczna, dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa.....	102
8.3.	Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	107
8.4.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	108
8.5.	Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy	109
8.1.	Kwestionariusz oceny jakości życia.....	117
8.2.	Formularze ekstrakcji danych.....	118
8.2.1.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	118
8.2.2.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	119
8.2.3.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	120
8.2.4.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	121
8.2.5.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2).....	121
8.2.6.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2).....	121
9.	Piśmiennictwo	123
10.	Spis tabel	130
11.	Spis Wykresów.....	132

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Stanowisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Data zakończenia analizy: grudzień 2016 r.

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AMSTAR	ang. Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DBP	Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
EDV	Objętość końcoworozkurczowa (ang. <i>End-Diastolic Volume</i>)
EF	Frakcja wyrzutowa serca, ang. <i>Ejection Fraction</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
LVH	Przerost lewej komory (ang. <i>left ventricular hypertrophy</i>)
LVMI	Wskaźnik masy lewej komory, ang. <i>Left Ventricular Mass Index</i>
MLHFQ	ang. <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NT-proBNP	N-końcowy peptyd natriuretyczny typu B
NYHA	Skala oceny ciężkości objawów niewydolności serca (ang. <i>New York Heart Association</i>)

PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
SBP	Skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Diuver® (substancja czynna: torasemid) z furosemidem stosowanymi w populacjach pacjentów z:

- pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie;
- obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca.

Wybór takich populacji docelowych jest zgodny z wnioskowanymi wskazaniami dla analizowanej interwencji.

Analizę kliniczną poprzedzono analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

Tło kliniczne

Nadciśnienie tętnicze oporne (NTO) na leczenie najczęściej definiowane jest, jako ciśnienie krwi utrzymujące się powyżej wartości docelowych, pomimo jednoczesnego stosowania, co najmniej trzech leków hipotensyjnych z różnych grup (w tym diuretyku), właściwie skojarzonych i w pełnych dawkach. **Nadciśnienie pierwotne** (idiopatyczne) powstaje bez znanej somatycznej przyczyny (nie można wykazać czynnika wpływającego na jego powstanie za pomocą dostępnych metod diagnostycznych) i dotyczy ponad 90% przypadków występowania nadciśnienia tętniczego.

Zastoinową niewydolność serca (ang. *congestive heart failure*, CHF) definiuje się, jako nieprawidłowości budowy oraz czynności serca, prowadzące do upośledzenia dostarczania tlenu do tkanek proporcjonalnie do ich zapotrzebowania metabolicznego. Określenia „zastoinowa niewydolność serca”, używa się w opisując ostrą lub przewlekłą HF z objawami zastoinowymi (tzn. z retencją sodu i wody). W przebiegu zastoinowej niewydolności serca może dochodzić do zalegania krwi w krążeniu żylnym (głównie w wyniku niewydolności prawej komory serca), co w konsekwencji prowadzi do powstania **obrzęków obwodowych**, najczęściej ujawniających się w okolicy kostek i goleni.

Zwiększenie diurezy jest bardzo ważnym aspektem terapii zarówno pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie jak i obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca. Kluczowy efekt działania leków moczopędnych jest zawsze taki sam - nasilenie diurezy wskutek wzrostu wydalania jonów sodowych (Na⁺), co powoduje szybsze pozbywanie się wody przez organizm. Zwiększenie wydalania wody z moczem powoduje obniżenie się objętości płynów ustrojowych, w tym krwi. W związku z tym zmniejsza się obciążenie wstępne i następcze serca, spada ciśnienie krwi i zmniejszają się obrzęki. Jednakże poszczególne leki moczopędne (m.in. oceniane w tym raporcie interwencja wnioskowana i opcjonalna) różnią się pod względem właściwości farmakologicznych i uzyskiwanych efektów terapeutycznych, a co za tym idzie, w różny sposób zaspokajają potrzeby pacjentów, którzy je stosują.

Wielu lekarzy klinycystów jest zgodnych, co do kwestii, iż badanie jakości życia w przypadku chorych na nadciśnienie tętnicze ze względu na znaczne rozpowszechnienie choroby powinno być nieodzownym elementem terapeutycznym. Pacjent z nadciśnieniem tętniczym, w tym opornym, najczęściej doświadcza niespecyficznych objawów, takich jak bóle i zawroty głowy, zmęczenie, wahania nastroju, krwawienie z nosa czy zaburzenia snu, które znacząco wpływają na jego samopoczucie i jakość życia.

Obrzęki, powstające w przebiegu chorób naczyniowych, także w dużej mierze wpływają niekorzystnie na jakość życia chorego. Występujące najczęściej w przebiegu HF obrzęki kończyn dolnych wpływają istotnie na ograniczenie zakresu ruchu w stawie skokowym górnym oraz utrudniają prawidłową lokomocję. Poza dolegliwościami somatycznymi występuje tu dodatkowo kompleks natężonych patologicznie cech psychicznych. Obrzęk wpływa na czynności dnia codziennego, uprawianie hobby, spotykanie się z przyjaciółmi, a nawet rodzi zaburzenia w kontaktach z najbliższymi. Z powodu zmienionego wyglądu chorzy czują się osamotnieni, wyobcowani, często z tego powodu nie wychodzą z domu.

Dostępne **dane literaturowe jak i wytyczne praktyki klinicznej zwracają uwagę na przewagę torasemidu nad furosemidem pod względem wpływu na jakość życia pacjentów**. Torasemid jest lekiem nowocześniejszym, a jego właściwości farmakokinetyczne, takie jak: **dłuższy czas działania, wyższa biodostępność, aktywność przeciwdrożdżeniowa, neutralność metaboliczna, stwarzają nowe możliwości terapeutyczne**. Zwraca się uwagę na poprawę komfortu życia

pacjentów, stosujących **torasemid – lek ten powoduje znacząco mniejszą częstość mikcji, jak również, dzięki dłuższemu czasowi działania, pozwala na rzadsze jego przyjmowanie, co istotnie wpływa na poprawę stosowania się do zaleceń lekarskich przez pacjenta (ang. *compliance*)**. Terapia torasemidem jest znacząco mniej uciążliwa w skutkach niż terapia furosemidem, co przekłada się na poprawę jakości życia pacjenta także podczas wykonywania codziennych aktywności.

W związku z powyższym można stwierdzić, że **obecnie refundowana ze środków publicznych opcja terapeutyczna (furosemid) nie zaspokaja w pełni potrzeb dotyczących jakości życia pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie oraz pacjentów z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca, a poprawę w tym zakresie można osiągnąć poprzez zastosowanie terapii torasemidem.**

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”). Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*. W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy MEDLINE (*via PubMed*), EMBASE i *Cochrane Library* oraz rejestry trwających badań klinicznych *clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu* w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*Evidence-based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2013.

W kluczowych kwestiach dotyczących wyboru podejścia do analizy, wynikającego ze specyfiki uwzględnionych obszarów terapeutycznych, posłkowano się wynikami ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych (zamieszczonej w załączniku do Analizy problemu decyzyjnego, stanowiącej część niniejszego wniosku).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 7 randomizowanych, opublikowanych prób klinicznych (*podtyp II A*), w których porównano efektywność kliniczną stosowania torasemidu z furosemidem w leczeniu:

- pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie: *TORAFIC 2011, Müller 2003, Lopez 2004*.
- obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca: *TORAFIC 2011, Müller 2003, Lopez 2004, Goebel 1993, Yamato 2003, Kasama 2006* oraz *Ferrara 1993*.

W ramach analizy efektywności praktycznej uwzględniono jedno postmarketingowe badanie bez randomizacji, tj. *TORIC (Cosin 2002)*, które dotyczyło wskazania – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca. Nie odnaleziono doniesień z zakresu praktycznego stosowania torasemidu w porównaniu z furosemidem w leczeniu opornych postaci pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również badania kliniczne z randomizacją niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, tj. *Murray 2001* oraz *Noe 1999*, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji w porównaniu z furosemidem, w populacji pacjentów z obrzękami spowodowanymi niewydolnością serca (dla wskazania - pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie, nie odnaleziono dodatkowych danych na temat bezpieczeństwa).

Odnaleziono również 2 przeglądy systematyczne, tj. *DiNicolantonio 2012* i *Leas 2010* spełniające kryteria włączenia do analizy i potwierdzające wyniki zaczerpnięte z badań pierwotnych zakwalifikowanych do niniejszego opracowania.

Analiza efektywności klinicznej

Pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie

W oparciu o wyniki metaanalizy dwóch badań: *TORAFIC 2011* i *Müller 2003* oraz odrębnej analizy badania *Lopez 2004* (ze względu na heterogeniczność metodologiczną w porównaniu z ww. badanie to nie zostało ujęte w metaanalizie) dla okresu obserwacji 8-9 miesięcy nie wykazano istotnej statystycznie przewagi żadnej z ocenianych interwencji w przypadku punktu końcowego: zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej.

Metaanaliza danych zaczerpniętych z badań *TORAFIC 2011* i *Müller 2003* dla punktu końcowego: zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej również nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy torasemidem i furosemidem w analizowanej populacji pacjentów.

Obliczenia przeprowadzone w oparciu o dane pochodzące z jednego badania tj. *Lopez 2004*, wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w ocenie punktu końcowego: zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej. Różnice pomiędzy wynikami uzyskanymi w ramach metaanalizy a obliczeniami oszacowanymi na podstawie jednego badania mogą wynikać przede wszystkim z niespójności metodologicznej analizowanych badań (w próbie klinicznej *Lopez 2004* analizowane dane pochodzące od niespełna 40 pacjentów >60 r.ż., natomiast wyniki z badań *TORAFIC 2011* i *Müller 2003* oparte zostały na populacji dorosłych liczącej blisko 400 pacjentów).

Ocenę jakości życia oparto o wyniki badania *Müller 2003*, w którym wykorzystano kwestionariusz zawierający 4 domeny. Szczegółowe wyniki dotyczące analizy jakości życia zamieszczono w części dotyczącej wskazania Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca. Próba kliniczna *Müller 2003* dotyczyła, bowiem obu analizowanych obszarów terapeutycznych. Podsumowując, stosowanie torasemidu w porównaniu do furosemidu prowadzi w sposób statystycznie istotny do pozytywnej zmiany w przypadku następujących parametrów odgrywających kluczowe znaczenie w omawianej jednostce chorobowej, a mianowicie: poziom tolerowania leku, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku oraz poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia ograniczenia codziennego życia.

Mając na uwadze fakt, iż trzy randomizowane badania kliniczne (*TORAFIC 2011*, *Müller 2003*, *Lopez 2004*) włączone do analizy, której celem jest ocena efektywności torasemidu w porównaniu z furosemidem w leczeniu pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie uwzględniono również w części niniejszego opracowania dotyczącej populacji pacjentów z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca, wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa dla populacji PNT0, ujęte zostały w części poniżej. Podsumowując dostępne dane, należy podkreślić, iż stosowanie torasemidu w porównaniu z furosemidem nie różni się pod względem parametrów z zakresu oceny bezpieczeństwa. Odsetki wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zgonów ogółem, liczby hospitalizacji z powodu NS i z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie trwania badania, odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu AEs oraz tych, których utracono z badania (ogółem), częstość wystąpienia poszczególnych typów zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ogółem są zbliżone pomiędzy ocenianymi grupami (brak istotności statystycznej różnic w ocenianych okresach obserwacji).

Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

W oparciu o wyniki metaanalizy danych pochodzących z dwóch badań (*TORAFIC 2011* i *Müller 2003*) nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie punktu końcowego: zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 8-9 miesiącach obserwacji. Podobne wyniki uzyskano w przypadku badań nieuwzględnionych w metaanalizie (ze względu na heterogeniczność kliniczną w porównaniu z ww. próbami klinicznymi), tj. *Yamato 2003* i *Kasama 2006* (ocena po 6 miesiącach; nie poddano metaanalizie ze względu na różną formę podania furosemidu przed zakwalifikowaniem pacjentów do udziału w badaniu: *Yamato 2003* – forma doustna FUR, *Kasama 2006* – forma dożylna FUR) oraz *Lopez 2004* (8 miesięczny okres obserwacji).

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami TOR vs FUR w zmianie masy ciała względem wartości wyjściowej zaobserwowano także dla 2 i 6-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu *Goebel 1993*. Istotnie większą zmianę masy ciała względem wartości wyjściowej zanotowano wśród pacjentów przyjmujących torasemid w porównaniu z grupą leczoną furosemidem po 4 tyg. leczenia w próbie klinicznej *Goebel 1993*.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Ocena punktu końcowego: zmiana nasilenia stopnia ciężkości obrzęków przeprowadzona w oparciu o wynik dwóch badań RCT, tj. 8-miesięcznego *TORAFIC 2011* i *Goebel 1993* z 6 tygodniowym okresem obserwacji nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W badaniu *Goebel 1993* dodatkowo analizowano częstość wystąpienia ciężkiej postaci obrzęków względem wartości wyjściowej. Analiza nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w 6 tyg. okresie obserwacji.

W uwzględnionych w niniejszej analizie randomizowanych badaniach klinicznych oceniano również zmianę nasilenia objawów niewydolności serca w skali NYHA (poprawa, brak zmian oraz pogorszenie). Metaanalizy badań *TORAFIC 2011* i *Müller 2003* nie wykazały statystycznie istotnej różnicy w ocenianym punkcie końcowym dla 8-9 miesięcznego okresu obserwacji.

W badaniach *Müller 2003* oraz *Yamato 2003* analizowano także punkt końcowy zdefiniowany, jako: zmianę klasy NYHA względem wartości wyjściowej, dla którego nie odnotowano różnych znamienych statystycznie dla porównania TOR vs FUR. W próbach klinicznych *Kasama 2006*, *Lopez 2004* oraz *Müller 2003* nie odnotowano także istotnych różnic pomiędzy grupami w odsetkach pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych klas NYHA na końcu trwania badania względem wartości wyjściowej. Wyjątek stanowią wyniki pochodzące z badania *Kasama 2006* (dla 6-miesięcznego okresu obserwacji) – w klasie III NYHA znalazło się istotnie mniej pacjentów (mając na uwadze wartości wyjściowe) leczonych TOR niż FUR.

Istotnie statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano również w 32-tygodniowym okresie obserwacji badania *TORAFIC 2011* dla punktu końcowego nagłe parcie na mocz. Różnic takich nie stwierdzono w pozostałych punktach czasowych trwania badania, tj. po 4., 12. i 24. tyg.

W przypadku punktów końcowych: nykturia (*TORAFIC 2011*), nasilenie diurezy oraz nasilenie natriurezy (*Ferrara 1993*), różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie.

Oszacowania przeprowadzone dla parametru: nasilenie kaliurezy dla 28-dniowego okresu obserwacji przyjętym w badaniu *Ferrara 1993*, wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji. Ponadto poziom potasu we krwi po 28 dniach leczenia był w sposób statystycznie istotny wyższy w grupie pacjentów leczonych torasemidem w porównaniu do furosemidu. Podobnej zależności nie potwierdziły dane z badań *Lopez 2004* (8-miesięczne) oraz *Goebel 1993* (6 tyg.).

Różnice pomiędzy grupami w ocenie poziomu sodu we krwi, w badaniach *Ferrara 1993* i *Goebel 1993* nie były istotne statystycznie.

W celu przeprowadzenia oceny wpływu leczenia diuretykami pętlowymi (TOR vs FUR) na jakość życia w badaniu *Müller 2003* wykorzystano kwestionariusz oparty o 4 domeny (szczegółowy opis zamieszczony został w załączniku Kwestionariusz oceny jakości życia).

Statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji raportowano w przypadku następujących parametrów oceny jakości życia pacjentów z obrzękami spowodowanymi niewydolnością serca, objętych leczeniem z zastosowaniem diuretyków pętlowych: poziom tolerowania leku, nasilenie parcia na mocz, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku, poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia ograniczenia codziennego życia po 1-9 miesiącach trwania terapii, średnia liczba mikcji w ciągu 6h od podania leku (miesiące 1-9) oraz uśredniona, skumulowana liczba mikcji w ciągu 3h, 6h i 12 h od momentu przyjęcia leku (dla 9-miesięcznego okresu obserwacji). Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano dla parametru: ogólna efektywność leczenia.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, iż w ocenianych okresach obserwacji (28 dni – 9 miesięcy) różnice pomiędzy porównywanymi grupami (TOR vs FUR) w częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, poszczególnych rodzajach AEs związanych z leczeniem oraz ogółem, rezygnacji z udziału w leczeniu z powodu AEs (dane z badań: *Ferrara 1993*, *TORAFIC 2011*, *Goebel 1993* – nie przeprowadzono metaanalizy ze względu na heterogeniczność metodologiczną i kliniczną) oraz utraty pacjentów z badania (*TORAFIC 2011*, *Müller 2003*, *Kasama 2006*, *Lopez 2004* – nie przeprowadzono metaanalizy ze względu na heterogeniczność metodologiczną i kliniczną) są nieistotne statystycznie.

Ocena punktu końcowego: zgony ogółem, wykazała brak różnic pomiędzy torasemidem a furosemidem w analizowanym okresie obserwacji (9 miesięcy).

Brak statystycznie istotnych różnic odnotowano również w uwzględnionym okresie obserwacji (9 miesięcy) w przypadku następujących punktów końcowych: liczba hospitalizacji z powodu NS, liczba hospitalizacji z przyczyn sercowo-

naczyniowych. Dodatkowo autorzy badania Müller 2003 oszacowali różnice pomiędzy grupami w łącznej liczbie dni hospitalizacji z powodu niewydolności serca (nieistotne statystycznie) oraz z powodu NS i przyczyn sercowo-naczyniowych (statystyczna istotność na korzyść ocenianej interwencji). Należy jednak podkreślić, iż różnice te wynikają głównie z powodu przedłużonej hospitalizacji jednego pacjenta w ramieniu z FUR, na co zwrócili również uwagę autorzy badania Müller 2003.

Analiza efektywności praktycznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie post-marketingowe, bez randomizacji i zamaskowania TORIC (Cosin 2002) oceniające efektywność praktyczną torasemidu w porównaniu z furosemidem w populacji pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, w której obrzęki notuje się u większości chorych.

Nie odnaleziono danych dotyczących praktycznego zastosowania ocenianej interwencji w populacji pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie. Nie odnaleziono również badań, mimo próby poszerzenia kryteriów włączenia o wskazanie niezawężone do postaci opornych NT.

Analiza efektywności praktycznej stosowania torasemidu w porównaniu z furosemidem w analizowanej populacji pacjentów wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w następujących punktach końcowych: zmiana nasilenia objawów NS w skali NYHA – poprawa o przynajmniej 1 klasę, brak zmian oraz pogorszenie. Nieprawidłowy poziom potasu we krwi notowano w sposób statystycznie istotny częściej w grupie FUR aniżeli TOR. Przeprowadzone oszacowania wykazały także statystyczną istotność różnic pomiędzy grupami na korzyść TOR w przypadku parametrów: liczba pacjentów zaklasyfikowana do klasy pierwszej lub drugiej NYHA oraz do klasy III lub IV.

Statystycznie istotnie częściej raportowano zgony ogółem oraz zgony z przyczyn sercowych w grupie pacjentów leczonych furosemidem w porównaniu do TOR. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w odsetkach częstości wystąpienia zgonów nagłych i nienagłych oraz zgonów z przyczyn niesercowych.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej substancji, jaką jest torasemid (produkt leczniczy Diuver®) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca potwierdziła, że preparat ten jest lekiem dobrze tolerowanym i cechującym się akceptowalnym bezpieczeństwem stosowania.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Diuver® do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianej interwencji ($\geq 1/100$ osób) należą hipokaliemia, zaburzenia żołądka i jelit (takie jak utrata apetytu, ból brzucha, biegunka, nudności i wymioty, zaparcia i zapalenie trzustki) oraz zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych.

Na stronie internetowej FDA (ang. *Food and Drug Administration*) odnaleziono informacje na temat możliwości wystąpienia zapalenia trzustki a także leukopenii, trombocytopenii, zespołu Stevensa-Johnsona i zespołu Lyella, jako możliwych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem terapii torasemidem. Na stronach, EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie odnaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji.

W oparciu o wyniki dwóch randomizowanych badań dodatkowo uwzględnionych w ocenie profilu bezpieczeństwa (Murray 2001 i Noe 1999) można stwierdzić, że torasemid jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów z obrzękami spowodowanymi niewydolnością serca (brak dodatkowych doniesień z zakresu bezpieczeństwa dla populacji z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie). W badaniu Murray 2001 ocenę profilu bezpieczeństwa torasemidu względem furosemidu przeprowadzono w ciągu 12 miesięcy, natomiast w badaniu Noe 1999 przez 6 miesięcy, co można uznać za okres czasu, pozwalający na dobrą i obiektywną ocenę działania leków. Odsetek zgonów wśród pacjentów leczonych torasemidem i furosemidem w obydwu grupach był zbliżony (nie wykazano różnic istotnych statystycznie) dla obydwu badań. Nie wykazano również istotnych różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów stosujących poszczególne interwencje. Warto podkreślić, że poszczególne zdarzenia niepożądane występowały u stosunkowo niewielkiej grupy pacjentów oraz w większości nie zostały zaklasyfikowane jako związane z zastosowanym leczeniem. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym opisywanym w badaniu Murray 2001 były przypadki hospitalizacji z powodu odwodnienia (~5% w obu grupach). Statystycznie istotne różnice na korzyść furosemidu raportowano w przypadku: rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz utraty pacjentów z badania ogółem.

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że **produkt leczniczy Diuver® stosowany w terapii pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca jest lekiem dobrze tolerowanym przez większość chorych, a jego profil bezpieczeństwa uznano za akceptowalny.**

Wnioski

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Diuver® (substancja czynna: torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia opornego na leczenie (wskazanie 1) oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca (wskazanie 2). Analiza obejmuje porównanie z refundowaną technologią opcjonalną, tj. furosemidem, która we wskazaniu 1 podawana jest podobnie jak torasemid w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze (szczegółowy opis w Analizie problemu decyzyjnego) oraz w monoterapii w przypadku wskazania 2.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 r.ż.) z:

- Pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie;
- Obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Diuver® wskazaniami do stosowania leku są: 1) nadciśnienie pierwotne oraz 2) obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca, obrzęki płuc, obrzęki pochodzenia wątrobowego oraz obrzęki pochodzenia nerkowego. Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji, choć wnioskowane wskazanie nr 1 jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego, a wnioskowane wskazanie nr 2 dotyczy wybranego rodzaju obrzęków.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMIT).

Pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie

W procesie wyszukiwania odnaleziono trzy randomizowane badania typu *head to head* bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (TOR) z wybranym komparatorem (FUR) we wskazaniu oporna postać pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Choć informacje na temat analizowanego wskazania nie zostały ujęte w sposób bezpośredni w uwzględnionych badaniach (*TORAFIC 2011*, *Müller 2003*, *Lopez 2004*) – brak zdefiniowania populacji, jako „oporna postać pierwotnego nadciśnienia tętniczego”, w oparciu o dostępne informacje, tj. kryterium włączenia w badaniu *TORAFIC 2011* – wcześniej leczeni pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, *Müller 2003* – wartości ciśnienia tętniczego wskazujące na nadciśnienie, leczone wcześniej bez uzyskania kontroli, *Lopez 2004* – wcześniej leczone nadciśnienie, należy przyjąć, iż populacja pacjentów (a przynajmniej jej istotna część) włączeni do ww. wymienionych prób klinicznych dotknięta była leczoną wcześniej postacią nadciśnienia tętniczego.

Czas trwania leczenia w badaniach włączonych do analizy głównej niniejszego opracowania wynosił 8–9 miesięcy. Uwzględniono wszystkie zaprezentowane w analizowanych próbach klinicznych okresy obserwacji celem przedstawienia pełnego obrazu z zakresu efektywności klinicznej TOR w porównaniu z FUR stosowanych w populacji pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie.

Porównanie bezpośrednie przeprowadzone w oparciu o metaanalizę dwóch badań (*TORAFIC 2011* i *Müller 2003*) dla okresu obserwacji 8-9 miesięcy wykazało, iż stosowanie torasemidu w zalecanej dawce 10 mg w porównaniu z furosemidem (40 mg) jest porównywalnie skuteczne w zakresie zmiany skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej oraz zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej w analizowanej populacji pacjentów. Oddzielna analiza badania *Lopez 2004* potwierdziła brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w ocenie zmiany skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej. Oszacowania przeprowadzone w oparciu o dane pochodzące z próby klinicznej *Lopez 2004*, wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w ocenie punktu końcowego: zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej. Różnice pomiędzy wynikami uzyskanymi w ramach metaanalizy a obliczeniami oszacowanymi na podstawie jednego badania mogą wynikać przede wszystkim z niespójności metodologicznej analizowanych badań (w próbie klinicznej *Lopez 2004* liczebność populacji wynosi <40 pacjentów, kryterium włączenia był wiek powyżej 60 r.ż., natomiast wyniki z badań *TORAFIC 2011* i *Müller 2003* oparte zostały na populacji dorosłych (≥18 r.ż.) liczącej ~400 pacjentów).

Ocena jakości życia oparta została o wyniki zaczerpnięte z próby klinicznej Müller 2003. **Wyniki oraz wnioski dotyczące analizy jakości życia wskazują na istotną poprawę jakości życia pacjentów leczonych torasemidem w porównaniu z furosemidem.**

Częstość występowania: zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zgonów ogółem, liczby hospitalizacji z powodu NS i z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie trwania badania, odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu AEs oraz tych, których utracono z badania (ogółem), częstość wystąpienia poszczególnych typów zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ogółem, są zbliżone pomiędzy ocenianymi grupami. Zatem **analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla 8-9 miesięcznego okresu obserwacji wykazała, iż TOR cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do komparatora.**

Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

W procesie wyszukiwania odnaleziono siedem randomizowanych badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (TOR) z wybranym komparatorem (FUR) we wskazaniu obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca (TORAFIC 2011, Müller 2003, Lopez 2004, Goebel 1993, Yamato 2003, Kasama 2006, Ferrara 1993). W próbach klinicznych: (1) Goebel 1993, TORAFIC 2011, Müller 2003 – w opisie charakterystyki pacjentów autorzy wymieniają obrzęki, jako cechę kliniczną ocenianej populacji; (2) Yamato 2003, Kasama 2006, Lopez 2004 – wcześniej stosowano diuretyki, które w niewydolności serca podaje się pacjentom w sytuacji wystąpienia obrzęków; (3) Ferrara 1997 – w przypadku tej próby klinicznej przyjęto założenie, poparte wynikami ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych [patrz załącznik w APD] oraz odnalezionymi danymi literaturowymi (rozpatrywanymi na potrzeby Analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, stanowiącej część niniejszego wniosku), iż jednym z kluczowych symptomów, istotnym z punktu widzenia podejścia terapeutycznego, raportowanym u chorych z zastoinową niewydolnością serca są obrzęki.

Czas trwania leczenia w badaniach włączonych do niniejszej analizy wynosił 28 dni – 9 miesięcy. W celu przedstawienia pełnego profilu efektywności klinicznej TOR vs FUR w leczeniu pacjentów z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca uwzględniono wszystkie okresy obserwacji zaprezentowane w próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy celem przedstawienia pełnego obrazu efektywności ocenianej interwencji.

Porównanie bezpośrednio przeprowadzone w oparciu o metaanalizę dwóch badań (TORAFIC 2011 i Müller 2003) dla okresu obserwacji 8-9 miesięcy wykazało, iż stosowanie torasemidu w zalecanej dawce 10 mg w porównaniu z furosemidem (40 mg) jest porównywalnie skuteczne w ocenie punktu końcowego w postaci zmiany masy ciała względem wartości wyjściowej. Uzyskane wyniki zostały potwierdzone obliczeniami wykonanymi dla badań, których ze względu na zaistniałą heterogeniczność (metodologiczną i/lub kliniczną) nie ujęto w metaanalizie tj. 6-miesięczne próby kliniczne Yamato 2003 i Kasama 2006 oraz Lopez 2004 (8-miesięczny okres obserwacji) i Goebel 1993 (2 i 6 –tyg. okres obserwacji). Istotnie większy spadek masy ciała względem wartości wyjściowej zanotowano wśród pacjentów przyjmujących torasemid w porównaniu z grupą leczoną furosemidem po 4 tyg. leczenia w próbie klinicznej Goebel 1993.

W oparciu o wyniki dwóch badań TORAFIC 2011 i Goebel 1993, należy stwierdzić, iż **skuteczność stosowania TOR względem FUR jest zbliżona także w przypadku oceny zmiany nasilenia stopnia ciężkości obrzęków.** Dodatkowo w próbie klinicznej Goebel 1993 analizowano częstość wystąpienia ciężkiej postaci obrzęków względem wartości wyjściowej. Analiza nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w 6 tyg. okresie obserwacji.

Porównywalną skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem odnotowano również w zakresie punktów końcowych dotyczących nasilenia objawów niewydolności serca w skali NYHA analizowanych w badaniach: Müller 2003 oraz Yamato 2003, Kasama 2006, Lopez 2004 (tj. wystąpienie poprawy, braku zmian lub pogorszenia; zmiana klasy NYHA względem wartości wyjściowej; odsetki pacjentów zaklasyfikowanych do poszczególnych klas NYHA w końcowym). Jedynie wyniki pochodzące z próby klinicznej Kasama 2006 (dla 6-miesięcznego okresu obserwacji) wskazują, iż istotnie rzadziej pacjenci ujęci byli w klasie III NYHA (względem wartości wyjściowych) w grupie objętej leczeniem TOR aniżeli FUR.

W ocenianym w badaniu TORAFIC 2011 punkcie końcowym: nagłe parcie na mocz raportowano istotną na korzyść ocenianej interwencji dla 32-tygodniowego okresu obserwacji. W pozostałych punktach czasowych trwania badania (4., 12. i 24. tyg.) takich różnic nie stwierdzono.

W przypadku nasilenia natriurezy i nasilenia diurezy oraz nykturii skuteczność porównywanych interwencji jest zbliżona dla ocenianych okresów obserwacji.

Statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji wykazano w wyniku oszacowań przeprowadzonych dla parametru: nasilenie kaliurezy ocenianym w jednej próbie klinicznej dla 28-dniowego okresu obserwacji. Ponadto poziom

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

potasu we krwi po 28 dniach leczenia był w sposób statystycznie istotny wyższy w grupie pacjentów leczonych TOR w porównaniu do FUR. Nie potwierdziły tego wyniki badań *Goebel 1993* (6 tyg.) oraz *Lopez 2004* (8-miesięczne). Brak różnic pomiędzy grupami raportowano w ocenie poziomu sodu we krwi.

Ocenę wpływu terapii z użyciem diuretyków pętlowych (TOR vs FUR) na jakość życia analizowanej populacji pacjentów przeprowadzono w oparciu o wyniki badania *Müller 2003*. Statystycznie istotne różnice na korzyść torasemidu raportowano w większości parametrów dotyczących oceny jakości życia pacjentów z obrzękami spowodowanymi niewydolnością serca, objętych leczeniem z zastosowaniem diuretyków pętlowych. Przewagę torasemidu nad furosemidem w ocenie jakości życia potwierdzono również w ramach dodatkowej oceny skuteczności przeprowadzonej na podstawie danych pochodzących z 12-miesięcznego badania *Murray 2001*.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TOR vs FUR), w przypadku częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, poszczególnych rodzajach AEs związanych z leczeniem oraz ogółem, rezygnacji z udziału w leczeniu z powodu zdarzeń niepożądanych oraz utraty pacjentów z badania. Ocena punktu końcowego: zgony ogółem, wykazała brak różnic pomiędzy torasemidem a furosemidem w analizowanym okresie obserwacji. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic również w przypadku następujących punktów końcowych: liczba hospitalizacji (z powodu NS oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych).

Warto natomiast podkreślić **wysoką efektywność praktyczną** (istotnie lepszą skuteczność w kilku ocenianych parametrach oraz korzystny profil bezpieczeństwa) **ocenianego diuretyku (TOR) w porównaniu z innym lekiem tej samej grupy (FUR)** w populacji pacjentów z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca.

Podsumowując, **stosowanie torasemidu jest porównywalnie skuteczne do leczenia z udziałem innego diuretyku pętlowego, tj. furosemidu**, a w niektórych ocenianych parametrach (dane z pojedynczych badań) także **znaczaco bardziej efektywne** aniżeli w grupie pacjentów leczonych FUR. Podkreślić należy, iż **TOR wpływa korzystnie na jakość życia**, zarówno w populacji pacjentów z oporną na leczenie postacią pierwotnego nadciśnienia tętniczego oraz obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca i to w przypadku tak kluczowych parametrów jak: poziom tolerowania leku, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku czy poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia ograniczenia codziennego życia. **Profil bezpieczeństwa torasemidu jest równie akceptowalny jak w interwencji alternatywnej.**

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Diuver® wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z analizowanych populacji oraz jakość ich życia, szczególnie ważną w algorytmach postępowania medycznego wymagających długofalowych terapii, przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne grupie dorosłych pacjentów dotkniętych oporną na leczenie postacią pierwotnego nadciśnienia tętniczego oraz obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [23] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [25]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [28];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [40].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;

- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [26].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Diuver® (torasemid) z furosemidem w leczeniu:

- 1) Pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie (wskazanie zawężone względem wskazania rejestracyjnego);
- 2) Obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca (wskazanie dotyczące wybranego rodzaju obrzęków).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	<p>Populacja dorosłych pacjentów z:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie (wskazanie 1); 2) Obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca (wskazanie 2). 	<p>Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji.</p> <p>Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia (np. przewlekła choroba nerek)</p>
Interwencja	<p>Produkt leczniczy Diuver® (torasemid) występujący w postaci tabletek (5 mg lub 10 mg), stosowany doustnie.*</p>	<p>Inna substancja czynna, inny schemat podawania</p>
Komparatory	<p>Furosemid (w postaci tabletek, stosowany doustnie).*</p>	<p>Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej; inna substancja czynna, inny schemat podawania, brak grupy kontrolnej).</p>
	<p>Wskazanie 1 <u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Zmiana skurczowego ciśnienia krwi (SBP) względem wartości wyjściowej; ➤ Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP) względem wartości wyjściowej; <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, poszczególne typy AEs); ➤ zgony ogółem; ➤ liczba hospitalizacji; ➤ rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. 	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.</p>
Wyniki	<p>Wskazanie 2 <u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; ➤ zmiana nasilenia stopnia ciężkości obrzęków (poprawa, brak zmian, pogorszenie); ➤ zmiana nasilenia objawów NS w skali NYHA (poprawa, brak zmian, pogorszenie); ➤ zmiana klasy NYHA względem wartości wyjściowej; ➤ liczba pacjentów wg klasy NYHA; ➤ nagłe parcie na mocz; ➤ nykturia; ➤ nasilenie diurezy; ➤ nasilenie natriurezy; ➤ nasilenie kaliurezy; ➤ poziom sodu we krwi; ➤ poziom potasu we krwi; ➤ ocena jakości życia (poziom tolerowania leku, 	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>ogólna efektywność leczenia, nasilenie parcia na mocz, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku, poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia w ograniczenia codziennego życia, średnia liczba mikcji w ciągu 6h od przyjęcia leku, uśredniona, skumulowana liczba mikcji w ciągu 3, 6 i 12 h od przyjęcia leku);</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, poszczególne typy AEs); ➤ zgony ogółem; ➤ liczba hospitalizacji; ➤ rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. 	
Typ badań	<p>Badania z randomizacją</p> <p>Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Okres leczenia <7 dni (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z okresem leczenia <7 dni); ➤ Badania wtórne, ➤ Badania bez randomizacji, ➤ Badania przedkliniczne. ➤ Liczba pacjentów <10 (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne <10 pacjentów);
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania opublikowane; ➤ Publikacja pełnotekstowa; ➤ Publikacja w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania nieopublikowane; ➤ Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz.

*w przypadku wskazania: pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie w obu ramionach stosuje się leczenie skojarzone, którego charakterystykę podano w APD

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- Analiza efektywności praktycznej - długoterminowe badania postmarketingowe;
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
 - opublikowane badania RCT – wykluczone z analizy głównej, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym;
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [23] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność interwencji w postaci torasemidu podawanego drogą doustną.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z: DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) i *Health Technology Assessment (HTA) Database* (dodatkowo).

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 26 sierpnia 2016 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (█). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (█).

Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono - przeglądy systematyczne. Wnioski płynące z odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - EMA (*European Medicine Agency*);
 - FDA (*Food and Drug Administration*);
 - URPLW MiPB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych*).
- rejestry badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov.
 - www.clinicaltrialsregister.eu.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 26 sierpnia 2016 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych”.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (██████████). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność

między analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (■). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia opublikowane w języku angielskim lub polskim (wytyczne HTA).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [26].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okien dialogowych wpisano słowo kluczowe: torasemide.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, tj. *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono odpowiednio, 23 i 2 rekordy.

Spośród nich 2 badania z bazy *Clinicaltrial.gov* zostały opublikowane, w tym 1 (badanie TORAFIC) włączone do niniejszej analizy. Dodatkowo odnaleziono 1 badanie spełniające kryteria włączenia do analizy, posiadające status „trwające”. Badania odszukane w rejestrze *Clinicaltrialsregister.eu* nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia opartych o schemat PICOS.

Szczegółowe informacje zamieszczono w załączniku Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- ◆ dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- ◆ dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana, jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [28]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności badań z randomizacją dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [23]. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Dodatkowo wykorzystano skale Newcastle - Ottawa Scale (NOS) – narzędzie do oceny badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych) oraz AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [29, 30]. W ocenie wg skali AMSTAR przyjęto następujące kryteria oceny: (1) <5 punktów – przegląd o niskiej jakości, (2) 5-8 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości, (3) ≥9 punktów – przegląd o wysokiej jakości [23].

Aktualny formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych w skali AMSTAR zamieszczono w Załączniku 8.5.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [23].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [28, 41, 42, 43]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [28, 41]. Przy czym w przypadku proporcji procedurę meta-analizy oparto o transformację Freemana-Tukeya [44].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [28], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary

wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [28].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.2.1. Odds Change Ratio

Dla dychotomicznych punktów końcowych, dla których dostępne były liczby/odsetki pacjentów dotyczące wystąpienia ocenianego dychotomicznego punktu końcowego na początku badania (*baseline*) oraz po rozpatrywanym okresie obserwacji wykorzystano do obliczeń specjalnie skonstruowany parametr statystyczny ujmujący nie tylko odsetki końcowe, ale także ich zmianę względem *baseline*.

Mianowicie, użyto ilorazu zmiany szans (*Odds Change Ratio*, OCR) będącego rozszerzeniem powszechnie stosowanego ilorazu szans (*Odds Ratio*, OR) i zdefiniowanego jako iloraz dwóch wartości OR: „po okresie obserwacji” vs „przed rozpoczęciem leczenia” w grupie interwencyjnej (A) i analogicznego w grupie kontrolnej (B). Wyraża się to wzorem:

$$OCR (A \text{ vs } B) = \frac{OR_A}{OR_B} = \frac{\frac{p'_A \cdot (1-p_A)}{1-p'_A \cdot p_A}}{\frac{p'_B \cdot (1-p_B)}{1-p'_B \cdot p_B}}$$

gdzie p_A i p_B to odpowiednio prawdopodobieństwa przed rozpoczęciem leczenia w grupach interwencyjnej (A) i kontrolnej (B), zaś p'_A i p'_B to analogiczne prawdopodobieństwa po okresie obserwacji.

Z racji tego, że dane „po okresie obserwacji” vs „przed rozpoczęciem leczenia” dotyczą tych samych pacjentów, są one w oczywisty sposób skorelowane (pacjent niecierpiący na daną dolegliwość przed leczeniem ma większe szanse na to, że i po okresie obserwacji będzie od niej wolny w porównaniu do pacjenta mającego daną dolegliwość na wstępie). Założono, więc współczynnik korelacji (ρ) na poziomie 0,75, który zastosowano szacowania do OR-ów „po okresie obserwacji” vs „przed rozpoczęciem leczenia” wewnątrz grup interwencyjnej i kontrolnej. Współczynnik ten nie ma wpływu na wartość oczekiwaną parametru OCR, ale ma wpływ na błąd standardowy i w konsekwencji na szerokość przedziału ufności. Przyjęta wartość w sposób ostrożny odzwierciedla faktyczny związek w danym zagadnieniu klinicznym. Przechodząc na wzory:

$$SE^2(\log(OCR)) = SE^2(\log(OR_A)) + SE^2(\log(OR_B)), \text{ zaś}$$

$$SE^2(\log(OR_A)) = \frac{1}{n_A} + \frac{1}{N-n_A} + \frac{1}{n'_A} + \frac{1}{N_A-n'_A} - 2\rho \sqrt{\left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{N-n_A}\right) \left(\frac{1}{n'_A} + \frac{1}{N_A-n'_A}\right)}, \text{ gdzie}$$

N_A – to liczba pacjentów w grupie A (interwencja),

n_A - liczba pacjentów cierpiących na daną dolegliwość przed rozpoczęciem badania w grupie A,

n'_A - liczba pacjentów cierpiących na daną dolegliwość po okresie leczenia w grupie A.

Ponadto $SE^2(\log(OR_B))$ wyraża się analogicznym wzorem jak $SE^2(\log(OR_A))$. Przedziały dla OCR ufności konstruowane są na podstawie SE zgodnie ze standardową metodyką jak dla parametru OR.

1.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz

WMD – *weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [28]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [28] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I² [28]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczności może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [28]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [28].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników, jednego lub większej liczby z włączonych badań, błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [28]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pól zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TORASEMIDU W PORÓWNANIU Z FUROSEMIDEM W POPULACJACH PACJENTÓW Z PIERWOTNYM NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM OPORNYM NA LECZENIE ORAZ OBRZĘKAMI SPOWODOWANYMI ZASTOINOWĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano następujące randomizowane badania kliniczne porównujące ocenianą interwencję (torasemid) z komparatorem (furosemid), które wymieniono poniżej w podziale na analizowane wskazania:

- pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie: *TORAFIC 2011* [1, 2], *Müller 2003* [3], *Lopez 2004* [4];
- obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca: *TORAFIC 2011* [7, 8], *Müller 2003* [9], *Lopez 2004* [14], *Goebel 1993* [13], *Yamato 2003* [11], *Kasama 2006* [10] oraz *Ferrara 1993* [12].

2.1. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

W ramach przeprowadzonej metaanalizy dla wybranych punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji (TOR) w porównaniu z komparatorem (FUR), uwzględniono dwa badania *TORAFIC 2011* oraz *Müller 2003*.

Oba badania zaprojektowano, jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne typu *open-label*. Rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał maskowaniu. W badaniu *TORAFIC 2011* zastosowano randomizację blokową, w próbie klinicznej *Müller 2003* nie podano szczegółowego opisu losowego przydziału pacjentów do grup. Informację z zakresu przepływu pacjentów w trakcie okresu obserwacji wraz z przyczynami utraty z badania przedstawiono w sposób wyczerpujący zarówno w pracy *TORAFIC 2011*, jak również *Müller 2003*.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration. Przeprowadzona ocena wykazała, iż większość prób klinicznych włączonych do analizy głównej cechowała się niskim lub umiarkowanym ryzykiem błędu (badanie o wysokiej lub średniej wiarygodności).

Badania, których wyniki poddano metaanalizie, tj. *TORAFIC 2011* i *Müller 2003* cechowały się ponadto zbliżonymi charakterystykami populacji pacjentów w postaci kluczowych parametrów klinicznych takich jak wiek pacjentów, odsetek chorych w klasie II-III NYHA, zalecane dawkowanie, definicje punktów końcowych oraz okres obserwacji, które stanowiły zarazem ujednolicone kryteria włączenia do metaanalizy.

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy badaniami *TORAFIC 2011* i *Müller 2003* a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

Badaniami niekwalifikującymi się do uwzględnienia w ramach metaanalizy wyników były następujące próby kliniczne: (1) *Kasama 2006* i *Yamato 2003* – brak metaanalizy z powodu odmiennej formy podania furosemidu przed rozpoczęciem badania, tj. w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do udziału w próbie klinicznej *Kasama 2006*, FUR podawano w formie dożylniej, natomiast w przypadku badania *Yamato 2003* w formie doustnej; ww. niepoddano agregacji danych z badaniami *TORAFIC 2011* i *Müller 2003* ze względu na odmienne okresy obserwacji 6 vs 8-9 miesięcy, podawanie furosemidu przed udziałem w badaniu; dawkowanie TOR 4-8 mg w porównaniu do 10 mg w próbach *TORAFIC 2011* i *Müller 2003*; (2) *Lopez 2004* - ze względu

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

na heterogeniczność kliniczną (tylko starsi pacjenci >60 rż.), dawkowanie TOR 10-20 mg; (3) *Goebel 1993* – odbiegający od pozostałych 6-tygodniowy okres obserwacji; (4) *Ferrara 1993* – 28 dni obserwacji, dawka FUR 25 mg oraz (4) *Kasama 2006* – dawkowanie FUR 20-40 mg, populacja pacjentów w wieku >45 rż..

2.2. Skuteczność kliniczna – pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności torasemidu w porównaniu z furosemidem w analizowanym wskazaniu.

Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania TOR vs FUR – pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Wartość baseline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD)*	MD (95% CI)*	Wynik metaanalizy, WMD (95% CI)*	Ocena heterogeniczności	Wartość p*				
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi (SBP) względem wartości wyjściowej [mmHg]	TORAFIC 2011	TOR-PR	77	8 m-cy	133,5 (18,2)	133,4 (17,5)	-0,10 (17,90)	3,40 (-2,60; 9,40)	Inverse variance fixed effects model WMD = 1,53 (-2,49; 5,55)	Cochran Q=0,68(df=1) I ² (inconsistency)=0,00 %	0,41				
		FUR	78		137,6 (19,1)	134,1 (21,0)	-3,50 (20,14)								
	Müller 2003	TOR	122	9 m-cy	142,0 (21,0)	137,0 (20,0)	-5,00 (20,54)	0,00 (-5,42; 5,42)							
		FUR	115		143,0 (24,0)	138,0 (19,0)	-5,00 (21,98)								
	Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP) względem wartości wyjściowej [mmHg]	TORAFIC 2011	TOR-PR	77	8 m-cy	78,0 (11,9)	76,7 (10,6)	-1,30 (11,32)				0,00 (-3,67; 3,67)	Inverse variance fixed effects model WMD = 1,22 (-1,09; 3,52)	Cochran Q=0,69(df=1) I ² (inconsistency)=0,00 %	0,41
			FUR	78		78,0 (12,3)	76,7 (11,7)	-1,30 (12,01)							
Müller 2003		TOR	122	9 m-cy	82,0 (12,0)	80,0 (12,0)	-2,00 (12,04)	2,00 (-0,95; 4,95)							
		FUR	115		84,0 (12,0)	80,0 (10,0)	-4,00 (11,15)								
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi (SBP) względem wartości wyjściowej [mmHg]		Lopez 2004	TOR	19	8 m-cy	147 (3**)	126 (2**)	-21,0 (2,65**)	-6,00 (-15,40; 3,40)	nd	nd	0,21			
			FUR	17		140 (4**)	125 (4**)	-15,0 (4,0**)							
Zmiana	Lopez	TOR	19	8 m-cy	92 (2**)	74 (2**)	-18,0 (2,00)	-6,00	nd	nd	0,03				

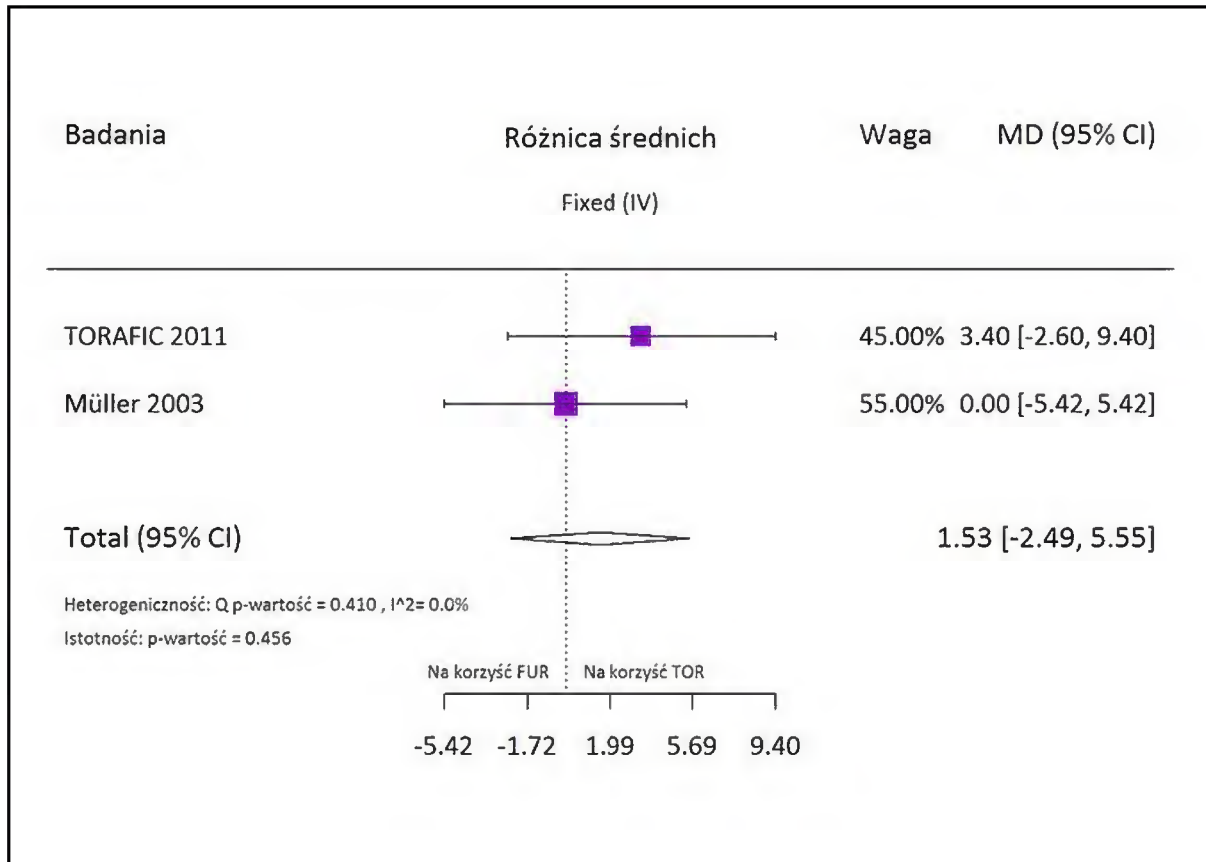
Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

rozkruczonego ciśnienia krwi (DBP) względem wartości wyjściowej [mmHg]	2004		(-11,54; -0,46)		
	FUR	17	88 (2**)	76 (2**)	-12,0 (2,00)

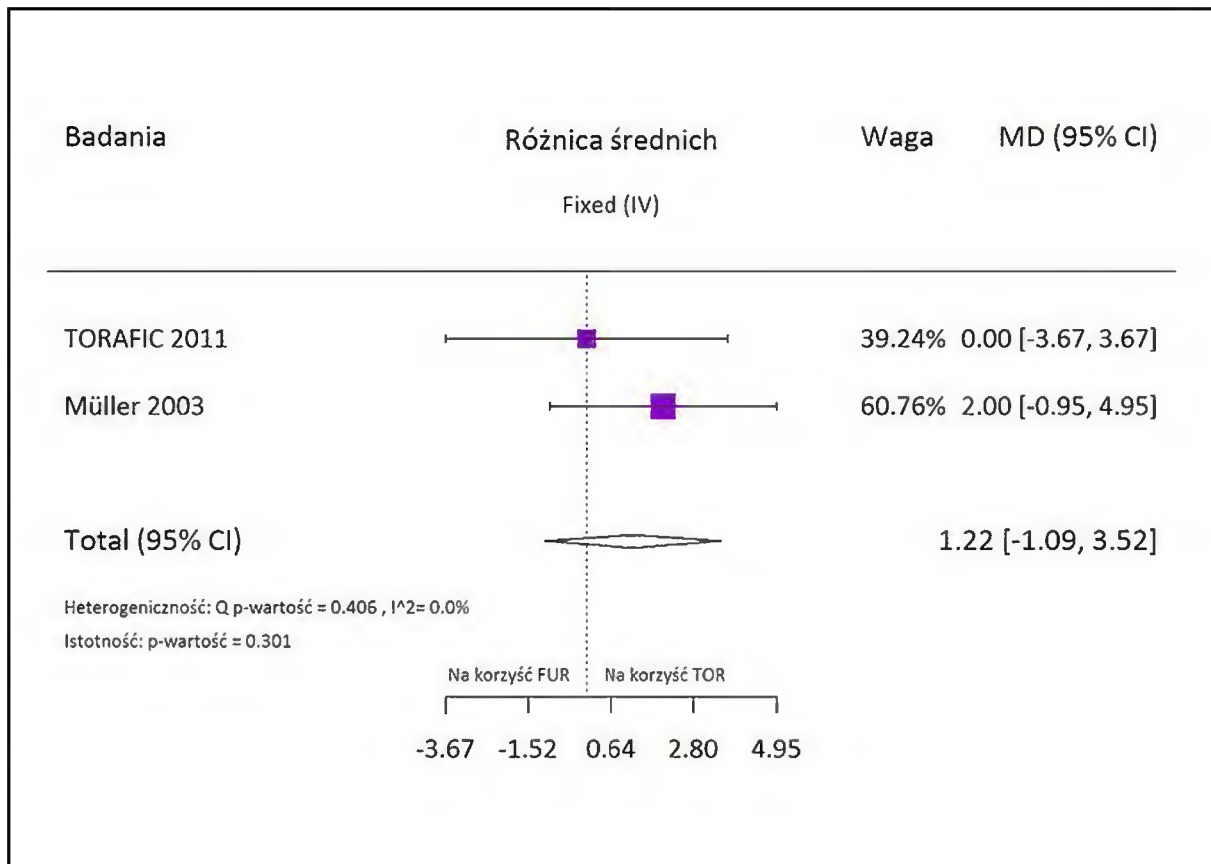
*oszacowano na podstawie dostępnych danych; **wartość SEM

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz przedstawiono poniżej w formie graficznej.

Wykres 1. Metaanaliza różnicy średnich wartości SBP po 8-9 miesiącach leczenia; TOR vs FUR (TORAFIC 2011, Müller 2003)



Wykres 2. Metaanaliza różnicy średnich wartości DBP po 8-9 miesiącach leczenia; TOR vs FUR (TORAFIC 2011, Müller 2003)



W oparciu o wyniki metaanalizy dwóch badań (brak heterogeniczności statystycznej): TORAFIC 2011 i Müller 2003 oraz odrębnej analizy badania Lopez 2004 (ze względu na heterogeniczność metodologiczną w porównaniu z ww. badaniem to nie zostało ujęte w metaanalizie) dla okresu obserwacji 8-9 miesięcy nie wykazano istotnej statystycznie przewagi żadnej z ocenianych interwencji w przypadku punktu końcowego: zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej.

Metaanaliza danych zaczerpniętych z badań TORAFIC 2011 i Müller 2003 dla punktu końcowego: zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej również nie wykazała statycznie istotnych różnic pomiędzy torasemidem i furosemidem w analizowanej populacji pacjentów.

Obliczenia przeprowadzone w oparciu o dane pochodzące z jednego badania tj. Lopez 2004, wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w ocenie punktu końcowego: zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej. Różnice pomiędzy wynikami uzyskanymi w ramach metaanalizy a obliczeniami oszacowanymi na podstawie jednego badania mogą wynikać przede wszystkim z niespójności metodologicznej analizowanych badań (w próbie klinicznej Lopez 2004 analizowane dane pochodzą od niespełna 40 pacjentów >60 r.ż., natomiast wyniki z badań TORAFIC 2011 i Müller 2003 oparte zostały na populacji dorosłych liczącej blisko 400 pacjentów).

Ocenę jakości życia oparto o wyniki badania Müller 2003, w którym wykorzystano kwestionariusz zawierający 4 domeny (opis znajduje się w załączniku Kwestionariusz oceny jakości życia). Szczegółowe wyniki dotyczące analizy jakości życia zamieszczono w części dotyczącej wskazania Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca. Próba kliniczna Müller 2003 dotyczyła, bowiem obu analizowanych obszarów terapeutycznych. Podsumowując, stosowanie torasemidu w porównaniu do furosemidu przyczynia się w sposób statystycznie istotny do pozytywnej zmiany w przypadku następujących parametrów odgrywających

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

kluczowe znaczenie w omawianej jednostce chorobowej: poziom tolerowania leku, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku oraz poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia ograniczenia codziennego życia po 1-9 miesiącach trwania terapii.

2.3. Skuteczność kliniczna – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności torasemidu w porównaniu z furosemidem w analizowanym wskazaniu.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna dla porównania TOR vs FUR – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Wartość baseline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD)*	MD (95% CI)*	Wynik metaanalizy, WMD (95% CI)*	Ocena heterogeniczności	Wartość p*
Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej [kg]	TORAFIC 2011	TOR-PR	77	8 m-cy	82,3 (15,5)	83,8 (15,3)	1,50 (15,44)	0,20 (-4,78; 5,18)	Inverse variance fixed effects model WMD = -0,30 (-3,60; 3,00)	Cochran Q=0,07(df=1) I ² (inconsistency)=0,00%	0,79
		FUR	78		80,4 (15,8)	81,7 (16,5)	1,30 (16,16)				
	Müller 2003	TOR	122	9 m-cy	77,9 (17,1)	76,5 (16,9)	-1,40 (17,01)	-0,70 (-5,11; 3,71)			
		FUR	115		76,3 (18,7)	75,6 (16,3)	-0,70 (17,59)				
	Yamato 2003	TOR	25	6 m-cy	60,4 (11,8)	60,5 (11,8)	0,10 (2,36)	0,30 (-6,04; 6,64)	nd	nd	0,93
		FUR	25		61,4 (10,9)	61,2 (11,2)	-0,20 (2,21)				
	Kasama 2006	TOR	20	6 m-cy	58,0 (9,0)	56,0 (10,0)	-2,0 (2,13)	1,00 (-5,06; 7,06)	nd	nd	0,75
		FUR	20		59,0 (10,0)	56,0 (10,0)	-3,0 (2,24)				
	Lopez 2004	TOR	19	8 m-cy	84 (3%)	82 (3%)	-2,00 (3%)	2,00 (-6,31; 10,32)	nd	nd	0,64
		FUR	17		76 (3%)	72 (3%)	-4,00 (3%)				
	Goebel 1993	TOR	24	2 tyg.	77,4	-	-1,06	-	-	-	Brak różnic [^]
					FUR	23	72,9				
		TOR	24	4 tyg.	77,4	-	-2,20	-	nd	nd	0,04 [^]
					FUR	23	72,9				
TOR		24	6 tyg.	77,4	-	-2,08	-	-	-	Brak różnic [^]	
				FUR	23	72,9					-

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)	Wartość p*					
Zmiana nasilenia stopnia ciężkości obrzęków	Poprawa	TORAFIC 2011	TOR	77	8 m-cy	8 (10,4)	0,64 (0,25; 1,66)	nd	0,356				
			FUR	78		12 (15,4)							
		Goebel 1993	TOR	24	1,5 m-cy	11 (45,8)				0,92 (0,29; 2,91)	nd	0,89	
			FUR	23		11 (47,8)							
		Brak zmian	TORAFIC 2011	TOR	77	8 m-cy				52 (67,5)	0,87 (0,44; 1,72)	nd	0,69
				FUR	78					55 (70,5)			
	Goebel 1993		TOR	24	1,5 m-cy	10 (41,7)	1,34 (0,41; 4,36)	nd	0,63				
			FUR	23		8 (34,8)							
	Pogorszenie	TORAFIC 2011	TOR	77	8 m-cy	5 (6,5)	1,29 (0,33; 4,98)	nd	0,72				
			FUR	78		4 (5,1)							
		Goebel 1993	TOR	24	1,5 m-cy	3 (12,5)				0,68 (0,13; 3,43)	nd	0,64	
			FUR	23		4 (17,4)							
Zmiana nasilenia stanu ciężkości obrzęków	Müller 2003	TOR	122	9 m-cy	Brak wyników liczbowych w publikacji. Zamieszczono informację o braku statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami.								
		FUR	115										
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Wartość baseline, n (%)	Wartość końcowa, n (%)	OCR* (95% CI)*	NNT (95% CI)	Wartość p*				
Ciężka postać obrzęków	Goebel 1993	TOR	24	1,5 m-cy	8* (33)	1* (4)	0,27 (0,05; 1,37)	nd	-				
		FUR	23		9* (39)	4* (17)							
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	n (%)	OR (95% CI)*	Wynik metaanalizy, OR (95% CI)*	Ocena heterogeniczności	Wartość p*				

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Zmiana nasilenia objawów NS w skali NYHA	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Wartość baseline, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD)*	MD (95% CI)*	Wynik metaanalizy, WMD (95% CI)*	Ocena heterogeniczności	Wartość p*		
												TORAFIC 2011	Müller 2003
Poprawa	TORAFIC 2011	TOR	77	8 m-cy	14 (18,2)	1,11 (0,48; 2,55)	Mantel-Haenszel fixed effects model OR = 1,40 (0,89; 2,19)	Cochran Q=0,41(df=1) I ² (inconsistency) =0,00%	0,52				
		FUR	78		13 (16,7)								
	Müller 2003	TOR	122	9 m-cy	49* (40,2)								
		FUR	115		35* (30,7)								
	Brak zmian	TORAFIC 2011	TOR	77	8 m-cy	49 (63,6)				0,69 (0,35; 1,35)	Mantel-Haenszel fixed effects model OR = 0,70 (0,46; 1,06)	Cochran Q=0,00(df=1) I ² (inconsistency) =0,00%	0,95
			FUR	78		56 (71,8)							
Müller 2003		TOR	122	9 m-cy	47* (38,5)								
		FUR	115		54* (46,5)								
Pogorszenie	TORAFIC 2011	TOR	77	8 m-cy	2 (2,6)	1,01 (0,14; 7,38)	Mantel-Haenszel fixed effects model OR = 0,93 (0,52; 1,68)	Cochran Q=0,01(df=1) I ² (inconsistency) =0,00%	0,93				
		FUR	78		2 (2,6)								
	Müller 2003	TOR	122	9 m-cy	26* (21,3)								
		FUR	115		26* (22,8)								
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Wartość baseline, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD)*	MD (95% CI)*	Wynik metaanalizy, WMD (95% CI)*	Ocena heterogeniczności	Wartość p*		
Zmiany klasy NYHA względem wartości wyjściowej	Müller 2003	TOR	122	9 m-cy	2,47 (0,54)	1,99 (0,58)	0,48 (0,73)	0,09 (-1,87; 2,05)	nd	nd	0,93		
		FUR	115		2,37 (0,49)	2,01 (0,61)	0,39 (0,68)						
	Yamato 2003	TOR	25	6 m-cy	2,7 (0,5)	2,6 (0,5)	-0,10 (0,10)	-0,10 (-0,38; 0,18)					
		FUR	25		2,6 (0,5)	2,6 (0,5)	0,00 (0,10)						
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Wartość baseline, n (%)	Wartość końcowa, n (%)	OCR* (95% CI)*	NNT (95% CI)	Wartość p*				
pacjentów wg In-HA-RECIST	Kasama 2006	TOR	20	6 m-cy	0 (0)	7 (35)*	4,85 (0,86; 27,22) [®]	nd	nd	0,07			
		FUR	20		0 (0)	2 (10)*							
	Lopez	TOR	19	8 m-cy	-	0 (0)	nd						

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

	2004	FUR	17	-	0 (0)				
	Müller 2003	TOR	122	9 m-cy	0 (0)	25 (20)	1,15 (0,61; 2,20) [®]	nd	0,66
		FUR	115		0 (0)	21 (18)			
	Kasama 2006	TOR	20	6 m-cy	7	12 (60)*	1,00 (0,40; 2,48)	nd	-
		FUR	20		8	13 (65)*			
II	Lopez 2004	TOR	19	8 m-cy	8 (42,1)*	16 (84,2)*	1,67 (0,56; 4,95)	nd	
		FUR	17		5 (29,4)*	11 (64,7)*			
	Müller 2003	TOR	122	9 m-cy	64 (52)	73 (60)*	1,17 (0,81; 1,68)	nd	-
		FUR	115		67 (58)	71 (61)*			
	Kasama 2006	TOR	20	6 m-cy	13	1 (5)*	0,13 (0,03; 0,64)	4 (3; 25)	-
		FUR	20		12	5 (25)*			
III	Lopez 2004	TOR	19	8 m-cy	9 (47,4)*	3 (15,8)*	0,92 (0,31; 2,73)	nd	
		FUR	17		11 (64,7)*	5 (29,4)*			
	Müller 2003	TOR	122	9 m-cy	54 (44)	23 (19)	0,80 (0,52; 1,22)	nd	-
		FUR	115		45 (39)	22 (19)			
	Lopez 2004	TOR	19	8 m-cy	2 (10,5)*	0 (0)*	0,30 (0,01; 7,51) [®]	nd	0,47
		FUR	17		1 (5,9)*	1 (5,9)*			
IV	Müller 2003	TOR	122	9 m-cy	4 (3)	1 (1)	0,74 (0,11; 5,13)	nd	-
		FUR	115		3 (3)	1 (1)			
Nagłe parcie na mocz	TORAFIC 2011	TOR	77	4 tyg.	46* (59,7)	39* (50,7)	0,69 (0,44; 1,08)	nd	-
		FUR	78		40* (51,3)	40* (51,3)			
		TOR	77	12 tyg.	46* (59,7)	41* (53,3)	0,77 (0,49; 1,20)	nd	-
		FUR	78		40* (51,3)	40* (51,3)			
		TOR	77	24 tyg.	46* (59,7)	40* (52,0)	0,69 (0,44; 1,08)	nd	-

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Nykturia	FUR	78		40* (51,3)	41* (52,6)				
	TOR	77	32 tyg.	46* (59,7)	37* (48,1)	0,51 (0,32; 0,79)	6 (4; 18)	-	
	FUR	78		40* (51,3)	44* (56,4)				
	TOR	77	4 tyg.	43* (55,8)	45* (58,4)	1,11 (0,70; 1,76)	nd	-	
	FUR	78		52* (66,7)	52* (66,7)				
	TOR	77	12 tyg.	43* (55,8)	43* (55,8)	1,25 (0,79; 1,97)	nd	-	
	FUR	78		52* (66,7)	48* (61,5)				
	TOR	77	24 tyg.	43* (55,8)	43* (55,8)	1,55 (0,98; 2,44)	nd	-	
	FUR	78		52* (66,7)	44* (56,4)				
	TOR	77	32 tyg.	43* (55,8)	45* (58,4)	1,25 (0,79; 1,97)	d	-	
FUR	78	52* (66,7)		50* (64,1)					
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Wartość baseline średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD)*	MD (95% CI)*	Wartość p*
Nasilenie diurezy [ml/24h]	Ferrara 1993	TOR	15	28 dni	1140,0 (342,0)	1975,0 (316,0)	835,0 (85,15)	108,0 (-97,04; 313,04)	0,30
		FUR	16		1141,0 (239,0)	1868,0 (247,0)	727,0 (60,77)		
Nasilenie natriurezy [mEq sodu/24h]	Ferrara 1993	TOR	15	28 dni	129,0 (54,0)	164,0 (36,0)	35,0 (12,30)	-14,0 (-53,01; 25,01)	0,48
		FUR	16		131,0 (67,0)	180,0 (57,0)	49,0 (15,69)		
Nasilenie kaliurezy [mEq potasu/24 h]	Ferrara 1993	TOR	15	28 dni	60,7 (31,6)	61,1 (24,2)	0,40 (7,39)	-50,20 (-86,88; -13,52)	0,007
		FUR	16		62,4 (20,9)	113,0 (76,8)	50,60 (17,19)		
Poziom	Ferrara	TOR	15	28 dni	140,8 (4,9)	140,7 (1,7)	-0,10 (1,11)	-1,50 (-4,47; 1,47)	0,32

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

sodu we krwi [mEq/l]	1993	FUR	16		138,5 (4,5)	139,9 (0,9)	1,40 (1,03)		
	Goebel 1993	TOR	24	6 tyg.	140	-	-0,3	Brak różnic	-
		FUR	23		142	-	-0,4		
Poziom potasu we krwi [mEq/l]	Ferrara 1993	TOR	15	28 dni	4,1 (0,5)	4,2 (0,3)	0,10 (0,11)	0,40 (0,02; 0,78)	0,04
		FUR	16		4,2 (0,7)	3,9 (0,2)	-0,30 (0,16)		
	Goebel 1993	TOR	24	6 tyg.	4,6	-	-0,4	Brak różnic	-
		FUR	23		4,5	-	-0,4		
	Lopez 2004	TOR	19	8 m-cy	4,66 (0,11 [§])	4,51 (0,13 [§])	-0,15 (0,12)	-0,21 (-0,533; 0,113)	0,20
		FUR	17		4,52 (0,10 [§])	4,58 (0,12 [§])	0,06 (0,11)		
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Wartość końcowa, średnia (SD)		MD (95% CI)*	Wartość p*	
Poziom tolerowaniu leku [§]		TOR	122	9 m-cy	2,56 (0,64)		0,34 (0,156; 0,524)	<0,001	
		FUR	115		2,22 (0,79)				
Ogólna efektywność leczenia [§]		TOR	122	9 m-cy	2,40 (0,62)		0,01 (-0,15; 0,17)	0,90	
		FUR	115		2,39 (0,61)				
Nasilenie parcia na moc	Müller 2003	TOR	122	9 m-cy	1,66 (0,60)		-0,34 (-0,50; -0,18)	<0,001	
		FUR	115		2,00 (0,66)				
Poprawa jakości życia wzg. dotychczas stosowanego o diuretyku		TOR	122	9 m-cy	0,88 (0,74)		0,45 (0,29; 0,61)	<0,001	
		FUR	115		0,43 (0,47)				
życia w odniesieniu do poczucia ograniczeń	Müller 2003	TOR	122	1 m-c	0,68 (0,08) [§]		-0,37 (-0,62; -0,12)	0,004	
		FUR	115		1,05 (0,10) [§]				
		TOR	122	2 m-ce	0,60 (0,07) [§]		-0,37 (-0,59; -0,15)	0,001	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

	FUR	115		0,97 (0,09) [§]		
	TOR	122		0,56 (0,07) [§]		
	FUR	115	3 m-ce	0,96 (0,08) [§]	-0,40 (-0,61; -0,19)	<0,001
	TOR	122		0,60 (0,08) [§]		
	FUR	115	4 m-ce	0,92 (0,08) [§]	-0,32 (-0,54; -0,10)	0,005
	TOR	122		0,56 (0,07) [§]		
	FUR	115	5 m-cy	0,90 (0,08) [§]	-0,34 (-0,55; -0,13)	0,001
	TOR	122		0,55 (0,08) [§]		
	FUR	115	6 m-cy	0,85 (0,07) [§]	-0,30 (-0,51; -0,09)	0,005
	TOR	122		0,49 (0,08) [§]		
	FUR	115	7 m-cy	0,85 (0,08) [§]	-0,36 (-0,58; -0,14)	0,001
	TOR	122		0,53 (0,09) [§]		
	FUR	115	8 m-cy	0,88 (0,09) [§]	-0,35 (-0,60; -0,10)	0,006
	TOR	122		0,53 (0,09) [§]		
	FUR	115	9 m-cy	0,91 (0,10) [§]	0,38 (-0,64; -0,12)	0,005
	TOR	122		4,26 (0,31) [§]		
	FUR	115	1 m-c	5,36 (0,38) [§]	nd	<0,001
	TOR	122		4,08 (0,28) [§]		
	FUR	115	2 m-ce	5,23 (0,35) [§]	nd	<0,001
	TOR	122		4,12 (0,31) [§]		
	FUR	115	3 m-ce	4,96 (0,30) [§]	nd	<0,001
	TOR	122		4,17 (0,30) [§]		
	FUR	115	4 m-ce	4,67 (0,27) [§]	nd	<0,001
	TOR	122		4,27 (0,36) [§]		
	FUR	115	5 m-cy	4,27 (0,36) [§]	nd	<0,001

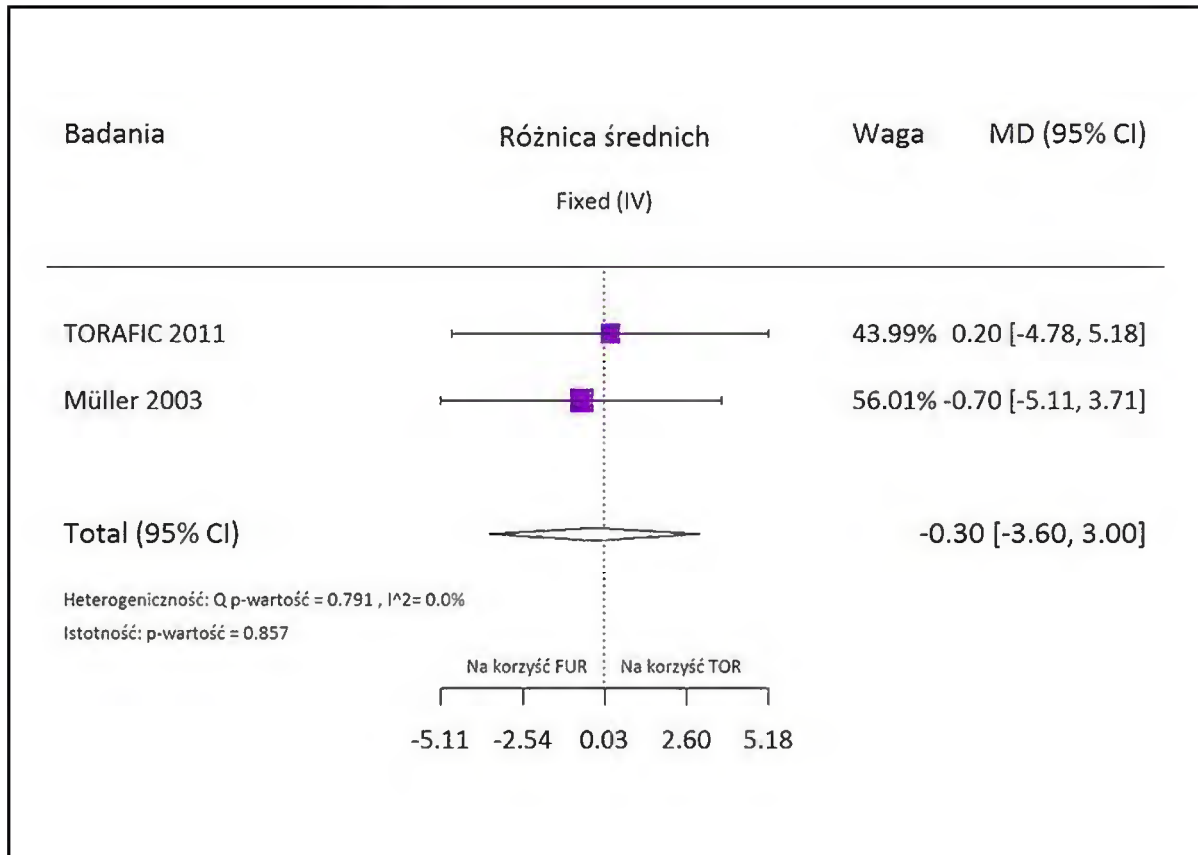
Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Uśredniona, skumulowana liczba zdarzeń: W cięgu 1714**	FUR	115	4,54 (0,25) [§]		
	TOR	122	4,22 (0,33) [§]		
	FUR	115	4,56 (0,24) [§]	6 m-cy	nd
	TOR	122	4,12 (0,35) [§]	7 m-cy	nd
	FUR	115	4,60 (0,25) [§]		
	TOR	122	4,40 (0,38) [§]		
	FUR	115	4,65 (0,24) [§]	8 m-cy	nd
	TOR	122	4,45 (0,47) [§]	9 m-cy	nd
	FUR	115	4,87 (0,35) [§]		
	TOR	122	2,75 (2,14)		nd
	FUR	115	3,36 (2,15)		
	TOR	122	4,23 (3,24)	9 m-cy	nd
	FUR	115	4,85 (2,91)		
	TOR	122	5,61 (4,17)		nd
	FUR	115	6,45 (3,81)		<0,001

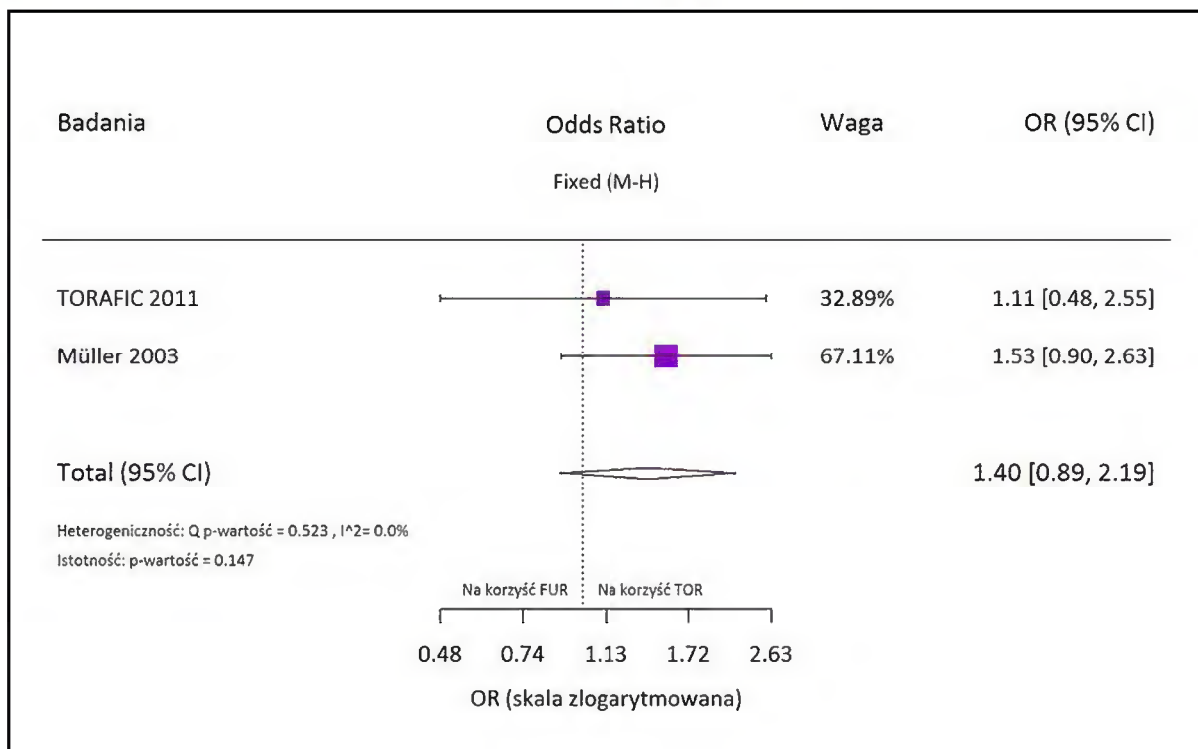
*obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Ze względu na brak odpowiednich danych nie wykonano kalkulacji; informacja zaczerpnięta z publikacji *Goebel 1993*. Dodatkowo autorzy badania przedstawili porównanie TOR 20 mg vs FUR 40 mg, dla którego uzyskano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami (po 4 tyg. p=0,01 oraz po 6 tyg. p=0,01). W związku z przyjętą zasadą podawania obu diuretyków pętlowych, wg której przelicznik dawek TOR:FUR powinien wynosić 1:4 [48], porównania TOR 20 mg vs FUR 40 mg nie uwzględniono w niniejszej analizie.
#Odds Change Ratio; @odds ratio oszacowany wg klasycznego podejścia; **od momenty przyjęcia leku; § - zakres oceny od 0 do 3, gdzie 0 – zły, 1- umiarkowany, 2 – dobry, 3 –bardzo dobry; §§ - zakres oceny od 0 do 3, gdzie 0- brak ograniczeń, 1 – niewielkie, 2 umiarkowane oraz 3 – poważne ograniczenia.; &wartość SEM; ^^ dane zaczerpnięte z publikacji *Müller 2003*.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz przedstawiono poniżej w formie graficznej.

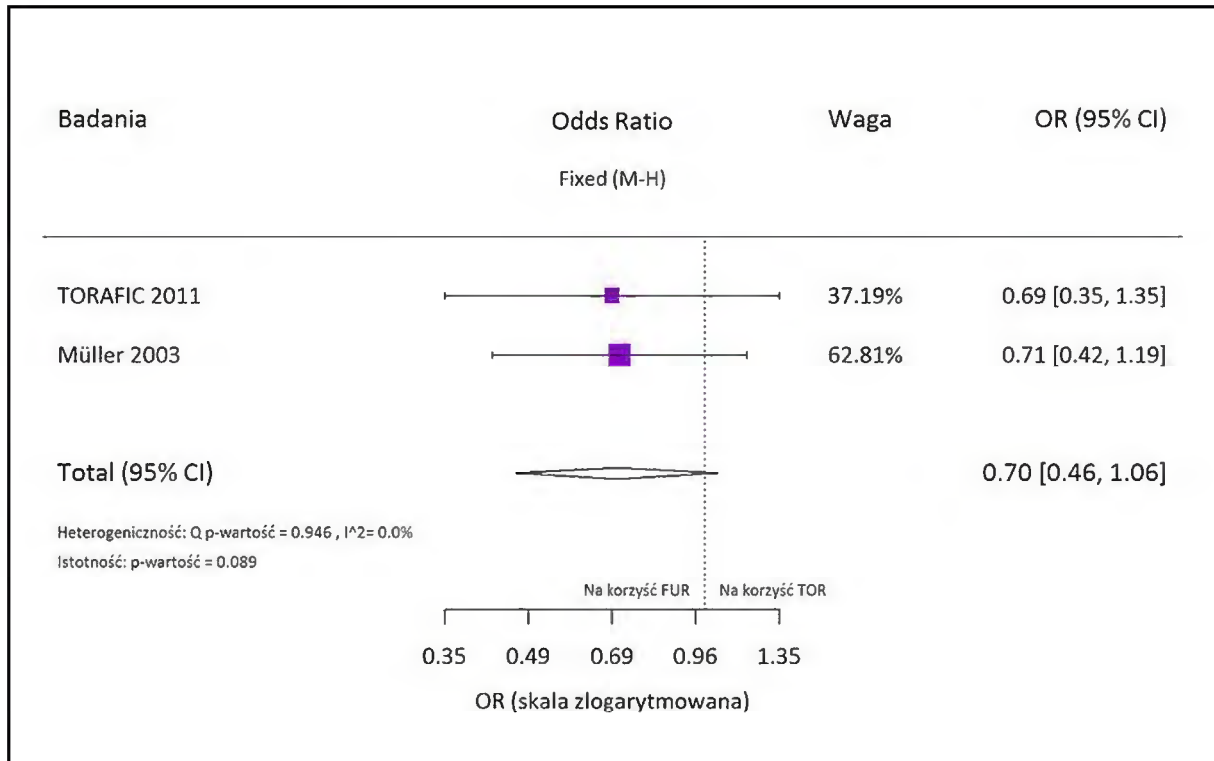
Wykres 3. Metaanaliza różnicy średnich zmian masy ciała względem wartości wyjściowej po 8-9 miesiącach leczenia; TOR vs FUR (TORAFIC 2011, Müller 2003)



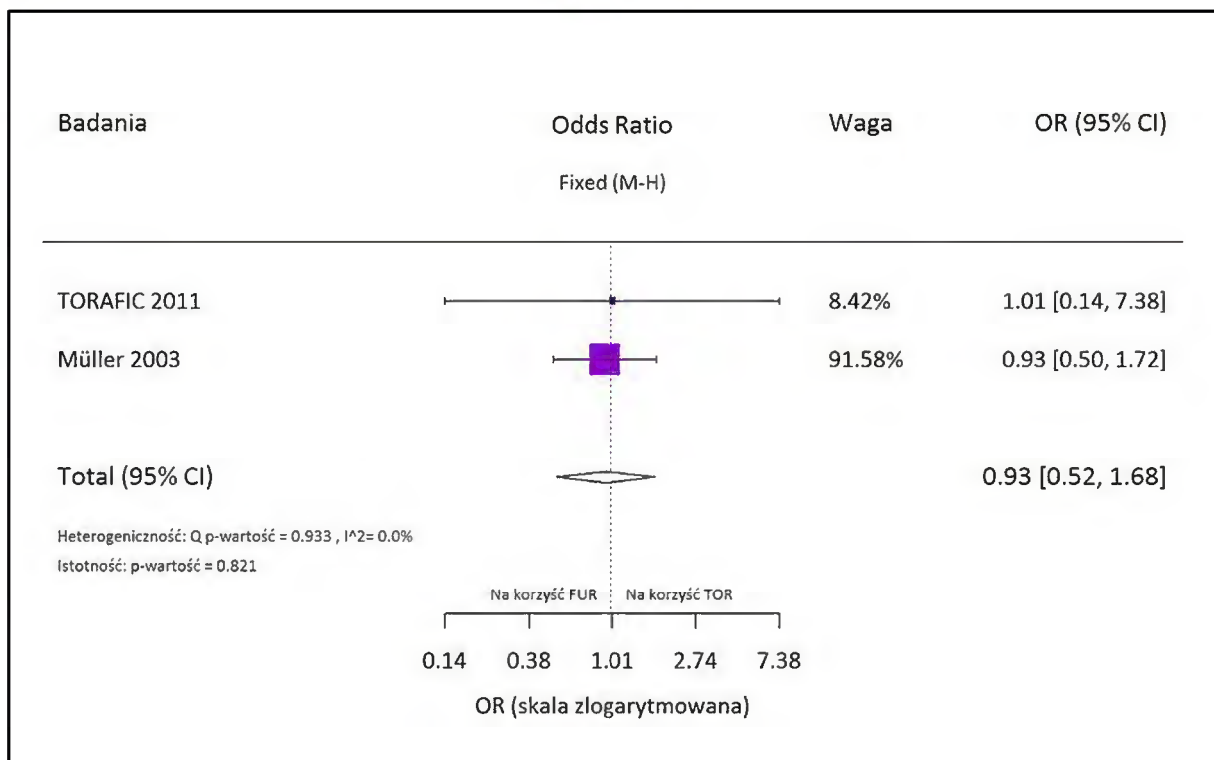
Wykres 4. Metaanaliza różnicy średnich zmian nasilenia objawów NS w skali NYHA – poprawa, względem wartości wyjściowej po 8-9 miesiącach leczenia; TOR vs FUR (TORAFIC 2011, Müller 2003)



Wykres 5. Metaanaliza różnicy średnich zmian nasilenia objawów NS w skali NYHA – brak zmian, względem wartości wyjściowej po 8-9 miesiącach leczenia; TOR vs FUR (TORAFIC 2011, Müller 2003)



Wykres 6. Metaanaliza różnicy średnich zmian nasilenia objawów NS w skali NYHA – pogorszenie, względem wartości wyjściowej po 8-9 miesiącach leczenia; TOR vs FUR (TORAFIC 2011, Müller 2003)



W oparciu o wyniki metaanalizy danych pochodzących z dwóch badań (TORAFIC 2011 i Müller 2003 – nie wykazano heterogeniczności statystycznej) nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy

analizowanymi grupami w ocenie punktu końcowego: zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 8-9 miesiącach obserwacji. Podobne wyniki uzyskano w przypadku badań nieuwzględnionych w metaanalizie (ze względu na heterogeniczność kliniczną w porównaniu z ww. próbami klinicznymi), tj. *Yamato 2003* i *Kasama 2006* (po 6 miesiącach; nie poddano metaanalizie ze względu na różną formę podania furosemidu przed zakwalifikowaniem pacjentów do udziału w badaniu: *Yamato 2003* – forma doustna FUR, *Kasama 2006* – forma dożylna FUR) oraz *Lopez 2004* (8 miesięczny okres obserwacji).

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami TOR vs FUR w zmianie masy ciała względem wartości wyjściowej zaobserwowano także dla 2 i 6-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu *Goebel 1993*. Istotnie większą zmianę masy ciała względem wartości wyjściowej zanotowano wśród pacjentów przyjmujących torasemid w porównaniu z grupą leczoną furosemidem po 4 tyg. leczenia w próbie klinicznej *Goebel 1993* (wg autorów badania).

Ocena punktu końcowego: zmiana nasilenia stopnia ciężkości obrzęków przeprowadzona w oparciu o wynik dwóch badań RCT, tj. 8-miesięcznego *TORAFIC 2011* i *Goebel 1993* z 6 tyg. okresem obserwacji nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W badaniu *Goebel 1993* dodatkowo analizowano częstość wystąpienia ciężkiej postaci obrzęków względem wartości wyjściowej. Analiza nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w 6 tyg. okresie obserwacji.

W uwzględnionych w niniejszej analizie randomizowanych badaniach klinicznych oceniano również zmianę nasilenia objawów niewydolności serca w skali NYHA (poprawa, brak zmian oraz pogorszenie). Metaanalizy badań *TORAFIC 2011* i *Müller 2003* nie wykazały statystycznie istotnej różnicy w ocenianym punkcie końcowym dla 8-9 miesięcznego okresu obserwacji.

W badaniach *Müller 2003* oraz *Yamato 2003* analizowano także punkt końcowy zdefiniowano, jako: zmianę klasy NYHA względem wartości wyjściowej, dla którego nie odnotowano różnych znamienych statystycznie dla porównania TOR vs FUR. W próbach klinicznych *Kasama 2006*, *Lopez 2004* oraz *Müller 2003* nie odnotowano także istotnych różnic pomiędzy grupami w odsetkach pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych klas NYHA na końcu trwania badania względem wartości wyjściowej. Wyjątek stanowią wyniki pochodzące z badania *Kasama 2006* (dla 6-miesięcznego okresu obserwacji) – w klasie III NYHA znalazło się istotnie mniej pacjentów (mając na uwadze wartości wyjściowe) leczonych TOR niż FUR.

Istotnie statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano również w 32 tyg. okresie obserwacji badania *TORAFIC 2011* dla punktu końcowego nagłe parcie na mocz. Różnic takich nie stwierdzono w pozostałych punktach czasowych trwania badania, tj. po 4., 12. i 24. tyg.

W przypadku punktów końcowych: nykturia (*TORAFIC 2011*), nasilenie diurezy oraz nasilenie natriurezy (*Ferrara 1993*), różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie.

Oszacowania przeprowadzone dla parametru: nasilenie kaliurezy dla 28-dniowego okresu obserwacji przyjętym w badaniu *Ferrara 1993*, wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji. Ponadto poziom potasu we krwi po 28 dniach leczenia był w sposób statystycznie istotny wyższy w grupie pacjentów leczonych torasemidem w porównaniu do furosemidu. Podobnej zależności nie potwierdziły dane z badań *Lopez 2004* (8-miesięczne) oraz *Goebel 1993* (6 tyg.).

Różnice pomiędzy grupami w ocenie poziomu sodu we krwi, w badaniach *Ferrara 1993* i *Goebel 1993* nie były istotne statystycznie.

W celu przeprowadzenia oceny wpływu leczenia diuretykami pętlowymi (TOR vs FUR) na jakość życia w badaniu *Müller 2003* wykorzystano kwestionariusz oparty o 4 domeny (szczegółowy opis zamieszczony został w załączniku Kwestionariusz oceny jakości życia).

Statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji raportowano w przypadku następujących parametrów oceny jakości życia pacjentów z obrzękami spowodowanymi niewydolnością serca, objętych leczeniem z zastosowaniem diuretyków pętlowych: poziom tolerowania leku, nasilenie parcia na mocz, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku, poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia ograniczenia codziennego życia po 1-9 miesiącach trwania terapii, średnia liczbą mikcji w ciągu 6h od podania leku (miesiące 1-9) oraz uśredniona, skumulowana liczba mikcji w ciągu 3h, 6h i 12 h od momentu przyjęcia leku (dla 9-miesięcznego okresu obserwacji). Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano dla parametru: ogólna efektywność leczenia.

2.4. Bezpieczeństwo – pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie

Mając na uwadze fakt, iż trzy randomizowane badania kliniczne (TORAFIC 2011, Müller 2003, Lopez 2004) włączone do analizy, której celem jest ocena efektywności torasemidu w porównaniu z furosemidem w leczeniu pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie uwzględniono również w części niniejszego opracowania dotyczącej populacji pacjentów z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca, szczegółowe obliczenia oraz wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa dla populacji PNTO, ujęte zostały w rozdziale Bezpieczeństwo – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca. Podsumowując dostępne dane, należy podkreślić, iż stosowanie torasemidu w porównaniu z furosemidem nie różni się pod względem parametrów z zakresu oceny bezpieczeństwa. Odsetki wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zgonów ogółem, liczby hospitalizacji z powodu NS i z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie trwania badania, odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu AEs oraz tych, których utracono z badania (ogółem), częstość wystąpienia poszczególnych typów zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ogółem są zbliżone pomiędzy ocenianymi grupami (brak istotności statystycznej różnic w ocenianych okresach obserwacji).

2.5. Bezpieczeństwo – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania torasemidu w porównaniu z furosemidem w populacji pacjentów z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca uwzględniono 5 randomizowanych badań klinicznych, tj. TORAFIC 2011, Müller 2003, Lopez 2004, Goebel 1993 oraz Ferrara 1993.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania torasemidu w porównaniu z furosemidem w analizowanym wskazaniu.

Tabela 4. Ocena bezpieczeństwa dla porównania TOR vs FUR – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR [95% CI]*	Wynik metaanalizy, OR [95% CI]* i ocena heterogeniczności	Wartość p*		
Zdarzenia niepożądane ogółem	TORAFIC 2011	TOR	8 m-cy	77	44* (57,4)	0,93 (0,49; 1,76)	Mantel-Haenszel fixed effects model OR = 1,14 (0,73; 1,77) Cochran Q=0,76(df=1) I ² (inconsistency)=0,0 0%	0,38		
		FUR		78	46* (58,4)					
	Müller 2003	TOR	9 m-cy	122	30 (24,6)*	1,38 (0,74; 2,57)				
		FUR		115	22 (19,1)*					
	Lopez	TOR	8 m-cy	19	0 (0)	Nie oszacowano			nd	-

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p*
	2004	FUR		17	0 (0)	– brak zdarzeń		
	Goebel 1993	TOR 10 mg	1,5 m-ca	24	0 (0)	Nie oszacowano – brak zdarzeń		
		FUR		23	0 (0)			
Zgony ogółem		TOR		122	8 (6,6)	1,28 (0,43; 3,79)	nd	0,66
		FUR		115	6 (5,2)			
Liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca		TOR		122	2 (1,6)	0,62 (0,10; 3,79)	nd	0,61
		FUR		115	3 (2,5)			
Liczba hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych	Müller 2003	TOR	9 m-cy	122	8 (6,6)	0,94 (0,34; 2,59)	nd	0,90
		FUR		115	8 (7,0)			
Liczba dni hospitalizacji z powodu niewydolności serca		TOR		122	31	Brak różnic**	nd	-
		FUR		115	35			
Liczba dni hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz przyczyn sercowo-naczyniowych [n]*		TOR		122	95	nd	nd	0,0006[†]
		FUR		115	146			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Müller 2003	TOR	9 m-cy	122	24 (19,7)	1,77 (0,86; 3,61)	nd	0,12
		FUR		115	14 (12,2)			
Rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Ferrara 1993	TOR	28 dni	20	2 (10,0)	2,11 (0,18; 25,35)	nd	0,56
		FUR		20	1 (5,0)			
	TORAFIC 2011	TOR	8 m-cy	77	2 (2,6)*	0,39 (0,07; 2,07)	nd	0,27
		FUR		78	5 (6,4)*			
	Goebel 1993	TOR	1,5 m-ca	24	0 (0)	Nie oszacowano, brak zdarzeń	nd	nd
		FUR		23	0 (0)			
Utrata pacjentów z badania ogółem	TORAFIC 2011	TOR	8 m-cy	77	14 (18,2)*	1,02 (0,45; 2,30)	nd	0,97
		FUR		78	14 (17,9)*			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

	Müller 2003	TOR	9 m-cy	122	22 (18,0)*	0,99 (0,51; 1,91)	nd	0,96		
		FUR		115	21 (18,3)*					
	Kasama 2006	TOR	6 m-cy	20	1 (5,0)*	0,47 (0,04; 5,69)	nd	0,56		
		FUR		20	2 (1,0)*					
	Lopez 2004	TOR	8 m-cy	19	1 (5,3)*	0,42 (0,03; 5,06)	nd	0,49		
		FUR		17	2 (11,8)*					
AEs związane z leczeniem		Cukrzyca, hipokalemia, astenia, omdlenia, hiperurykemia, ból brzucha [^]			TOR-PR	77	1 (1,3)	3,05 (0,12; 75,58)	nd	0,50
		FUR	78	0 (0)						
		Zaburzeń równowagi, dna moczanowa, parcie na mocz, częste oddawanie moczu [^]			TOR-PR	77	0 (0)	0,33 (0,01; 8,30)	nd	0,50
		FUR	78	1 (1,3)						
		Nieukładowe zawroty głowy			TOR-PR	77	1 (1,3)	1,01 (0,06; 16,49)	nd	0,99
		FUR	78	1 (1,3)						
		Niedociśnienie			TOR-PR	77	1 (1,3)	0,50 (0,04; 5,63)	nd	0,58
		FUR	78	2 (2,6)						
AEs ogółem		Angina, zapalenie stawów kręgosłupa, atroficzne zapalenie pochwy, wgłębienia kostne, zatrzymanie akcji serca, operacja katarakty, zapalenie tkanki łącznej, zaburzenia poznawcze, stan splątania, stłuczenie, choroba wieńcowa, zapalenie pęcherza moczowego, kamica żółciowa, próchnica, biegunka, duszność, obrzęk, krwawienie z nosa, zatrzymanie płynów, rak żołądka, ból głowy, półpasiec, hiperkalemia, zaburzenia równowagi, zatkanie ucha woskowiną, grypa, udar niedokrwienny, ból kończyn, infekcja płuc, niedokrwistość mikrocytarna, mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, choroba okluzyjna tętnic obwodowych, obwodowa neuropatia, pneumokokowe zapalenie płuc, neuralgia, świąd, katar, neoplazja płuc, szok septyczny, senność, guzki podskórne, przemijający napad niedokrwienny, uraz pleców, parcie na mocz, częste oddawanie moczu, zaburzenia oddawania moczu, układowe zawroty głowy, odwarstwienie ciała			TORAFIC 2011	8 m-cy		0,33 (0,01; 8,30)	nd	0,50
		FUR	78	1 (1,3)						

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

szklistej, zranienie^						
Artryzm, bradyarytmia, wszczepienie rozrusznika serca, dyskomfort w klatce piersiowej, infekcje stomatologiczne, ból ucha, wysypka, hipokalemia, hiperglikemia, hipertrójglicydemia, zainfekowany krwiak, przemieszczenie stawów, zwichnięcie stawów, zaburzenia wątroby, płatowe zapalenie płuc, infekcja dolnych dróg oddechowych, zmiana nastroju, ból szyi, kołatanie serca, nadciśnienie wrotne, rwa kulszowa, brodawki łojotokowe, sztywność szyi, operacja otyłości, zapalenie ścięgien, zapalenie tchawicy, krwinki pourazowe, niestabilna angina, infekcja wirusowa^	TOR-PR	77	1 (1,3)			
	FUR	78	0 (0)	3,05 (0,12; 75,58)	nd	0,50
Niepokój, cukrzyca, upadki, owrzodzenie stopy, zapalenie stawów, wyprzenie, złamanie żebra^	TOR-PR	77	1 (1,3)			
	FUR	78	1 (1,3)	1,01 (0,06; 16, 49)	nd	0,99
Ostre zapalenie trzustki, migotanie przedsionków, zapalenie skóry, zapalenie kości i stawów^	TOR-PR	77	0 (0)			
	FUR	78	2 (2,6)	0,20 (0,01; 4,18)	nd	0,30
Infekcja górnych dróg oddechowych, infekcja przewodu moczowego, wirusowe zapalenie żołądka i jelit^	TOR-PR	77	2 (2,6)			
	FUR	78	0 (0)	5,16 (0,25; 108,40)	nd	0,29
Ból brzucha, ból klatki piersiowej, dna moczowa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła^	TOR-PR	77	1 (1,3)			
	FUR	78	2 (2,6)	0,50 (0,04; 5,63)	nd	0,58
Ból stawów, astenia^	TOR-PR	77	2 (2,6)			
	FUR	78	1 (1,3)	2,05 (0,18; 23,13)	nd	0,56
Kaszel	TOR-PR	77	2 (2,6)			
	FUR	78	2 (2,6)	1,01 (0,14; 7,38)	nd	0,99
Ból pleców, nieukładowe zawroty głowy, niedociśnienie^	TOR-PR	77	1 (1,3)			
	FUR	78	3 (3,9)	0,33 (0,03; 3,23)	nd	0,34
Depresja	TOR-PR	77	2 (2,6)			
	FUR	78	3 (3,9)	0,67 (0,11; 4,11)	nd	0,66

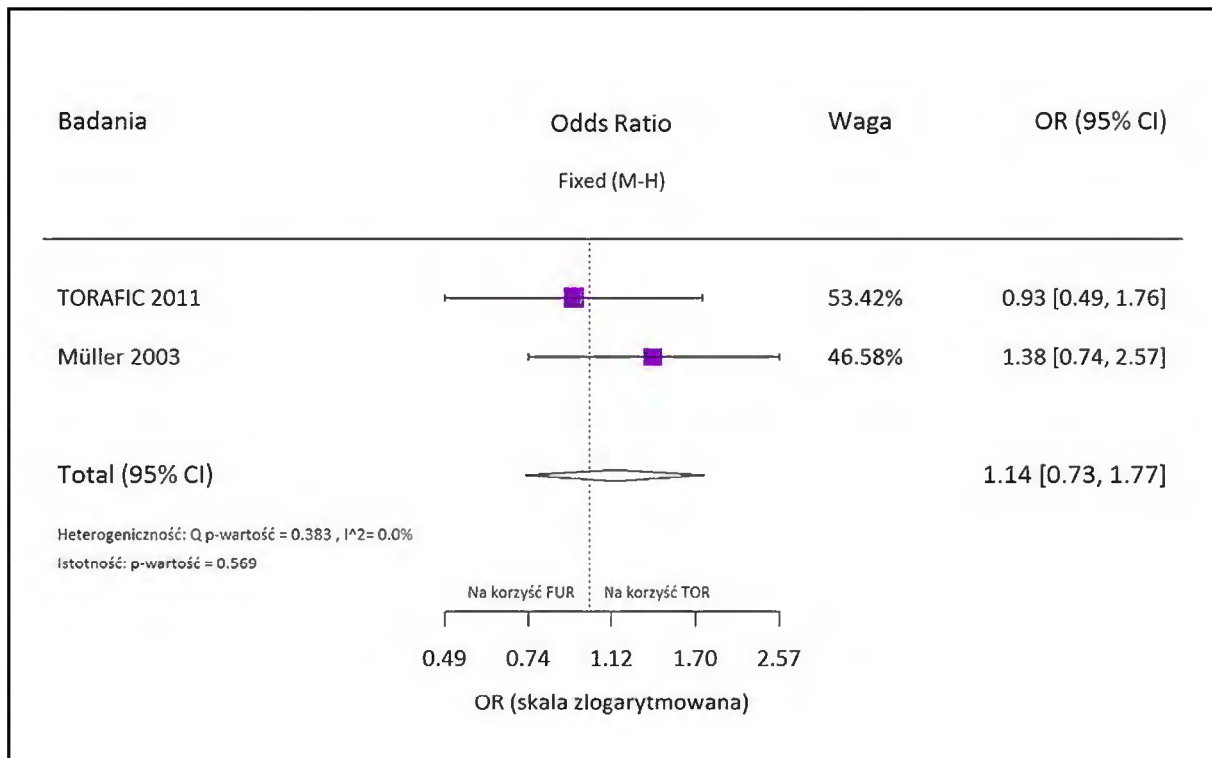
Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Niewydolność serca	TOR-PR	77	3 (3,9)	1,54 (0,25; 9,49)	nd	0,64
	FUR	78	2 (2,6)			
Nieżyt żołądka i jelit, hiperurykemia [^]	TOR-PR	77	3 (3,9)	7,32 (0,38; 143,02)	nd	0,19
	FUR	78	0 (0)			
Zapalenie oskrzeli	TOR-PR	77	3 (3,9)	0,75 (0,16; 3,47)	nd	0,71
	FUR	78	4 (5,1)			
Omdlenie	TOR-PR	77	4 (5,2)	4,22 (0,46; 38,64)	nd	0,20
	FUR	78	1 (1,3)			

*obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]wszystkie typy pogrupowanych zdarzeń niepożądanych wystąpiły z częstością przyporządkowaną dla każdej z grup; **dane zaczerpnięte z badania Müller 2003; # obliczenia autorów badania – różnica pomiędzy interwencjami wynikała głównie z przedłużonej hospitalizacji jednego z pacjentów z grupy FUR

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki metaanalizy ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w oparciu o dane z badań TORAFIC 2011 i Müller 2003 (brak heterogeniczności statystycznej).

Wykres 7. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w ciągu trwania leczenia; TOR vs FUR (TORAFIC 2011, Müller 2003)



Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, iż w ocenianych okresach obserwacji (28 dni – 9 miesięcy) różnice pomiędzy porównywanymi grupami (TOR vs FUR) w częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, poszczególnych rodzajach AEs związanych z leczeniem oraz ogółem, rezygnacji z udziału w leczeniu z powodu AEs (dane z badań: *Ferrara 1993*, *TORAFIC 2011*, *Geobel 1993* – nie przeprowadzono metaanalizy ze względu na heterogeniczność metodologiczną i kliniczną) oraz utraty pacjentów z badania (*TORAFIC 2011*, *Müller 2003*, *Kasama 2006*, *Lopez 2004* – nie przeprowadzono metaanalizy ze względu na heterogeniczność metodologiczną i kliniczną) są nieistotne statystycznie.

Ocena punktu końcowego: zgony ogółem, wykazała brak różnic pomiędzy torasemidem a furosemidem w analizowanym okresie obserwacji (9 miesięcy).

Brak statystycznie istotnych różnic odnotowano również w uwzględnionym okresie obserwacji (9 miesięcy) w przypadku następujących punktów końcowych: liczba hospitalizacji z powodu NS, liczba hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dodatkowo autorzy badania *Müller 2003* oszacowali różnice pomiędzy grupami w łącznej liczbie dni hospitalizacji z powodu NS (nieistotne statystycznie) oraz z powodu NS i przyczyn sercowo-naczyniowych (statystyczna istotność na korzyść ocenianej interwencji). Należy jednak podkreślić, iż różnice te wynikają głównie z powodu przedłużonej hospitalizacji jednego pacjenta w ramieniu z FUR, na co zwrócili również uwagę autorzy badania *Müller 2003*.

3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ TORASEMIDU W PORÓWNANIU Z FUROSEMIDEM W POPULACJACH PACJENTÓW Z PIERWOTNYM NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM OPORNYM NA LECZENIE ORAZ OBRZĘKAMI SPOWODOWANYMI ZASTOINOWĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie post-marketingowe, bez randomizacji i zamaskowania *TORIC (Cosin 2002)* [17] oceniające efektywność praktyczną torasemidu w porównaniu z furosemidem w populacji pacjentów z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca.

Nie odnaleziono danych dotyczącej praktycznego zastosowania ocenianej interwencji w populacji pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie. Nie odnaleziono również badań, mimo próby poszerzenia kryteriów włączenia o wskazanie niezawężone do postaci opornych NT.

3.1. Ocena skuteczności – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

Wyniki z zakresu oceny skuteczności praktycznej zaczerpnięte z badania TORIC (Cosin 2002) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Ocena skuteczności dla porównania TOR vs FUR – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca; TORIC (Cosin 2002)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI) [^]	NNT (95% CI)	Wartość p [^]
Zmiana nasilenia objawów NS w skali NYHA	TORIC (Cosin 2002)	TOR	12 m-cy	778	356 (45,8)	1,42 (1,14; 1,77)	12 (8; 31)	0,002
		FUR		599	223 (37,2)			
		TOR		778	79 (10,2)	1,10 (0,76; 1,57)	nd	0,62
		FUR		599	56 (9,3)			
		TOR		778	328 (42,2)	0,76 (0,61; 0,94)	15 (9; 69)	0,01
		FUR		599	293 (48,9)			
		TOR		778	15 (1,9)	0,42 (0,22; 0,79)	39 (22; 139)	0,007
		FUR		599	27 (4,5)			
Nieprawidłowy poziom potasu we krwi (<3,5 mEq/l lub >5 mEq/l)	TORIC (Cosin 2002)	TOR	12 m-cy	349*	95 (12,9)	0,62 (0,44; 0,87)	10 (6; 34)	0,006
		FUR		271*	102 (17,9)			
Punkt końcowy	Badania	Interwencja **	Okres obserwacji	N	Wartość wyjściowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	OCR (95% CI) [^]	NNT (95% CI)
Liczba pacjentów zaklasyfikowana do klasy I lub I-II NYHA	TORIC (Cosin 2002)	TOR	12 m-cy	778	0 (0)	194 (24,9)	1,42 (1,08; 1,86)#; p=0,012	17 (10; 74)
		FUR		527	0 (0)	100 (19,0)		
Liczba pacjentów zaklasyfikowana do klasy II lub II-III NYHA	TORIC (Cosin 2002)	TOR	12 m-cy	778	372 (47,8)	471 (60,5)	0,99 (0,84; 1,16)	nd
		FUR		527	248 (47,1)	317 (60,2)		
Liczba pacjentów zaklasyfikowana do klasy III lub III-IV NYHA	TORIC (Cosin 2002)	TOR	12 m-cy	778	387 (49,7)	109 (14,0)	0,70 (0,58; 0,86)	23 (13; 133)
		FUR		527	267 (50,7)	102 (19,4)		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Liczba pacjentów zaklasyfikowana do klasy IV NYHA	TOR	778	19 (2,4)	4 (0,5)	0,31 (0,13; 0,73)	86 (43; 6161)
	FUR	527	12 (2,3)	8 (1,5)		
Poziom potasu we krwi względem wartości wyjściowej [mEq/L]	TOR	349*	4,29	4,24	-	-
	FUR	271*	4,28	4,19		
	TOR	349*	4,29	4,24	-	-
	FUR	271*	4,28	4,16		
	TOR	349*	4,29	4,23	-	-
	FUR	271*	4,28	4,14		
	TOR	349*	4,29	4,22	-	-
	FUR	271*	4,28	4,12		

*dane na temat poziomu elektrolitów we krwi były dostępne dla 620 pacjentów biorących udział w badaniu; ^oszacowano na podstawie dostępnych danych; # - obliczona wartość OR;

**Pacjenci z grupy FUR przyjmowali suplementy potasu.

Analiza efektywności praktycznej stosowania torasemidu w porównaniu z furosemidem w analizowanej populacji pacjentów wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w następujących punktach końcowych: zmiana nasilenia objawów NS w skali NYHA – poprawa o przynajmniej 1 klasę, brak zmian oraz pogorszenie. Nieprawidłowy poziom potasu we krwi notowano w sposób statystycznie istotny częściej w grupie FUR aniżeli TOR. Przeprowadzone oszacowania wykazały także statystyczną istotność różnic pomiędzy grupami na korzyść TOR w przypadku parametrów: liczba pacjentów zaklasyfikowana do klasy pierwszej lub drugiej NYHA oraz do klasy III lub IV.

3.1. Ocena bezpieczeństwa – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa zaczerpnięte z badania kohortowego badania post-marketingowego TORIC (Cosin 2002).

Tabela 6. Ocena bezpieczeństwa dla porównania TOR vs FUR – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca; TORIC (Cosin 2002)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p-value
Zgony ogółem	TORIC	TOR	12 m-cy	778	17 (2,2)	0,47 (0,26; 0,88)	44 (23; 234)	0,02

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p-value
	<i>(Cosin 2002)</i>	FUR		599	27 (4,5)			
Zgony z przyczyn sercowych		TOR		778	11 (1,4)	0,40 (0,19; 0,83)	48 (26; 217)	0,01
		FUR		599	21 (3,5)			
Zgony nagłe		TOR		778	4 (0,5)	0,34 (0,10; 1,11)	nd	0,07
		FUR		599	9 (1,5)			
Zgony nienagłe		TOR		778	7 (0,9)	0,44 (0,17; 1,14)	nd	0,09
		FUR		599	12 (2,0)			
Zgony z przyczyn niesercowych		TOR		778	6 (0,8)	0,38 (0,14; 1,02)	nd	0,06
		FUR		599	12 (1,0)			

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Statystycznie istotnie częściej raportowano zgony ogółem oraz zgony z przyczyn sercowych w grupie pacjentów leczonych furosemidem w porównaniu do TOR. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w odsetkach częstości wystąpienia zgonów nagłych i nienagłych oraz zgonów z przyczyn niesercowych.

4. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

4.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest torasemid (produkt leczniczy Diuver®) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [23] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Diuver® w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Diuver® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 26.09.2016, pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

4.2. Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Diuver® (torasemid).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [23] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [25] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Diuver®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>], Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [32].

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Autorzy niniejszego przeglądu oprócz danych z: ChPL, raportów o zdarzeniach niepożądanych (EMA, FDA, MHRA, URPLW MiPB, WHO Uppsala Monitoring Centre) postanowili również uwzględnić:

- opublikowane badania RCT (*Murray 2001* [20, 21], *Noe 1999* [22]) – niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub AEs generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym.

4.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Diuver®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Diuver® 5 mg i 10 mg [32,33].

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 7. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Diuver® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [32,33]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek, a także płytek krwi					+
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Zaburzenia układu nerwowego	Hipokaliemia (ICD10: E87.6)		+			
	Parestezje kończyn (ICD10: R20.2)				+	
	Zaburzenia widzenia (ICD10: H53.9)					+
	Szumy uszne (ICD10: H93.1)					+
Zaburzenia naczyniowe	Utrata słuchu (ICD10: H91.0)					+
	Powikłania zakrzepowe i zaburzenia krążenia sercowego i mózgowego (np. zaburzenia rytmu serca (ICD10: I49.9))					+
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. utrata apetytu (ICD10: R63.0))		+			
	Ból brzucha (ICD10: R10)		+			
	Nudności i wymioty (ICD10: R11)		+			

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
	Biegunka (ICD10: K52.9)		+			
	Zaparcia (ICD10: K59.0)		+			
	Zapalenie trzustki (ICD10:K85)					+
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych np. gamma-GT		+			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje alergiczne (świąd (ICD10: L29.8), wysypka (ICD10: R21), fotowrażliwość (ICD10: L56.1))					+
	Ciężkie reakcje skórne (ICD10: R23.8)					+
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nagłe zatrzymanie moczu (ICD10: R33) (u pacjentów z zaburzeniami w odpływie moczu)			+		

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia torasemidem należy przywrócić równowagę wodno-elektrolitową (hipokaliemia, hiponatremia, hipowolemia) i usunąć przyczynę zaburzenia w oddawaniu moczu.

Podczas długotrwałego leczenia przy użyciu torasemidu zaleca się regularną kontrolę gospodarki wodno-elektrolitowej (zwłaszcza u pacjentów poddanych jednoczesnemu leczeniu glikozydami naparstnicy, glukokortykosteroidami, mineralokortykosteroidami lub lekami przeczyszczającymi), stężenia glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny i lipidów we krwi, a także badanie morfologii krwi (czerwone i białe krwinki oraz płytki krwi).

Zaleca się dokładną kontrolę pacjentów ze skłonnością do zwiększonego stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurykemii) i skazy moczanej. Należy kontrolować metabolizm węglowodanów u pacjentów z utajoną lub jawną cukrzycą.

Ze względu na niedostateczne doświadczenie z leczeniem torasemidem, należy zachować ostrożność w następujących sytuacjach:

- patologiczne zmiany w równowadze kwasowej;
- równoczesne leczenie litem, aminoglikozydami lub cefalosporynami;
- niewydolność nerek spowodowana czynnikami nefrotoksycznymi;
- dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Stosowanie produktu leczniczego Diuver® może doprowadzić do dodatnich wyników kontroli antydopingowej. Stosowanie produktu leczniczego Diuver® jako środka dopingowego może stanowić zagrożenie zdrowia.

Produkt zawiera laktozę jednowodną, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jeżeli torasemid stosowany jest jednocześnie z glikozydami nasercowymi może dochodzić do zwiększenia wrażliwości mięśnia sercowego na te leki, z powodu obniżenia stężenia potasu i (lub) magnezu w osoczu. W połączeniu z mineralo- i glikokortykosteroidami oraz środkami przeczyszczającymi może powodować zwiększenie wydalania potasu z moczem.

Podobnie, jak w przypadku innych leków diuretycznych, może wystąpić nasilenie działania obniżającego ciśnienie krwi podawanych jednocześnie leków przeciwnadciśnieniowych, zwłaszcza inhibitorów ACE.

Torasemid, zwłaszcza w dużych dawkach może zwiększać toksyczność antybiotyków aminoglikozydowych, cisplatyny, nefrotoksyczność, cefalosporyn oraz kardio- i neurotoksyczność litu.

Działanie leków zwiotczających mięśnie zawierających kurarę oraz działanie teofiliny może ulec nasileniu podczas jednoczesnego stosowania z torasemidem.

U pacjentów otrzymujących duże dawki salicylanów może zwiększać się ich toksyczność. Osłabieniu ulegać może działanie leków przeciwcukrzycowych.

Zastosowanie inhibitorów angiotensyny po leczeniu torasemidem, albo rozpoczęcie terapii skojarzonej tymi lekami, może powodować przemijające spadki ciśnienia. Efekt ten może być zminimalizowany poprzez zmniejszenie początkowej dawki inhibitora angiotensyny i (lub) zmniejszenie dawki albo czasowe odstawienie torasemidu.

Torasemid może zwiększać reaktywność tętnic na leki obkurczające naczynia (np. adrenalina, noradrenalina).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. indometacyna) i probenecyd mogą zwiększać działanie moczopędne i hipotensyjne torasemidu poprzez zahamowanie syntezy prostaglandyn.

Nie badano jednoczesnego podawania torasemidu i cholestyraminy u ludzi, ale w badaniach na zwierzętach stwierdzano zmniejszenie absorpcji torasemidu.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych z badań klinicznych dotyczących działania torasemidu na zarodek i płód u ludzi. W badaniach na szczurach nie wykazano działania teratogennego. Po podawaniu dużych dawek ciężarnym królikom, obserwowano wady rozwojowe płodów. Brak danych dotyczących wydzielania leku do mleka matki. Torasemid jest przeciwwskazany w okresie ciąży i karmienia piersią.

Przeciwwskazania:

- Nadwrażliwość na torasemid, pochodne sulfonilomocznika, lub którykolwiek składnik leku;
- Zaburzenia czynności nerek z bezmoczem;
- Śpiączka wątrobowa i stany przedśpiączkowe;
- Niedociśnienie tętnicze;
- Laktacja.

4.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO UMC i URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2], przeprowadzono identyfikację zdarzeń niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach

internetowych FDA (ang. *Food and Drug Administration*) [35], EMA (ang. *European Medicines Agency*) [34], MHRA (ang. *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*) [37], WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre*) [38] oraz URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) [39].

Na stronie FDA odnaleziono następujące alerty związane z bezpieczeństwem terapii torasemidem:

- styczeń 2010 r. - informacja o możliwości wystąpienia zapalenia trzustki związanego ze stosowaniem torasemidu [36];
- sierpień 2012 r. – stosowanie torasemidu może być związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych takich jak leukopenia, trombocytopenia a także ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) [36].

Na stronach, EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (torasemidu).

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa torasemidu, aktualne na dzień 27.09.2016r.

4.5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa w oparciu o badania kliniczne – Murray 2001 i Noe 1999

Wyniki z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa pochodzące z dwóch badań randomizowanych, które uwzględniono w niniejszej analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla porównania TOR vs FUR – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca; Murray 2001, Noe 1999

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)	p-value*
Zgony ogółem	Murray 2001	TOR	12 m-cy	113	18 (16)	0,73 (0,37; 1,42)	nd	0,35
		FUR		121	25 (21)			
	Noe 1999	TOR	6 m-cy	103	9 (8,7)	1,10 (0,44; 2,75)	nd	0,84
		FUR		137	11 (8,0)			
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych	Noe 1999	TOR	6 m-cy	103	5 (4,9)	0,58 (0,20; 1,74)	nd	0,33
		FUR		137	11 (8,0)			
Zgony podczas pobytu w szpitalu	Murray 2001	TOR	12 m-cy	113	7 (6)	0,73 (0,27; 2,00)	nd	0,54
		FUR		121	10 (8)			
Zgony poza szpitalem		TOR		113	11 (10)	0,76 (0,33; 1,74)	nd	0,52
		FUR		121	15 (12)			
Rezygnacja z leczenia z powodu AEs		TOR		113	6 (5,3)*	8,3 (1,65; 41,89)^	nd	0,01
		FUR		121	0 (0)			
Utrata pacjentów z badania ogółem		TOR		113	17 (15,0)*	3,39 (1,29; 8,95)	nd	0,013
		FUR		121	6 (5,0)*			
Przyjęcie do szpitala z powodu odwodnienia		TOR		113	6 (5)	0,91 (0,30; 2,80)	nd	0,87
		FUR		121	7 (6)			
Zdarzenia niepożądane ogółem	TOR	113	13 (12)	1,84 (0,73; 4,61)	nd	0,20		
	FUR	121	8 (7)					

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)	p-value*
Astenia		TOR		113	3 (3)	3,27 (0,34; 31,93)	nd	0,31
		FUR		121	1 (1)			
Dezorientacja		TOR		113	1 (1)	7,93 (0,16; 400,65)^	nd	0,30
		FUR		121	0 (0)			
Zmniejszone oddawanie moczu		TOR		113	1 (1)	7,93 (0,16; 400,65)^	nd	0,30
		FUR		121	0 (0)			
Odwodnienie		TOR		113	2 (2)	2,16 (0,19; 24,18)	nd	0,53
		FUR		121	1 (1)			
Biegunka		TOR		113	1 (1)	1,07 (0,06; 17,26)^	nd	0,96
		FUR		121	1 (1)			
Nieukładowe zawroty głowy		TOR		113	4 (4)	8,15 (1,13; 58,66)^	29 (12; 500)	0,04
		FUR		121	0 (0)			
Suchość w ustach		TOR		113	1 (1)	7,93 (0,16; 400,65)^	nd	0,30
		FUR		121	0 (0)			
Obrzęki		TOR		113	5 (4)	1,07 (0,30; 3,81)	nd	0,91
		FUR		121	5 (4)			
Ból głowy		TOR		113	2 (2)	2,16 (0,19; 24,18)	nd	0,53
		FUR		121	1 (1)			
Kurcz nóg		TOR		113	0 (0)	0,15 (0,003; 7,30)^	nd	0,33
		FUR		121	1 (1)			
Nudności		TOR		113	1 (1)	1,07 (0,06; 17,26)^	nd	0,96
		FUR		121	1 (1)			
Opuchnięcie ust		TOR		113	1 (1)	7,93 (0,16; 400,65)^	nd	0,30

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)	p-value*
Wymioty		FUR		121	0 (0)	0,15 (0,003; 7,30)^	nd	0,33
		TOR		113	0 (0)			
		FUR		121	1 (1)			

*obliczono na podstawie dostępnych danych; ^oszacowano wg metody Peto

W badaniu *Murray 2001* ocena profilu bezpieczeństwa torasemidu względem furosemidu trwała 12 miesięcy, natomiast w badaniu *Noe 1999* przez 6 miesięcy. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie (dla obydwu badań) w odsetkach zgonów wśród pacjentów leczonych torasemidem i furosemidem w populacji pacjentów z obrzękami spowodowanymi niewydolnością serca (brak dodatkowych doniesień z zakresu bezpieczeństwa dla populacji z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie). Nie wykazano również istotnych różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów stosujących poszczególne interwencje za wyjątkiem nieukładowych zawrotów głowy, które notowano w sposób statystycznie istotny częściej w grupie TOR aniżeli FUR. Warto podkreślić, że poszczególne typy zdarzeń niepożądanych występowały u stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów oraz w większości nie zostały zaklasyfikowane, jako związane z zastosowanym leczeniem. Najczęściej występującym AE opisywanym w badaniu *Murray 2001* były przypadki hospitalizacji z powodu odwodnienia, występujące u 5% pacjentów stosujących TOR i 6% pacjentów stosujących interwencją opcjonalną. Statystycznie istotne różnice na korzyść furosemidu raportowano w przypadku: rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz utraty pacjentów z badania ogółem.

5. WNIOSKI

5.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Diuver® (substancja czynna: torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia opornego na leczenie (wskazanie 1) oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca (wskazanie 2). Analiza obejmuje porównanie z refundowaną technologią opcjonalną, tj. furosemidem, która we wskazaniu 1 podawana jest podobnie jak torasemid w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze (szczegółowy opis w Analizie problemu decyzyjnego) oraz w monoterapii w przypadku wskazania 2.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 r.ż.) z:

- Pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie;
- Obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Diuver® wskazaniami do stosowania leku są: 1) nadciśnienie pierwotne oraz 2) obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca, obrzęki płuc, obrzęki pochodzenia wątrobowego oraz obrzęki pochodzenia nerkowego. Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji, choć wnioskowane wskazanie nr 1 jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego, a wnioskowane wskazanie nr 2 dotyczy wybranego rodzaju obrzęków.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT).

Pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie

W procesie wyszukiwania odnaleziono trzy randomizowane badania typu *head to head* bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (TOR) z wybranym komparatorem (FUR) we wskazaniu oporna postać pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Choć informacje na temat analizowanego wskazania nie zostały ujęte w sposób bezpośredni w uwzględnionych badaniach (*TORAFIC 2011*, *Müller 2003*, *Lopez 2004*) – brak zdefiniowania populacji, jako „oporna postać pierwotnego nadciśnienia tętniczego”, w oparciu o dostępne informacje, tj. kryterium włączenia w badaniu *TORAFIC 2011* – wcześniej leczeni pacjenci z ciśnieniem tętniczym na poziomie $>139/89$ mmHg, *Müller 2003* – wartości ciśnienia tętniczego wskazujące na nadciśnienie, leczone wcześniej (inhibitory ACE – podawane w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca), *Lopez 2004* - wartości ciśnienia tętniczego wskazujące na nadciśnienie, leczone wcześniej (inhibitory ACE i beta-blokery – podawane w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca) należy przyjąć, iż pacjenci (a przynajmniej ich istotna część) włączeni do ww. wymienionych prób klinicznych dotknięta były leczoną wcześniej postacią nadciśnienia tętniczego.

Czas trwania leczenia w badaniach włączonych do analizy głównej niniejszego opracowania wynosił 8 – 9 miesięcy. Uwzględniono wszystkie zaprezentowane w analizowanych próbach klinicznych okresy obserwacji celem przedstawienia pełnego obrazu z zakresu efektywności klinicznej TOR w porównaniu z FUR stosowanych w populacji pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie.

Porównanie bezpośrednio przeprowadzone w oparciu o metaanalizę dwóch badań (*TORAFIC 2011* i *Müller 2003*) dla okresu obserwacji 8-9 miesięcy wykazało, iż stosowanie torasemidu w zalecanej dawce 10 mg w porównaniu z furosemidem (40mg) jest porównywalnie skuteczne w zakresie zmiany skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej oraz zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej

w analizowanej populacji pacjentów. Oddzielna analiza badania *Lopez 2004* potwierdziła brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w ocenie zmiany skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej.

Oszacowania przeprowadzone w oparciu o dane pochodzące z próby klinicznej *Lopez 2004*, wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w ocenie punktu końcowego: zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej. Różnice pomiędzy wynikami uzyskanymi w ramach metaanalizy a obliczeniami oszacowanymi na podstawie jednego badania mogą wynikać przede wszystkim z niespójności metodologicznej analizowanych badań (w próbie klinicznej *Lopez 2004* liczebność populacji wynosi <40 pacjentów, kryterium włączenia było wiek powyżej 60 r.ż., natomiast wyniki z badań *TORAFIC 2011* i *Müller 2003* oparte zostały na populacji dorosłych (≥18 r.ż.) liczącej ~400 pacjentów).

Ocenę jakości życia oparto o wyniki badania *Müller 2003*, w którym wykorzystano kwestionariusz zawierający 4 domeny (opis znajduje się w załączniku Kwestionariusz oceny jakości życia). Wyniki oraz wnioski dotyczące analizy jakości życia zamieszczono w części dotyczącej wskazania Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca (badanie *Müller 2003* dotyczyły obu analizowanych obszarów terapeutycznych).

Częstość występowania: zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zgonów ogółem, liczby hospitalizacji z powodu NS i z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie trwania badania, odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu AEs oraz tych, których utracono z badania (ogółem), częstość wystąpienia poszczególnych typów zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ogółem, są zbliżone pomiędzy ocenianymi grupami (nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic. Zatem analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla 8-9 miesięcznego okresu obserwacji wykazała, iż TOR cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do komparatora.

Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

W procesie wyszukiwania odnaleziono siedem randomizowanych badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (TOR) z wybranym komparatorem (FUR) we wskazaniu obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca (*TORAFIC 2011*, *Müller 2003*, *Lopez 2004*, *Goebel 1993*, *Yamato 2003*, *Kasama 2006*, *Ferrara 1993*). W próbach klinicznych: (1) *Goebel 1993*, *TORAFIC 2011*, *Müller 2003* – w opisie populacji pacjentów autorzy wymieniają obrzęki, jako cechę kliniczną ocenianej populacji; (2) *Yamato 2003*, *Kasama 2006*, *Lopez 2004* – wcześniej stosowano diuretyków, które w niewydolności serca podaje się pacjentom w sytuacji wystąpienia obrzęków; (3) *Ferrara 1997* – w przypadku tej próby klinicznej przyjęto założenie, poparte wynikami ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych [patrz załącznik w APD] oraz odnalezionymi danymi literaturowymi (rozpatrywanymi na potrzeby Analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, stanowiącej część niniejszego wniosku), iż jednym z kluczowych symptomów, z punktu widzenia podejścia terapeutycznego, raportowanych u chorych z zastoinową niewydolnością serca są obrzęki.

Czas trwania leczenia w badaniach włączonych do niniejszej analizy wynosił 28 dni – 9 miesięcy. W celu przedstawienia pełnego profilu efektywności klinicznej TOR vs FUR w leczeniu pacjentów z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca uwzględniono wszystkie okresy obserwacji zaprezentowane w próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

Porównanie bezpośrednio przeprowadzone w oparciu o metaanalizę dwóch badań (*TORAFIC 2011* i *Müller 2003*) dla okresu obserwacji 8-9 miesięcy wykazało, iż stosowanie torasemidu w zalecanej dawce 10 mg w porównaniu z furosemidem (40mg) jest porównywalnie skuteczne w ocenie punktu końcowego w postaci zmiany masy ciała względem wartości wyjściowej. Uzyskane wyniki zostały potwierdzone obliczeniami wykonanymi dla badań, które ze względu na zaistniałą heterogeniczność (metodologiczną i/lub kliniczną) nie ujęto w metaanalizie tj. 6-miesięczne próby kliniczne *Yamato 2003* i *Kasama 2006* oraz *Lopez 2004* (8-miesięczny okres obserwacji) i *Goebel 1993* (2 i 6 –tyg. okres obserwacji). Istotnie większy spadek masy ciała

względem wartości wyjściowej zanotowano wśród pacjentów przyjmujących torasemid w porównaniu z grupą leczoną furosemidem po 4 tyg. leczenia w próbie klinicznej *Goebel 1993*.

W oparciu o wyniki dwóch badań *TORAFIC 2011* i *Goebel 1993*, należy stwierdzić, iż skuteczność stosowania TOR względem FUR jest zbliżona także w przypadku oceny zmiany nasilenia stopnia ciężkości obrzęków. Dodatkowo w próbie klinicznej *Goebel 1993* analizowano częstość wystąpienia ciężkiej postaci obrzęków względem wartości wyjściowej. Analiza nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w 6 tyg. okresie obserwacji.

Porównywalną skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem odnotowano również w zakresie punktów końcowych dotyczących nasilenia objawów niewydolności serca w skali NYHA analizowanych w badaniach: *Müller 2003* oraz *Yamato 2003*, *Kasama 2006*, *Lopez 2004* (tj. wystąpienie poprawy, braku zmian lub pogorszenia; zmiana klasy NYHA względem wartości wyjściowej; odsetki pacjentów zaklasyfikowanych do poszczególnych klas NYHA w końcowym). Jedynie wyniki pochodzące z próby klinicznej *Kasama 2006* (dla 6-miesięcznego okresu obserwacji) wskazują, iż istotnie rzadziej pacjenci ujęci byli w klasie III NYHA (względem wartości wyjściowych) w grupie objętej leczeniem TOR aniżeli FUR.

W ocenianym w badaniu *TORAFIC 2011* punkcie końcowym: nagłe parcie na mocz raportowano istotną na korzyść ocenianej interwencji dla 32-tygodniowego okresu obserwacji. Różnic takich nie stwierdzono w pozostałych punktach czasowych trwania badania, tj. po 4., 12. i 24. tyg.

W przypadku nasilenia natriurezy i nasilenia diurezy (*Ferrara 1993*) oraz nykturii (*TORAFIC 2011*) skuteczność porównywanych interwencji jest zbliżona dla ocenianych okresów obserwacji.

Oszacowania przeprowadzone dla parametru: nasilenie kaliurezy ocenianym w próbie klinicznej *Ferrara 1993* (28 dni obserwacji), wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji. Ponadto poziom potasu we krwi po 28 dniach leczenia był w sposób statystycznie istotny wyższy w grupie pacjentów leczonych TOR w porównaniu do FUR. Podobnej zależności nie potwierdziły wyniki badań *Goebel 1993* (6 tyg.) oraz *Lopez 2004* (8-miesięczne). Brak różnic pomiędzy grupami raportowano w ocenie poziomu sodu we krwi (*Ferrara 1993*, *Goebel 1993*).

Ocenę wpływu terapii z użyciem diuretyków pętlowych (TOR vs FUR) na jakość życia analizowanej populacji pacjentów przeprowadzono w oparciu o wyniki badania *Müller 2003*, w którym wykorzystano kwestionariusz oparty o 4 domeny (szczegółowy opis zamieszczony został w załączniku Kwestionariusz oceny jakości życia).

Statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji raportowano w przypadku większości parametrów dotyczących oceny jakości życia pacjentów z obrzękami spowodowanymi niewydolnością serca, objętych leczeniem z zastosowaniem diuretyków pętlowych: poziom tolerowania leku, nasilenie parcia na mocz, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku, poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia ograniczenia codziennego życia po 1-9 miesiącach trwania terapii, średnia liczbą mikcji w ciągu 6h od podania leku (miesiące 1-9) oraz uśredniona, skumulowana liczba mikcji w ciągu 3 h, 6 h i 12 h od momentu przyjęcia leku (dla 9-miesięcznego okresu obserwacji). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla parametru: ogólna efektywność leczenia.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (TOR vs FUR), w ocenianych okresach obserwacji (28 dni – 9 miesięcy), w przypadku częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, poszczególnych rodzajach AEs związanych z leczeniem oraz ogółem, rezygnacji z udziału w leczeniu z powodu AEs (dane z badań: *Ferrara 1993*, *TORAFIC 2011*, *Goebel 1993*) oraz utraty pacjentów z badania (*TORAFIC 2011*, *Müller 2003*, *Kasama 2006*, *Lopez 2004*). Ocena punktu końcowego: zgony ogółem, wykazała brak różnic pomiędzy torasemidem a furosemidem w analizowanych okresie obserwacji (9 miesięcy).

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic również w przypadku następujących punktów końcowych (dla 9-miesięcznego okresu obserwacji): liczba hospitalizacji z powodu NS, liczba hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dodatkowo autorzy badania Müller 2003 oszacowali różnice pomiędzy grupami w łącznej liczbie dni hospitalizacji z powodu NS (nieistotne statystycznie) oraz z powodu NS i przyczyn sercowo-naczyniowych (statystyczna istotność na korzyść ocenianej interwencji. Należy jednak podkreślić, iż różnice te wynikają głównie z powodu przedłużonej hospitalizacji jednego pacjenta w ramieniu z FUR, na co zwrócili również uwagę autorzy badania Müller 2003.

Podsumowując, **stosowanie torasemidu jest porównywalnie skuteczne do leczenia z udziałem innego diuretyku pętlowego, tj. furosemidu**, a w niektórych ocenianych parametrach (dane z pojedynczych badań) także **znacząco bardziej efektywne** aniżeli w grupie pacjentów leczonych FUR. Podkreślić należy, iż **TOR wpływa korzystnie na jakość życia**, zarówno w populacji pacjentów z oporną na leczenie postacią pierwotnego nadciśnienia tętniczego oraz obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca i to w przypadku tak kluczowych parametrów jak: poziom tolerowania leku, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku czy poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia ograniczenia codziennego życia. Profil bezpieczeństwa torasemidu jest równie akceptowalny jak w interwencji alternatywnej.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Diuver® wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z analizowanej populacji oraz jakość ich życia, szczególnie ważną w algorytmach postępowania medycznego wymagających długofalowych terapii, przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne grupie dorosłych pacjentów dotkniętych oporną na leczenie postacią pierwotnego nadciśnienia tętniczego oraz obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca.

5.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej substancji, jaką jest torasemid (produkt leczniczy Diuver®) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca potwierdziła, że preparat ten jest lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Diuver® do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianej interwencji ($\geq 1/100$ osób) należą hipokaliemia, zaburzenia żołądka i jelit (takie jak utrata apetytu, ból brzucha, biegunka, nudności i wymioty, zaparcia i zapalenie trzustki) oraz zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych.

Na stronie internetowej FDA (ang. *Food and Drug Administration*) odnaleziono informacje na temat możliwości wystąpienia zapalenia trzustki a także leukopenii, trombocytopenii, zespołu Stevensa-Johnsona i zespołu Lyella, jako możliwych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem terapii torasemidem.

Na stronach, EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie odnaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (torasemidu).

W oparciu o wyniki dwóch randomizowanych badań dodatkowo uwzględnionych w ocenie profilu bezpieczeństwa (Murray 2001 i Noe 1999) można stwierdzić, że torasemid jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów z obrzękami spowodowanymi niewydolnością serca (brak dodatkowych doniesień z zakresu bezpieczeństwa dla populacji z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie). W badaniu Murray 2001 ocena profilu bezpieczeństwa torasemidu względem furosemidu trwała 12 miesięcy, natomiast w badaniu Noe 1999 przez 6 miesięcy, co można uznać za stosunkowo długi okres czasu, pozwalający na dobrą i obiektywną ocenę działania leków. Odsetek zgonów wśród pacjentów leczonych torasemidem i furosemidem w obydwu grupach był zbliżony (nie wykazano różnic istotnych statystycznie) dla obydwu badań. Nie wykazano również istotnych różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów stosujących poszczególne interwencje. Warto podkreślić, że poszczególne zdarzenia niepożądane występowały

u stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów oraz w większości nie zostały zaklasyfikowane jako związane z zastosowanym leczeniem. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym opisywanym w badaniu *Murray 2001* były przypadki hospitalizacji z powodu odwodnienia (~5% w obu grupach). Statystycznie istotne różnice na korzyść furosemidu raportowano w przypadku: rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz utraty pacjentów z badania ogółem.

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Diuver® stosowany w terapii pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca jest lekiem dobrze tolerowanym przez większość chorych, a jego profil bezpieczeństwa uznano za akceptowalny.

6. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Autorzy raportu do analizy głównej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie, jako doniesienie konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz (brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia ocena wiarygodności tego typu doniesień (często) ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych; istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych badań);
- Informacje na temat wskazania 1 (PNT0) nie zostały ujęte w sposób bezpośredni w uwzględnionych badaniach (*TORAFIC 2011, Müller 2003, Lopez 2004*) – brak zdefiniowania populacji, jako „oporna postać pierwotnego nadciśnienia tętniczego”, w oparciu o dostępne informacje (szerzej opisane w rozdziale 5.1), należy przyjąć, iż pacjenci (a przynajmniej ich istotna część) włączeni do ww. wymienionych prób klinicznych dotknięta była leczoną wcześniej postacią nadciśnienia tętniczego;
- W próbach klinicznych: (1) *Goebel 1993, TORAFIC 2011, Müller 2003* – w opisie populacji pacjentów autorzy wymieniają obrzęki, jako cechę kliniczną ocenianej populacji; (2) *Yamato 2003, Kasama 2006, Lopez 2004* – wcześniej stosowano diuretyki, które w niewydolności serca podaje się pacjentom w sytuacji wystąpienia obrzęków; (3) *Ferrara 1997* – w przypadku tej próby klinicznej przyjęto założenie, poparte wynikami ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych oraz odnalezionymi danymi literaturowymi, iż jednym z kluczowych objawów, z punktu widzenia podejścia terapeutycznego, raportowanych u chorych z zastoinową niewydolnością serca są obrzęki;
- Ze względu na heterogeniczność metodologiczną i/lub kliniczną kilku badań nie uwzględniono ich w ramach agregacji danych. Badaniami niekwalifikującymi się do uwzględnienia w ramach metaanalizy wyników były następujące próby kliniczne: (1) *Kasama 2006* i *Yamato 2003* – brak metaanalizy z powodu odmiennej formy podania furosemidu przed rozpoczęciem badania, tj. w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do udziału w próbie klinicznej *Kasama 2006*, FUR podawano w formie dożylniej, natomiast w przypadku badania *Yamato 2003* w formie doustnej; dawkowanie furosemidu w trakcie próby klinicznej *Kasama 2006* wynosiło 20-40 mg; ww. nie poddano agregacji danych z wynikami badań *TORAFIC 2011* i *Müller 2003* ze względu na odmienne okresy obserwacji 6 vs 8-9 miesięcy, podawanie furosemidu przed udziałem w badaniu; dawkowanie TOR 4-8 mg w porównaniu do 10 mg w próbach *TORAFIC 2011* i *Müller 2003*; (2) *Lopez 2004* – ze względu na heterogeniczność kliniczną (tylko starsi pacjenci >60 rż.), dawkowanie TOR 10-20 mg; (3) *Goebel 1993* – odbiegający od pozostałych 6-tygodniowy okres obserwacji; (4) *Ferrara 1993* – 28 dni obserwacji, dawka FUR 25 mg oraz (4) *Kasama 2006* – dawkowanie FUR 20-40 mg, populacja pacjentów w wieku >45 rż..
- Ograniczeniem przeprowadzonej metaanalizy wyników dla badań *TORAFIC 2011* oraz *Müller 2003* były informacje dotyczące dawkowania: w *TORAFIC 2011* - TOR 10 mg i FUR 40 mg, w *Müller 2003* – dawka dostosowywana przez lekarzy, ale zalecana TOR 10mg i FUR 40 mg. Istnieje prawdopodobieństwo, iż, średnie dawkowanie diuretyków pętlowych w próbie klinicznej *Müller 2003* mogło odbiegać od dawkowania przyjętego w badaniu *TORAFIC 2011*;

- Przeprowadzona przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration, ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu wykazała, iż większość prób klinicznych włączonych do analizy głównej cechowały się niskim lub umiarkowanym ryzykiem błędu (badania o wysokiej lub średniej wiarygodności). Dwa badania, tj. *Müller 2003* oraz *Lopez 2004*, oceniano jako próby klinicznej o wysokim ryzyku błędu systematycznego; W części zidentyfikowanych badań (*TORAFIC 2011*, *Müller 2003*, *Lopez 2004*, *Yamato 2003*) niezależnie od populacji rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu (próby kliniczne typu *open-label*). Związane może być to jednak z ryzykiem błędu wykonania procedur przez badaczy oraz błędem pomiaru (przez badaczy lub pacjentów) przypadku oceny subiektywnych punktów końcowych. Jednakże brak zaślepienia w tych badaniach nie powinien mieć wpływu na ocenę głównych, obiektywnych punktów końcowych, takich jak: wartości ciśnienia tętniczego, zmiany masa ciała itp.;
- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz czy oszacowań z pojedynczych badań (np. z SE na SD). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych (wartość przybliżeń);
- Sposób prezentacji wyników dla niektórych punktów końcowych w pewnych badaniach ograniczał się jedynie do ich graficznej prezentacji, dlatego też tam gdzie było to możliwe autorzy raportu odczytywali wartości podane na wykresie/grafie etc. Taki sposób postępowania z jednej strony zapobiega pominięciu ważnych danych dotyczących efektywności ocenianej interwencji, jednakże wiąże się również z ryzykiem uzyskania nieprecyzyjnych wyników;
- Niewielka liczebność prób w 3 badaniach włączonych do analizy, tj. 20 lub mniej pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych (*Ferrara 1997*, *Lopez 2004*, *Kasama 2006*);
- Do analizy efektywności nie włączono badań okresie obserwacji krótszym niż 7 dni, co wynika ze specyfiki leczenia i monitorowania skuteczności terapii omawianych jednostek chorobowych;
- Brak obliczeń statystycznych z powodu niedokładnego sposobu prezentacji otrzymanych efektów w kilku analizowanych przypadkach (np. brak miar rozrzutu);
- W ramach systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje autorstwa Lopez B. stanowiące dane dla tej samej populacji, na co wskazuje charakterystyka pacjentów oraz metodologia eksperymentu. Autorzy niniejszego przeglądu podjęli decyzję o włączeniu jedynie danych z badania *Lopez 2004*, jako próby najliczniejszej, niosącej tym samym pełniejszą informację o analizowanej grupie chorych. Chcąc uniknąć błędu powielenia danych, publikacje *Lopez 2007* oraz *Lopez 2009* potraktowano jako dodatkowe.

7. DYSKUSJA

7.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Diuver® zastosowano jedynie ograniczenie, co do jednostek chorobowych: „nadciśnienie tętnicze” oraz „niewydolność serca” w celu ograniczenia liczby rekordów w bazach informacji medycznej.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) bez ograniczenia dotyczącego przedziału czasowego zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne: *DiNicolantonio 2012* i *Leas 2010*.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 7 randomizowanych, opublikowanych prób klinicznych (*podtyp II A*), w których porównano efektywność kliniczną stosowania torasemidu z furosemidem w leczeniu:

- pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie: *TORAFIC 2011*, *Müller 2003*, *Lopez 2004*.
- obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca: *TORAFIC 2011*, *Müller 2003*, *Lopez 2004*, *Goebel 1993*, *Yamato 2003*, *Kasama 2006* oraz *Ferrara 1993*.

W ramach analizy efektywności praktycznej uwzględniono jedno postmarketingowe badanie bez randomizacji, tj. *TORIC (Cosin 2002)*, które dotyczyło wskazania – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca.

Nie odnaleziono doniesień z zakresu praktycznego stosowania torasemidu w porównaniu z furosemidem w leczeniu opornych postaci pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, tj. *Murray 2001* oraz *Noe 1999*, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji w populacji pacjentów z obrzękami spowodowanymi niewydolnością serca

(dla wskazania - pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie, nie odnaleziono dodatkowych danych na temat bezpieczeństwa), w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub AEs generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym (odpowiednio 12 i 6 miesięcy).

7.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [24, 25] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [23].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [23]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [24, 25].

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Diuver® właściwym komparatorem dla niniejszego preparatu jest:

- we wskazaniu: pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie – furosemid (w skojarzeniu z lekami podawanymi standardowo w nadciśnieniu tętnicznym);
- we wskazaniu: obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca – furosemid.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii, jako komparatory, znajdują się w Analizie problemu decyzyjnego [40].

7.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważanymi w ramach niniejszej analizy populacjami docelowymi w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły pacjentów z : (1) pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie oraz (2) obrzękami spowodowanymi niewydolnością serca, wymagających terapii z użyciem diuretyków pętlowych.

Populacja docelowa uwzględniona w trzech randomizowanych badaniach (*TORAFIC 2011*, *Müller 2003*, *Lopez 2004*) bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo torasemidu z furosemidem nie została bezpośrednio ujęta, jako „oporna postać pierwotnego nadciśnienia tętniczego”. Natomiast w oparciu o dostępne informacje, a mianowicie: kryterium włączenia w badaniu *TORAFIC 2011* – wcześniej leczeni

pacjenci z ciśnieniem tętniczym na poziomie >139/89 mmHg, Müller 2003 – wartości ciśnienia tętniczego wskazujące na nadciśnienie, leczone wcześniej (inhibitory ACE– podawane w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca), Lopez 2004 - wartości ciśnienia tętniczego wskazujące na nadciśnienie, leczone wcześniej (inhibitory ACE i beta-blokery – podawane w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca) należy przyjąć, iż większość pacjentów włączonych do ww. wymienionych prób klinicznych dotknięta była leczoną wcześniej postacią nadciśnienia tętniczego.

W przypadku wskazania: obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca, w trzech spośród siedmiu włączonych badań (Goebel 1993, TORAFIC 2011, Müller 2003), w opisie populacji pacjentów autorzy wymieniają obrzęki, jako cechę kliniczną ocenianej populacji. W próbach klinicznych Yamato 2003, Kasama 2006 oraz Lopez 2004, wcześniej stosowano diuretyki, które w niewydolności serca podaje się pacjentom w sytuacji wystąpienia obrzęków, natomiast w przypadku badania Ferrara 1997 przyjęto założenie, poparte wynikami ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych [patrz załącznik w APD] oraz odnalezionymi danymi literaturowymi (rozpatrywanymi na potrzeby Analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, stanowiącej część niniejszego wniosku), iż jednym z kluczowych objawów, z punktu widzenia podejścia terapeutycznego, raportowanych u chorych z zastoinową niewydolnością serca są obrzęki.

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych jest zbieżna z populacją docelową, zdefiniowaną w APD. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań RCT były jasno sprecyzowane. Również w większości przypadków kryteria włączenia, jak i wykluczenia z poszczególnych badań były precyzyjne.

Populacje oceniane w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiadają populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Diuver® w analizowanych wskazaniach, a ich reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Analizowane badania charakteryzują się odpowiednio długim okresem obserwacji (do 9 miesięcy – próby kliniczne uwzględnione w analizie głównej efektywności klinicznej, 12 miesięcy w ocenie efektywności praktycznej oraz do 12 miesięcy w dodatkowej analizie bezpieczeństwa), który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Dokonując analizy statystycznej, w przypadkach pozwalających na agregację danych z kilku badań, metaanalizowano wyniki dla zbieżnych okresów obserwacji (np. 8 i 9 miesięcy).

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne, opinie ekspertów klinicznych zebrane w wyniku przeprowadzonej ankiety oraz dostępne próby kliniczne. W niniejszej analizie oceniano, zatem następujące punkty końcowe w zależności od jednostki chorobowej:

- a) Pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie:
 - zmiana skurczowego ciśnienia krwi (SBP) względem wartości wyjściowej i zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP) względem wartości wyjściowej w analizie skuteczności klinicznej;
 - zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, poszczególne typy AEs), zgony ogółem, liczba hospitalizacji oraz rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – w ocenie profilu bezpieczeństwa;
 - ocena jakości życia;

b) Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca:

- zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej (jako część odpowiedzi diuretycznej), zmiana nasilenia stopnia ciężkości obrzęków (poprawa, brak zmian, pogorszenie) - oceniana wg skali nasilenia obrzęków, ocena stanu pacjenta wg skali NYHA: zmiana nasilenia objawów NS w skali NYHA (poprawa, brak zmian, pogorszenie), zmiana klasy NYHA względem wartości wyjściowej, liczba pacjentów wg klasy NYHA; nagłe parcie na mocz, nykturia; nasilenie diurezy (odpowiedź diuretyczna); poziom elektrolitów we krwi i moczu (mogących mieć wpływ na efektywność i bezpieczeństwo terapii związane z zaburzeniami równowagi elektrolitowej organizmu) w tym nasilenie natriurezy, kaliurezy; poziom sodu we krwi poziom potasu we krwi); ocena jakości życia (poziom tolerowania leku, ogólna efektywność leczenia, nasilenie parcia na mocz, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku, poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia w ograniczenia codziennego życia, średnia liczba mikcji w ciągu 6h od przyjęcia leku, uśredniona, skumulowana liczba mikcji w ciągu 3, 6 i 12 h od przyjęcia leku) – jako parametry oceny skuteczności klinicznej;
- zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, poszczególne typy AEs), zgony ogółem, liczba hospitalizacji oraz rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – w analizie bezpieczeństwa.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, kiedy wyniki oceniane są na podstawie zastępczych punktów końcowych (tj. surogat), należy przedstawić związek pomiędzy użytymi surogatami, a klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Powyższy związek został przedstawiony w osobnym dokumencie tj. w analizie problemu decyzyjnego dla preparatu Diuver® [40].

Zatem, reprezentatywność ocenianej interwencji można uznać za wysoką.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do docelowej populacji.

7.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Diuver® vs furosemid w terapii dodanej do innych leków hipotensyjnych w leczeniu opornych postaci pierwotnego nadciśnienia tętniczego oraz vs furosemid w monoterapii w leczeniu obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (klasyfikacja wg wytycznych AOTMiT) wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne (*TORAFIC 2011, Müller 2003, Lopez 2004, Goebel 1993, Yamato 2003, Kasama 2006* oraz *Ferrara 1993*) zakwalifikowano, jako badania o podtypie II A, co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez Cochrane Collaboration. Większość badań włączonych do niniejszej analizy cechowała się umiarkowanym lub niskim ryzykiem błędu (średnia lub wysoka wiarygodność). Ocena jakości dwóch prób klinicznych, tj. *Müller 2003, Lopez 2004* wykazała, iż cechują się one wysokim ryzykiem błędu systematycznego, co może wpływać na wiarygodność wnioskowania w oparciu o wyniki zaczerpnięte z tych badań. Obniżona jakość badań włączonych do przeglądu wynika m.in. z braku zaślepienia (próby kliniczne typu *open-label*) oraz braku opisy sposobu przeprowadzenia randomizacji. Oba wymienione parametry oceny wiarygodności nie powinny mieć jednak wpływu na ocenę głównych, obiektywnych punktów końcowych, zmiana wartości ciśnienia tętniczego, zmiana masy, ciała czy stopnia nasilenia obrzęków.

7.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności cechuje przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem populacji, komparatora i punktów końcowych, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano bazy MEDLINE przez Pubmed, EMBASE, Cochrane Library (*The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*) i dodatkowo CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*). W niniejszym rozdziale uwzględniono przeglądy systematyczne opublikowane w postaci pełnotekstowej.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 przeglądy systematyczne, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa torasemidu w porównaniu z furosemidem w leczeniu pacjentów z zastoinową niewydolnością serca:

- *DiNicolantonio JJ Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? Future Cardiol. 2012; 2012 Sep;8(5): 707-728.*
- *Leas B, Umscheid C Comparative effectiveness of torsemide for edema in hospitalized heart failure patients. Health Technology Assessment Database. 2010.*

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych dla porównania TOR vs FUR w stosowanych w populacji pacjentów z oporną postacią pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICO niniejszej analizy.

Tabela 9. Charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów systematycznych

Przeгляд	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<p>DiNicolantonio 2012 [2] Sponsor: bd</p>	<p>Cel: Porównanie efektywności klinicznej torasemidu i furosemidu w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca.</p> <p>Przeszukane źródła informacji: OVID MEDLINE, Excerpta Medica (Embase), Web of Science, PubMed, Google Scholar.</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: 1949 – 2012.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą (Ia).</p> <p>Wiarygodność: AMSTAR – 5 pkt</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Populacja: pacjenci ze skurczową niewydolnością serca;</p> <p>Interwencja: torasemid</p> <p>Komparator: furosemid</p> <p>Punkty końcowe: zgony, odsetek szpitalnych readmisji z powodu NS, odsetek szpitalnych readmisji z przyczyn sercowo-naczyniowych, nasilenie parcia na mocz i epizodów nykturii, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych;</p> <p>Typ badania: badania RCT;</p> <p>Inne: Badania oceniające liczbę zgonów, odsetek szpitalnych readmisji z powodu NS, odsetek szpitalnych readmisji z przyczyn sercowo-naczyniowych.</p> <p>Kryteria wykluczenia: Zaburzenia homogeniczności charakterystyk wyjściowej pacjentów w poszczególnych grupach.</p>	<p>Wyniki: w wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 2592 badań, spośród których 25 zostało w pełni przeanalizowanych. Ostatecznie analizą objęto 2 badania (<i>Murray 2001</i> oraz <i>Muller 2003</i>), przeprowadzając agregację wyników dla łącznej liczby 471 pacjentów; w porównaniu do furosemidu, torasemid istotnie redukował całkowitą liczbę readmisji szpitalnych (RR: 0,41; 95% CI: 0,28–0,61; $p < 0.0001$) oraz readmisji z powodu niewydolności serca (RR: 0,53; 95% CI: 0,33–0,84; $p = 0,008$), jak również readmisji z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR: 0,77; 95% CI: 0,60–0,98; $p = 0,03$). Ponadto, torasemid redukował liczbę zgonów ogółem wśród pacjentów z niewydolnością serca o 14% w porównaniu z pacjentami leczonymi furosemidem.</p> <p>Wnioski: Torasemid istotnie skuteczniej redukuje liczbę szpitalnych readmisji z powodu NS oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych niż furosemid, a także znacząco zmniejsza ryzyko zgonu wśród pacjentów ze skurczową niewydolnością serca. W związku z tym, uzasadnionym wydaje się wniosek, iż to torasemid powinien być diuretykiem pętlowym stosowanym w pierwszej linii leczenia u pacjentów z NS.</p>

Przegląd	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<p>Leas 2010 [1] Sponsor: Brak danych.</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej, profilu bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki torasemidu względem innych diuretyków pętlowych w leczeniu obrzęków u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia niewydolności serca.</p> <p>Przeszukane źródła informacji: Embase, Medline, Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: Brak danych.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą (Ia).</p> <p>Wiarygodność: AMSTAR – 5 pkt</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Populacja: pacjenci z niewydolnością serca; Interwencja: torasemid</p> <p>Komparator: inny diuretyk pętlowy (furosemid, bumetanid, azosemid)</p> <p>Punkty końcowe: zgony, częstość hospitalizacji, długość pobytu w szpitalu, nasilenie objawów NS w skali NYHA, parametry hemodynamiczne, biochemiczne i neurohumoralne;</p> <p>Typ badania: badania RCT i inne kontrolowane badania, metaanalizy i przeglądy systematyczne, badania obserwacyjne, analizy retrospektywne, badania farmakoeconomiczne;</p> <p>Inne: język angielski;</p> <p>Kryteria wykluczenia: Badania niespełniające kryteriów włączenia.</p>	<p>Wyniki: w wyniku wyszukiwania odnaleziono 13 badań pierwotnych porównujących torasemid z innymi diuretykami pętlowymi (furosemidem i bumetanidem; nie odnaleziono badań porównujących torasemid i azetamid). Spośród 13 zidentyfikowanych badań, w 11 dostępne były wyniki dotyczące istotnych klinicznie punktów końcowych. Dla 8 badań RCT (o łącznej liczbie pacjentów N=886) przeprowadzono metaanalizę wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zgonu wśród pacjentów, a dla 4 badań RCT (łączna liczba pacjentów N=761) metaanalizę dotyczącą częstości hospitalizacji. Badania te dotyczyły porównania torasemidu z furosemidem. W obydwu przypadkach torasemid wykazywał redukcję ryzyka zgonu/częstości hospitalizacji w porównaniu do furosemidu, jednakże różnice nie były istotne statystycznie (RR: 0,88; 95% CI: 0,58–1,33 dla ryzyka wystąpienia zgonu oraz RR: 0,82; 95% CI: 0,36–1,89 dla częstości hospitalizacji).</p> <p>Wnioski: wyniki metaanalizy wskazują na przewagę torasemidu nad innymi diuretykami pętlowymi (w szczególności - furosemidem), jednakże zależność ta nie została potwierdzona statystycznie. Do interpretacji wyników należy podchodzić z ostrożnością, ponieważ poszczególne badania włączone do przeglądu charakteryzowały się licznymi ograniczeniami, między innymi niską liczebnością populacji oraz ograniczeniami jakości metodologicznej.</p>

Wnioski z omówionych powyżej przeglądów są zgodne z wynikami uzyskanymi w ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej na potrzeby niniejszego opracowania.

7.6. Dodatkowa ocena skuteczności

W ramach systematycznego wyszukiwania odnaleziono badania RCT (Murray 2001, Noe 1999) niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej, a poszerzające dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej o dodatkowe parametry oceny skuteczności dla porównania TOR vs FUR w analizowanym wskazaniu, tj. obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca. Charakterystyki ww. prób klinicznych, pacjentów zakwalifikowanych do udziału w tych badaniach oraz zastosowanych interwencji zestawiono w załączniku Charakterystyka badań dodatkowych – efektywność praktyczna, dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizowanych punktów końcowych.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Tabela 10. Dodatkowa ocena skuteczności dla porównania TOR vs FUR – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca; Murray 2001, Noe 1999

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji	Wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	Wartość p
Nasilenie zmęczenia* względem wartości wyjściowej	Murray 2001	TOR	113	2 m-ce	3,2 (1,4)	0,7 [#] (1,5)	0,40 (0,003; 0,80)	0,05
		FUR	121		3,5 (1,5)	0,3 (1,6)		
		TOR	113	4 m-ce	3,2 (1,4)	0,8 [#] (1,7)	0,30 (-0,11; 0,71)	0,15
		FUR	121		3,5 (1,5)	0,5 [#] (1,5)		
		TOR	113	8 m-cy	3,2 (1,4)	0,8 [#] (1,7)	0,60 (0,18; 1,02)	0,006
		FUR	121		3,5 (1,5)	0,2 (1,6)		
TOR		113	12 m-cy	3,2 (1,4)	0,7 [#] (1,3)	0,60 (0,23; 0,97)	0,002	
FUR		121		3,5 (1,5)	0,1 (1,6)			
Nasilenie duszności* względem wartości wyjściowej		TOR	113	2 m-ce	4,1 (1,7)	1,4 [#] (1,9)	0,50 (0,01; 0,99)	0,04
		FUR	121		3,9 (1,8)	0,9 [#] (1,9)		
		TOR	113	4 m-ce	4,1 (1,7)	1,2 [#] (1,7)	-0,20 (-0,66; 0,26)	0,40
		FUR	121		3,9 (1,8)	1,4 [#] (1,9)		
	TOR	113	8 m-cy	4,1 (1,7)	1,3 [#] (1,6)	0,00 (-0,48; 0,48)	1,00	
	FUR	121		3,9 (1,8)	1,3 [#] (2,1)			
TOR	113	12 m-cy	4,1 (1,7)	1,0 [#] (1,8)	-0,10 (-0,61; 0,41)	0,70		
FUR	121		3,9 (1,8)	1,1 [#] (2,2)				
Zmiany funkcji emocjonalnych* względem wartości wyjściowej	TOR	113	2 m-ce	4,1 (1,7)	0,3 (1,3)	0,10 (-0,23; 0,43)	0,56	
	FUR	121		3,9 (1,8)	0,2 (1,3)			
	TOR	113	4 m-ce	4,1 (1,7)	0,4 (1,2)	0,10 (-0,22; 0,42)	0,54	
	FUR	121		3,9 (1,8)	0,3 (1,3)			
	TOR	113	8 m-cy	4,1 (1,7)	0,3 (1,2)	0,10 (-0,23; 0,43)	0,56	
	FUR	121		3,9 (1,8)	0,2 (1,4)			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji	Wartość wyjściowa (SD)	Wartość końcowa (SD)	MD (95% CI)	Wartość p*
		TOR	113	12 m-cy	4,1 (1,7)	0,1 (1,1)	0,00 (-0,34; 0,34)	1,00
		FUR	121		3,9 (1,8)	0,1 (1,5)		
Jakość życia** oceniana względem wartości wyjściowej	Noe 1999	TOR	98	2 m-ce	36,83	32,93	nd	0,06
		FUR	125		36,72	40,14		
		TOR	98	4 m-ce	36,83	31,78	nd	0,02
		FUR	125		36,72	41,79		
		TOR	98	6 m-cy	36,83	34,38	nd	0,27
		FUR	125		36,72	40,83		
Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Okres obserwacji	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)	Wartość p^
Odsetek pacjentów wymagających co najmniej 1 readmisji z powodu NS		TOR	113		19 (17)	0,43 (0,23; 0,79)	7 (4; 23)	0,007
		FUR	121		39 (32)			
Odsetek pacjentów wymagających co najmniej 1 readmisji z przyczyn sercowo-naczyniowych		TOR	113		50 (44)	0,56 (0,33; 0,94)	7 (4; 62)	0,03
		FUR	121		71 (59)			
Odsetek pacjentów wymagających co najmniej 1 readmisji z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe		TOR	113		53 (47)	1,10 (0,66; 1,83)	nd	0,73
		FUR	121		54 (45)			
Odsetek pacjentów wymagających co najmniej 1 readmisji ogółem	Murray 2001	TOR	113	12 m-cy	80 (71)	0,76 (0,43; 1,37)	nd	0,37
		FUR	121		92 (76)			
Liczba szpitalnych readmisji z powodu NS		TOR	113		23		nd	<0,01
		FUR	121		61			
Liczba szpitalnych readmisji z przyczyn sercowo-naczyniowych		TOR	113		78		nd	0,02
		FUR	121		130			
Liczba szpitalnych readmisji z przyczyn		TOR	113		107		nd	0,81

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

innych niż sercowo-naczyniowe	FUR	121	109		
Całkowita liczba szpitalnych readmisji	TOR	113	196	nd	0,19
	FUR	121	254		
Liczba pacjentodni w szpitalu z powodu NS	TOR	113	106	nd	0,02
	FUR	121	296		
Liczba pacjentodni w szpitalu z przyczyn sercowo-naczyniowych	TOR	113	364	nd	0,06
	FUR	121	616		
Liczba pacjentodni w szpitalu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	TOR	113	544	nd	0,81
	FUR	121	621		
Całkowita liczba pacjentodni w szpitalu	TOR	113	974	nd	0,18
	FUR	121	1325		
Zmiana leku z powodu braku efektywności	TOR	113	3 (2,6)	1,62 (0,27; 9,90)	nd
	FUR	121	2 (1,6)		0,60

* - zmęczenie, duszność i funkcje emocjonalne oceniane na podstawie Kwestionariusza Przewlekłej Niewydolności Serca (ang. *Chronic Heart Failure Questionnaire*), gdzie wyższe wartości oznaczają poprawę; # - zmiana o $\geq 0,5$ jest określana jako istotna klinicznie; ** - wg skali *Minnesota Living with Heart Failure*; niższy wynik oznacza lepszą jakość życia; § - wartość p zaczerpnięta z publikacji; † obliczono na podstawie dostępnych danych

Dodatkowa ocena skuteczności wykazała statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść ocenianej interwencji w przypadku następujących parametrów oceny jakości życia: nasilenie zmęczenia względem wartości wyjściowej (po 2, 8 i 12 miesiącach obserwacji), nasilenie duszności względem wartości wyjściowej (po 2 miesiącach) w badaniu *Murray 2001* oraz jakość życia oceniana względem wartości wyjściowych (dla 4-miesięcznego okresu obserwacji) w badaniu *Noe 1999*.

Ponadto statystycznie istotne różnice pomiędzy ocenianymi grupami na korzyść TOR w analizowanej populacji pacjentów odnotowano w następujących parametrach dla 12-miesięcznego okresu obserwacji: odsetek pacjentów wymagających, co najmniej jednej 1 readmisji z powodu NS, odsetek pacjentów wymagających co najmniej jednej readmisji z przyczyn sercowo-naczyniowych, liczba szpitalnych readmisji z powodu NS, liczba szpitalnych readmisji z przyczyn sercowo-naczyniowych, liczba pacjentodni w szpitalu z powodu NS oraz liczba pacjentodni w szpitalu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

8. ZAŁĄCZNIKI

8.1.Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	torsemide	4
2.	torasemide	1
3.	diuver	0
4.	'bm 02015' OR 'bm 2015' OR bm02015 OR bm2015	0
5.	demadex OR 'jdl 464' OR jdl464 OR luprac OR presaril OR toradiur OR torem OR torrem OR unat OR upcard	0
6.	'1 isopropyl 3 4 meta toluidino 3 pyridyl sulfonyl urea' OR '1-isopropyl-3-4-m-toluidino-3-pyridylsulfonylurea' OR '1-isopropyl-3-4-3-methylphenylaminopyridine-3-sulfonylurea'	0
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	5

Data wyszukiwania: 26.08.2016r.

8.2.Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"torsemide" [Supplementary Concept]	318
2.	torasemide	422
3.	torsemide	359
4.	diuver	1
5.	'bm 02015' OR 'bm 2015' OR bm02015 OR bm2015	16
6.	demadex OR 'jdl 464' OR jdl464 OR luprac OR presaril OR toradiur OR torem OR torrem OR unat OR upcard	472
7.	'1 isopropyl 3 [(4 meta toluidino 3 pyridyl) sulfonyl] urea' OR '1-isopropyl-3-((4-m-toluidino-3-pyridyl)sulfonyl)urea' OR '1-isopropyl-3-((4-(3-methylphenylamino)pyridine)-3-sulfonyl)urea'	0
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	551
9.	"heart failure" [Mesh]	97 912

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
10.	'backward failure, heart' OR 'cardiac backward failure' OR 'cardiac decompensation' OR 'cardiac failure' OR 'cardiac incompetence' OR 'cardiac insufficiency' OR 'cardiac stand still' OR 'cardial decompensation' OR 'cardial insufficiency' OR 'chronic heart failure' OR 'chronic heart insufficiency' OR 'decompensatio cordis' OR 'decompensation, heart' OR 'heart backward failure' OR 'heart decompensation' OR 'heart incompetence' OR 'heart insufficiency' OR 'insufficiencia cordis' OR 'myocardial failure' OR 'myocardial insufficiency'	208 698
11.	'heart failure, right-sided' OR 'heart failure, right sided' OR 'right-sided heart failure' OR 'right sided heart failure' OR 'heart failure, left-sided' OR 'heart failure, left sided' OR 'left-sided heart failure' OR 'left sided heart failure'	200 554
12.	'congestive heart failure'/exp	36 112
13.	#9 OR #10 OR #11 OR #12	208 698
14.	'hypertension'/exp	227 540
15.	'acute hypertension' OR 'arterial hypertension' OR 'blood pressure, high' OR 'cardiovascular hypertension' OR 'controlled hypertension' OR 'endocrine hypertension' OR 'high blood pressure' OR 'high renin hypertension' OR 'hypertensive disease' OR 'hypertensive effect' OR 'hypertensive response' OR 'neurogenic hypertension' OR 'preexistent hypertension' OR 'refractory hypertension' OR 'salt high blood pressure' OR 'salt hypertension' OR 'secondary hypertension' OR 'systemic hypertension'	435 749
16.	'resistant hypertension'/exp	2 413
17.	"Hypertension Resistant to Conventional Therapy" [Supplementary Concept]	49
18.	#14 OR #15 OR #16 OR #17	435 749
19.	#8 AND #13	140
20.	#8 AND #18	86

Data wyszukiwania: 26.08.2016r.

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	torasemide: ti,ab,kw	117
2.	torseamide: ti,ab,kw	32
3.	diuver: ti,ab,kw	0
4.	'bm 02015' OR 'bm 2015' OR bm02015 OR bm2015: ti,ab,kw	4

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
5.	demadex OR 'jdl 464' OR jdl464 OR luprac OR presaril OR toradiur OR torem OR torrem OR unat OR upcard: ti,ab,kw	1
6.	'1 isopropyl 3 4 meta toluidino 3 pyridyl sulfonyl urea' OR '1-isopropyl-3-4-m-toluidino-3-pyridylsulfonylurea' OR '1-isopropyl-3-4-3-methylphenylaminopyridine-3-sulfonylurea': ti,ab,kw	0
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	142
8.	Heart failure: Mesh	6 473
9.	'backward failure, heart' OR 'cardiac backward failure' OR 'cardiac decompensation' OR 'cardiac failure' OR 'cardiac incompetence' OR 'cardiac insufficiency' OR 'cardiac stand still' OR 'cardial decompensation' OR 'cardial insufficiency' OR 'chronic heart failure' OR 'chronic heart insufficiency' OR 'decompensatio cordis' OR 'decompensation, heart' OR 'heart backward failure' OR 'heart decompensation' OR 'heart incompetence' OR 'heart insufficiency' OR 'insufficiencia cordis' OR 'myocardial failure' OR 'myocardial insufficiency': ti,ab,kw	14 106
10.	'heart failure, right-sided' OR 'heart failure, right sided' OR 'right-sided heart failure' OR 'right sided heart failure' OR 'heart failure, left-sided' OR 'heart failure, left sided' OR 'left-sided heart failure' OR 'left sided heart failure': ti,ab,kw	754
11.	'congestive heart failure': ti,ab,kw	3 704
12.	#8 OR #9 OR #10 OR #11	16 204
13.	Hypertension: Mesh	15 036
14.	'acute hypertension' OR 'arterial hypertension' OR 'blood pressure, high' OR 'cardiovascular hypertension' OR 'controlled hypertension' OR 'endocrine hypertension' OR 'high blood pressure' OR 'high renin hypertension' OR 'hypertensive disease' OR 'hypertensive effect' OR 'hypertensive response' OR 'neurogenic hypertension' OR 'preexistent hypertension' OR 'refractory hypertension' OR 'salt high blood pressure' OR 'salt hypertension' OR 'secondary hypertension' OR 'systemic hypertension': ti,ab,kw	44 919
15.	'resistant hypertension': ti,ab,kw	683
16.	#13 OR #14 OR #15	47 840
17.	#7 AND #12	48
18.	#7 AND #16	39

Data wyszukiwania: 26.08.2016r.

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'torsemide'/exp	1 948
2.	'torasemide	1 964
3.	diuver	2
4.	'bm 02015' OR 'bm 2015' OR bm02015 OR bm2015	105
5.	demadex OR 'jdl 464' OR jdl464 OR luprac OR presaril OR toradiur OR torem OR torrem OR unat OR upcard	290
6.	'1 isopropyl 3 [(4 meta toluidino 3 pyridyl) sulfonyl] urea' OR '1-isopropyl-3-((4-m-toluidino-3-pyridyl)sufonyl)urea' OR '1-isopropyl-3-((4-(3-methylphenylamino)pyridine)-3-sufonyl)urea'	1
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2 205
8.	'heart failure'/exp	380 389
9.	'backward failure, heart' OR 'cardiac backward failure' OR 'cardiac decompensation' OR 'cardiac failure' OR 'cardiac incompetence' OR 'cardiac insufficiency' OR 'cardiac stand still' OR 'cardial decompensation' OR 'cardial insufficiency' OR 'chronic heart failure' OR 'chronic heart insufficiency' OR 'decompensatio cordis' OR 'decompensation, heart' OR 'heart backward failure' OR 'heart decompensation' OR 'heart incompetence' OR 'heart insufficiency' OR 'insufficiencia cordis' OR 'myocardial failure' OR 'myocardial insufficiency'	49 676
10.	'heart failure, right-sided' OR 'heart failure, right sided' OR 'right-sided heart failure' OR 'right sided heart failure' OR 'heart failure, left-sided' OR 'heart failure, left sided' OR 'left-sided heart failure' OR 'left sided heart failure'	948
11.	'congestive heart failure'/exp	86 462
12.	#8 OR #9 OR #10 OR #11	389 498
13.	'hypertension'/exp	585 498
14.	'acute hypertension' OR 'arterial hypertension' OR 'blood pressure, high' OR 'cardiovascular hypertension' OR 'controlled hypertension' OR 'endocrine hypertension' OR 'high blood pressure' OR 'high renin hypertension' OR 'hypertensive disease' OR 'hypertensive effect' OR 'hypertensive response' OR 'neurogenic hypertension' OR 'preexistent hypertension' OR 'refractory hypertension' OR 'salt high blood pressure' OR 'salt hypertension' OR 'secondary hypertension' OR 'systemic hypertension'	87 116
15.	'resistant hypertension'/exp	2 825
16.	#13 OR #14 OR #15	610 019
17.	#7 AND #12	824

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
18.	#7 AND #16	606

Data wyszukiwania: 26.08.2016r.

8.1. Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie głównej.

Badania dla porównania: TOR vs FUR, w populacji pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie to TORAFIC 2011, Müller 2003 i Lopez 2004.

Badania dla porównania: TOR vs FUR, w populacji pacjentów z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca to TORAFIC 2011, Müller 2003, Lopez 2004, Goebel 1993, Yamato 2003, Kasama 2006 oraz Ferrara 1993.

Tabela 15. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (TORAFIC 2011)

Badanie		TORAFIC 2011
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia	Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, z grupami równoległymi, <i>open-label</i> (podtyp II A)
	Randomizacja	Randomizacja blokowa
	Zaślepienie	Brak*, badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<p><u>Skuteczność:</u></p> <p><i>I-rzędowe:</i> zmiana poziomu C-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PICP, ang. <i>procollagen I carboxyterminal propeptide</i>) w osoczu;</p> <p><i>II-rzędowe:</i> zmiana masy ciała; zmiana stanu ciężkości obrzęków, zmiana nasilenia objawów niewydolności serca (w skali NYHA), zmiana ciśnienia tętniczego krwi, zmiany w ECG i echokardiografii (zmiana wskaźnika masy lewej komory, ang. <i>Left Ventricular Mass Index</i>, LVMI, zmiana współczynnika względnej grubości ściany lewej komory (ang. <i>Relative Wall Thickness</i>, RWT), zmiana wskaźnika frakcji wyrzutowej serca, ang. <i>Ejection Fraction</i>, EF), zmiana poziomu N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), odsetek pacjentów odczuwających nagłe parcie na mocz oraz odsetek pacjentów, u których występują epizody nykturii, zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP i SBP), zmiana tętna, poprawa jakości życia w skali MLHFQ (ang. <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>), częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> częstość występowania zdarzeń niepożądanych.</p>
Informacja o utracie pacjentów z badania		Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT		Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa
Utrata pacjentów z badania		Ogółem: 18% vs 18% (torasemid-PR vs furosemid). Z powodu zdarzeń niepożądanych: 3% vs 6% (torasemid-PR vs furosemid)**

Źródła finansowania	Ferrer Internacional SA		
Publikacje do badania	Dzień 2009, TORAFIC Inv Group 2011		
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> wiek >18 lat; nadciśnienie tętnicze (BP>139/89) lub wcześniejsza terapia przeciwnadciśnieniowa w wywiadzie; stwierdzona niewydolność serca (zgodnie z kryteriami rozpoznania wg ESC); klasa NYHA II-IV; pacjent stabilny klinicznie; stan wymagający podawania diuretyków pętlowych; niewydolność serca z zachowaną lub obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca; przerost lewej komory (LVH) stwierdzony podczas echokardiografii; 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> przewlekła niewydolność serca spowodowana zwężeniem aorty lub przerostową miokardiopatią; choroba niedokrwienna serca w wywiadzie (ostry zespół wieńcowy w ciągu poprzednich 6 miesięcy i udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych w poprzednich 3 miesiącach); ciężka arytmia serca; terapia antagonistami aldosteronu w ciągu poprzednich 6 miesięcy; nadwrażliwość na badany lek lub sulfonilomocznik; poważne zaburzenia funkcji nerek lub wątroby; niekontrolowana insulinozależna cukrzyca; przeciwwskazania do udziału w badaniu wynikające z nieprawidłowości w badaniach uzyskanych podczas fazy przesiewowej (w badaniu fizykalnym, wynikach laboratoryjnych lub ECG); leczenie litem; nietolerancja laktozy; długotrwałe (>7 dni) stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym aspiryny); stosowanie kwasu etakrynowego lub antybiotyków aminoglikozydowych; uzależnienie od narkotyków lub alkoholu w ciągu ostatnich 6 miesięcy; jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym lub przyjmowanie badanego leku w okresie 30 dni przed podpisaniem formularza świadomej zgody na udział w badaniu; jakiegokolwiek inne przeciwwskazanie do udziału w badaniu stwierdzone przez badacza; ciąża, karmienie piersią lub brak stosowania odpowiednich metod antykoncepcji; 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	TOR	FUR	
Liczebność	77	78	
Wiek, średnia w latach (SD)	68,1 (11,4)	69,3 (9,8)	
Płeć męska/żeńska (n)	42/35	48/30	
Masa ciała, średnia w kg (SD)	82,3 (15,5)	80,4 (15,8)	
Klasa NYHA, n (%)	I	-	-
	II	74 (96,1)	70 (89,7)
	III	3 (3,9)	8 (10,3)
	IV	-	-
Stosowane leki, n (%)	Czynniki antytrombinowe	12 (15,6)	11 (14,1)
	B-blokery	37 (48,1)	30 (38,5)
	Inhibitory ACE lub ARA-II	38 (49,4)	37 (47,4)

Blokery kanału wapniowego	6 (7,8)	9 (11,5)
Diuretyki	51 (66,2)	50 (64,1)
Inne leki kardiologiczne	12 (15,6)	7 (9,0)
DBP (mm Hg), średnia (SD)	78,0 (11,9)	78,0 (12,3)
SBP (mm Hg), średnia (SD)	133,5 (18,2)	137,6 (19,1)
Tętno (bpm), średnia (SD)	68,6 (12,8)	69,8 (13,3)
EF (%),średnia (SD)	54,4 (15,3)	50,7 (17,4)
LVMi (g/m²), średnia (SD)	182,3 (50,5)	193,8 (65,5)
RWT (cm), średnia (SD)	0,47 (0,11)	0,45 (0,14)
NT-proBNP (pg/mL), średnia (SD)	1638,1 (885,0)	1875,4 (1044,0)

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	Torasemid-PR: 10 mg/dzień (N=77)	Furosemid: 40 mg/dzień (N=78)
	Wizyty kontrolne następowały po 1, 4, 12, 24 oraz 32 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Dawki leków mogły zostać zwiększone (w przypadku braku odpowiedzi pacjenta na leczenie) do maksymalnie 40 mg/dzień (torasemid-PR) lub 160 mg/dzień (furosemid).	
Sposób podawania leku	Doustnie (torasemid-PR)	Doustnie (furosemid)
Okres leczenia	32 tyg.	
Okres obserwacji	32 tyg.	

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zmiana nasilenia stanu ciężkości obrzęków	Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa stanu ciężkości obrzęków/ stan ciężkości obrzęków nie uległ zmianie/stan ciężkości obrzęków uległ pogorszeniu po 32 tyg. leczenia względem stanu wyjściowego.	n (%)
Zmiana nasilenia objawów NS (w skali NYHA)	Liczba i odsetek pacjentów u których nastąpiła poprawa nasilenia objawów niewydolności serca/ nasilenie objawów nie uległo zmianie/nasilenie objawów uległo pogorszeniu po 32 tyg. leczenia względem stanu wyjściowego	n (%)
Zmiana masy ciała	Średnia masa ciała pacjentów w poszczególnych grupach przed rozpoczęciem leczenia oraz po 32 tyg. leczenia.	Średnia (SD)
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi	Średnia wartość ciśnienia tętniczego pacjentów w poszczególnych grupach przed rozpoczęciem leczenia oraz po 32 tyg. leczenia	Średnia (SD)
Nagłe parcie na mocz	Odsetek pacjentów, którzy odczuwają nagłe parcie na mocz po 4, 12, 24 oraz 32 tyg. leczenia.	n (%)
Nykturia	Odsetek pacjentów, u których występują epizody nykturii po 4, 12, 24 oraz 32 tyg. leczenia.	n (%)
Zdarzenia niepożądane	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji (32 tyg.) wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane.	n (%)

*badanie typu PROBE: *Prospective Randomized Open-label Blinded End points* – zastosowano zamaskowaną ocenę punktów końcowych przez badacza; **obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 16. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Kasama 2006)

Badanie		Kasama 2006	
Charakterystyka badania			
Ocena wg narzędzia	Cochrane Collaboration	Umiarkowane ryzyko błędu (badanie o średniej wiarygodności)	
Liczba ośrodków		Jednoośrodkowe	
Metodyka	Typ badania	Jednoośrodkowe, randomizowane, z podwójnym zaślepieniem (podtyp II A)	
	Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (torasemid vs furosemid) w stosunku 1:1. Brak danych odnośnie metody randomizacji	
	Zaślepienie	Brak danych odnośnie metody zaślepienia	
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano	
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<p><u>Skuteczność:</u> Parametry biochemiczne związane z aktywnością nerwu współczulnego serca oraz echokardiograficzna ocena przebudowy lewej komory serca; Zmiana nasilenia objawów niewydolności serca (w skali NYHA); Zmiana masy ciała;</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Nie oceniano</p>	
Informacja o utracie pacjentów z badania		Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania	
Analiza ITT		Niezachowana w ocenie skuteczności	
Utrata pacjentów z badania		Ogółem: 9% vs 9% (torasemid vs furosemid)*	
Źródła finansowania		Brak danych	
Publikacje do badania		Kasama 2006	
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> objawy niewydolności serca klasy III-IV NYHA (faza ostra niewydolności serca); 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> zawał mięśnia sercowego, choroba niedokrwienna serca, wrodzona wada serca, pierwotna niewydolność wątroby, niewydolność nerek lub aktywna choroba nowotworowa w wywiadzie; wiek >80 lat; 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów**			
Cecha populacji/parametr		TOR	FUR
Liczebność		20	20
Wiek, średnia w latach (SD)		68 (6)	68 (9)
Płeć męska/żeńska (n)		15/5	14/6
Wzrost, średnia w cm (SD)		160 (10)	162 (9)
Masa ciała, średnia w kg (SD)		58 (9)	59 (10)
SBP (mm Hg), średnia (SD)		133 (15)	131 (16)
DBP (mm Hg), średnia (SD)		73 (8)	72 (9)
Klasa NYHA, n (%)*	II	7 (35)	8 (40)
	III	13 (65)	12 (60)

Stosowane leki, n (%)	Inhibitory ACE	20 (100)	20 (100)
	B-blokery	9 (45)	10 (50)
	Nitraty	4 (20)	4 (20)
	Blokery kanału wapniowego	6 (30)	5 (25)
	Naparstnica	2 (10)	2 (10)
Przyczyna NS, n (%)	Kardiomiopatia rozstrzeniowa	10 (50)	11 (55)
	Choroba zastawek	5 (25)	4 (20)
	Choroba nadciśnieniowa serca	5 (25)	5 (25)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Torasemid: 4-8 mg/dzień	Furosemid: 20-40 mg/dzień	
	W fazie ostrej niewydolności serca wszyscy pacjenci przyjmowali dożylnie furosemid (brak danych co do dawkowania). Po ustabilizowaniu stanu (NYHA II-III) pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup stosujących doustnie torasemid lub furosemid. Wszyscy pacjenci jednocześnie przyjmowali inhibitory konwertazy angiotensyny.		
Sposób podawania leku	Doustnie (torasemid)	Doustnie (furosemid)	
Okres leczenia	6 m-cy		
Okres obserwacji	6 m-cy		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Zmiana masy ciała	Średnia masa ciała pacjentów w poszczególnych grupach przed rozpoczęciem leczenia oraz po 6 miesiącach leczenia.	Średnia (SD)	
Zmiana nasilenia objawów NS (w skali NYHA)	Liczba pacjentów, u których nasilenie objawów niewydolności serca po 6 miesiącach leczenia zostało zaklasyfikowane do klas I, II oraz III w skali NYHA	n (%)	

*obliczono na podstawie dostępnych danych; ** podana dla populacji PPA

Tabela 17. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Lopez 2004)

Badanie	Lopez 2004	
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Wysokie ryzyko błędu (badanie o niskiej wiarygodności)	
Liczba ośrodków	Jeden	
Metodyka	Typ badania	Randomizowane, z grupami równoległymi, <i>open-label</i> (podtyp II A)
	Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (torasemid vs furosemid) w stosunku 1:1. Brak danych odnośnie metody randomizacji
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> I-rzędowy: udział objętościowy kolagenu w próbkach biopsyjnych mięśnia sercowego;	

	<p>II-rzędowe: zmiany poziomu peptydów PIP i C1TP w surowicy krwi względem wartości wyjściowych;</p> <p>Ponadto: zmiana nasilenia objawów niewydolności serca w skali NYHA, zmiana ciśnienia tętniczego krwi, zmiana masy ciała, poziom potasu, kreatyniny i aldosteronu we krwi</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>Zdarzenia niepożądane</p>
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Nie zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (wyniki przedstawiono dla pacjentów którzy ukończyli badanie)
Utrata pacjentów z badania	Utracono jednego pacjenta z grupy leczonej torasemidem oraz dwóch pacjentów z grupy leczonej furosemidem.
Źródła finansowania	Roche Pharmaceuticals (częściowo)
Publikacje do badania	Lopez 2004

Kryteria włączenia

- chroniczna niewydolność serca zdiagnozowana na podstawie co najmniej 1 głównego lub 2 drugorzędowych kryteriów wg badania Framingham w ciągu ostatnich 6 m-cy;
- potwierdzenie diagnozy NS wynikające z obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory serca i/lub objawów dysfunkcji rozkurczowej w badaniu Dopplera;
- klasa NYHA II-IV;

Kryteria wykluczenia

- zawał mięśnia sercowego, poważne choroby zastawek, cukrzyca w wywiadzie,
- leczenie spironolaktonem w okresie co najmniej roku przed włączeniem do badania,
- zaburzenia elektrolitów,
- ciężka arytmia komorowa, blok przedsionkowo-komorowy i duszność z powodu choroby płuc;
- warunki mogące wpływać na poziom PIP w osoczu, takie jak alkoholowa choroba wątroby, choroby kostne pochodzenia metabolicznego i nadczynność tarczycy;

Charakterystyka wyjściowa pacjentów[^]

Cecha populacji/parametr	FUR	TOR	
Liczebność	17	19	
Wiek, średnia w latach (SEM)	63 (3)	63 (3)	
Płeć męska/żeńską (n)	13/4	15/4	
Masa ciała, średnia w kg (SEM)	76 (3)	84 (3)	
Klasa NYHA, n (%)	I	-	
	II	5 (29,4%)*	8 (42,1%)*
	III	11 (64,7%)*	9 (47,4%)*
	IV	1 (5,9%)*	2 (10,5%)*
Przyczyny NS, n (%)	Choroba nadciśnieniowa	10 (58,8%)*	11 (57,9%)*
	Choroba wieńcowa	4 (23,5%)*	5 (26,3%)*
	Kardiomiopatia rozstrzeniowa	2 (11,8%)*	1 (5,3%)*
	Alkoholizm	1 (5,9%)*	2 (10,5%)*
Stosowane leki, n	ACEI lub ARA	17 (100%)	19 (100%)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

(%)	B-blokery	17 (100%)	19 (100%)
	Digoksylna	5 (29,4%)*	6 (31,6%)*
	Furosemid	10 (58,8%)*	6 (31,6%)*
	Torasemid	1 (5,9%)*	6 (31,6%)*
	Spironolakton	0 (0%)	0 (0%)
	Tiazyd + amiloryd	4 (23,5%)*	0 (0%)
	SBP (mm Hg), średnia (SEM)	140 (4)	147 (3)
	DBP (mm Hg), średnia (SEM)	88 (2)	92 (2)
	Poziom potasu we krwi [mmol/l]	4,52 (0,10)	4,66 (0,11)
	Poziom kreatyniny we krwi [mg/dl]	1,08 (0,05)	1,11 (0,06)
	Poziom aldosteronu we krwi [pg/ml]	125 (25)	132 (30)
Charakterystyka interwencji			
		Torasemid: 10-20 mg/dzień	Furosemid: 20-40 mg/dzień
Dawkowanie	Badania oceniające przeprowadzono na początku badania oraz po 8 miesiącach terapii. Dawki leków były dostosowywane indywidualnie do potrzeb pacjenta, zgodnie z zachowaniem zasad zawartych w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chorych z NS.		
Sposób podawania leku	Doustnie (torasemid)		Doustnie (furosemid)
Okres leczenia	8 m-cy		
Okres obserwacji	8 m-cy		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Zmiana masy ciała	Średnia masa ciała pacjentów w poszczególnych grupach przed rozpoczęciem leczenia oraz po 8 m-cach leczenia	Średnia (SEM)	
Zmiana nasilenia objawów NS (w skali NYHA)	Liczba pacjentów u których nasilenie objawów niewydolności serca po 8 m-cach leczenia zostało zaklasyfikowane do klas I, II, III oraz IV w skali NYHA	n (%)	
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi	Średnia wartość ciśnienia tętniczego pacjentów w poszczególnych grupach przed rozpoczęciem leczenia oraz po 8 m-cach leczenia	Średnia (SEM)	
Poziom potasu we krwi	Poziom potasu we krwi [mmol/L] po 8 m-cach leczenia	Średnia (SEM)	
Poziom kreatyniny we krwi	Poziom kreatyniny we krwi [mg/dL] po 8 m-cach leczenia	Średnia (SEM)	
Zdarzenia niepożądane	Liczba pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji (8 m-cy) wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane	n	
*obliczono na podstawie dostępnych danych; ^dotyczy pacjentów, którzy ukończyli badanie, a nie dla zrandomizowanych			

Tabela 18. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Ferrara 1997)

Badanie		Ferrara 1997
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Collaboration	Cochrane	Umiarkowane ryzyko błędu (badanie o średniej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Brak danych

Metodyka	Typ badania	Randomizowane, z podwójnym zaślepieniem (podtyp II A)	
	Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (torasemid vs furosemid) w stosunku 1:1. Brak danych odnośnie metody randomizacji.	
	Zaślepienie	Zastosowano podwójne zaślepienie dla analizowanych interwencji (<i>double-blind</i>)	
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <p>Zmiany parametrów ocenianych w badaniu echokardiograficznym (objętość późno-rozkurczowa (ang. <i>End - Diastolic Volume</i>, EDV), objętość późno-skurczowa (ang. <i>End - Systolic Volume</i>, ESV), objętość końcoworozkurczowa lewej komory (ang. <i>Left Ventricular End - Diastolic Volume</i>, LVEDV), frakcja wyrzutowa (ang. <i>Ejection Fraction</i>, EF) oraz frakcja skurczowa (ang. <i>Shortening Fraction</i>, SF), zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP i SBP), zmiany tętna.</p> <p>Nasilenie diurezy po 24 godzinach od przyjęcia dawki leku, zmiana poziomu wydalanego sodu w moczu (natriureza), zmiana poziomu potasu w moczu (kaliureza), zmiana poziomu sodu w surowicy, zmiana poziomu potasu w surowicy.</p>		
	Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane.		
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.		
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa		
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 25% vs 20% (torasemid vs furosemid)*		
Źródła finansowania	<i>Menarini S.p.A</i>		
Publikacje do badania	<i>Ferrara 1997</i>		
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> • zastoinowa niewydolność serca; • II-III klasy NYHA; • stabilny stan kliniczny; • brak stosowania diuretyków w ciągu tygodnia przed rozpoczęciem badania; 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca; • niewydolność nerek; • ciąża; • zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	TOR	FUR	
Liczebność	20	20	
Wiek, średnia w latach (SD)	63,5 (10,6)	63,0 (8,7)	
Płeć męska/żeńską (n)	12/8	15/5	
Masa ciała, średnia w kg (SD)	69,7 (9,9)	70,7 (13,0)	
Wzrost, średnia w cm (SD)	166,8 (7,1)	165,6 (7,8)	
Klasa NYHA, n (%)*	II	9 (45)	6 (30)
	III	11 (55)	14 (70)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Etiologia NS, n (%)*	Idiopatyczna	2 (10)	3 (15)
	Choroba wieńcowa	10 (50)	8 (40)
	Nadciśnienie	3 (15)	3 (15)
	Choroba zastawek	5 (25)	6 (30)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Torasemid: 10 mg/dzień	Furosemid: 25 mg/dzień	
	Torasemid (10 mg/dzień) lub furosemid (25 mg/dzień) podawano 28 dni. Pomiar ciśnienia krwi, tętna i echokardiografia wykonywano przed rozpoczęciem badania i po 28 dniach. Próbkę moczu w celu oceny 24-godzinnej diurezy dostarczano do laboratorium co 2 dni w ciągu pierwszego tygodnia badania oraz raz w tygodniu w ciągu kolejnych tygodni trwania badania. W takich samych odstępach analizowano próbki krwi.		
Sposób podawania leku	Doustnie (torasemid)	Doustnie (furosemid)	
Okres leczenia	28 dni		
Okres obserwacji	28 dni		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Nasilenie diurezy	Objętość wydalonego moczu [mL] w ciągu 24 godzin od przyjęcia dawki leku	Średnia (SD)	
Nasilenie natriurezy	Poziom wydalonego z moczem sodu [mEq] w ciągu 24 godzin od przyjęcia dawki leku	Średnia (SD)	
Nasilenie kaliurezy	Poziom wydalonego z moczem potasu [mEq] w ciągu 24 godzin od przyjęcia dawki leku	Średnia (SD)	
Poziom sodu w surowicy	Poziom sodu w surowicy [mEq/L] zmierzony po 24 godzinach od przyjęcia dawki leku	Średnia (SD)	
Poziom potasu w surowicy	Poziom potasu w surowicy [mEq/L] zmierzony po 24 godzinach od przyjęcia dawki leku	Średnia (SD)	
Zdarzenia niepożądane	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji (28 dni) wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane	n (%)	

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 19. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Goebel 1993)

Badanie		Goebel 1993
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia	Cochrane Collaboration	Umiarkowane ryzyko błędu (badanie o średniej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe, 4 ośrodki
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnym zaślepieniem (podtyp II A)
	Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 3 grup (torasemid 10 mg vs torasemid 20 mg vs furosemid 40 mg). Brak danych odnośnie metody randomizacji.
	Zaślepienie	Zastosowano podwójne zaślepienie dla analizowanych interwencji (<i>double-blind</i>)

Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano.		
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u> Zmiana masy ciała; zmiana nasilenia stanu ciężkości obrzęków oraz stopień nasilenia obrzęków po 6 tyg. leczenia, nasilenie objawów zastoinowych płuc, zmiana rozmiaru serca; zmiana poziomu sodu, potasu, kreatyniny oraz kwasu moczowego we krwi.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane.</p>		
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania		
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa		
Utrata pacjentów z badania	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie		
Źródła finansowania	Boehringer Mannheim GmbH (częściowo)		
Publikacje do badania	Goebel 1993		
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z niewydolnością serca wymagający stosowania długotrwałej terapii furosemidem w celu prewencji obrzęków; skuteczna terapia furosemidem (40 mg/dzień, doustnie) w okresie co najmniej 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> hipokalemia, hiponatremia, hipowolemia lub anemia w wywiadzie; 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	TOR 10 mg	TOR 20 mg	FUR 40 mg
Liczebność	24	23	23
Wiek, średnia w latach (zakres)	62,9 (45-76)	62,8 (43-77)	62,0 (42-81)
Płeć męska/żeńską (n)	13/11	9/14	12/11
Masa ciała, średnia w kg (zakres)	76,5 (57-98)	74,9 (55-101)	73,1 (49-93)
Wzrost, średnia w cm (zakres)	168 (153-183)	169 (158-185)	170 (156-184)
Czas trwania zastoinowej NS, średnia w m-cach (zakres)	33 (7-72)	24 (3-60)	29 (2-72)
Czas trwania obrzęków, średnia w m-cach (zakres)	10 (1-48)	7 (1-24)	13 (1-60)
Długość wcześniejszej terapii furosemidem, średnia w dniach (zakres)	26 (14-60)	23 (14-41)	24 (14-62)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	<p>Torasemid: 10 mg/dzień (N=24) lub 20 mg/dzień (N=23) Furosemid: 40 mg/dzień (N=23)</p> <p>Wizyty kontrolne następowały po 2, 4 oraz 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.</p>		
Sposób podawania leku	Doustnie (torasemid 10 mg i 20 mg)		Doustnie (furosemid 40 mg)
Okres leczenia	6 tyg.		
Okres obserwacji	6 tyg.		

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zmiana nasilenia stanu ciężkości obrzęków	Liczba pacjentów, u których nastąpiła poprawa stanu ciężkości obrzęków/ stan ciężkości obrzęków nie uległ zmianie/stan ciężkości obrzęków uległ pogorszeniu po 6 tyg. leczenia względem stanu wyjściowego.	n (%)
Nasilenie stanu ciężkości obrzęków	Liczba pacjentów, u których stan ciężkości obrzęków oceniono jako umiarkowany, ciężki lub „brak obrzęku” po 6 tyg. leczenia	n (%)
Zmiana masy ciała	Średnia masa ciała pacjentów w poszczególnych grupach przed rozpoczęciem leczenia oraz po 6 tyg. leczenia	Średnia zmiana względem wartości początkowej
Poziom sodu we krwi	Poziom sodu we krwi [mEq/L] po 6 tyg. leczenia	Średnia zmiana względem wartości początkowej
Poziom potasu we krwi	Poziom potasu we krwi [mEq/L] po 6 tyg. leczenia	Średnia zmiana względem wartości początkowej
Zdarzenia niepożądane	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji (6 tyg.) wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane.	n (%)

Tabela 20. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Müller 2003)

Badanie	Müller 2003	
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Wysokie ryzyko błędu (badanie o niskiej wiarygodności)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (57 ośrodków w Szwajcarii)	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A)
	Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (torasemid vs furosemid) w stosunku 1:1. Brak danych odnośnie metody randomizacji.
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza	Nie sprecyzowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u> Zmiana masy ciała, zmiana nasilenia objawów niewydolności serca (w skali NYHA), zmiana nasilenia głównych objawów przewlekłej NS (duszność, rzęzenia płuc, obrzęk, nykturia i <i>orthopnoë</i>), zmiana ciśnienia tętniczego krwi, ogólna ocena efektywności leczenia oraz tolerowania leku dokonana przez lekarza prowadzącego, jakość życia (na podstawie własnego kwestionariusza), w tym częstość mikcji w okresie 12 h od przyjęcia leku; poziom potasu, magnezu i mocznika we krwi (krew do badań była pobierana dobrowolnie i wg uznania lekarza prowadzącego).</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane.</p>	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa	

Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 18% vs 18% (torasemid vs furosemid)*		
Źródła finansowania	Brak danych		
Publikacje do badania	Müller 2003		
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; terapia inhibitorem ACE oraz konieczność dołączenia diuretyku do terapii z powodu pogorszenia niewydolności serca do klasy II-IV NYHA; 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> nie określono; 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	TOR	FUR	
Liczebność	122	115	
Wiek, średnia w latach (SD)	74,4 (11,0)	73,2 (10,2)	
Odsetek płci żeńskiej (%)	54,9	59,1	
Masa ciała, średnia w kg (SD)	77,9 (17,1)	76,2 (18,7)	
Tętno, średnia w uderzeniach/min (SD)	79,3 (15,8)	76,5 (11,3)	
SBP, średnia w mmHg (SD)	141,7 (21,3)	142,8 (24,0)	
DBP, średnia w mmHg (SD)	82,3 (12,5)	83,7 (11,8)	
Klasa NYHA, n (%)	I-II	1 (0,8)	0 (0,0)
	II	63 (51,6)	67 (58,3)
	II-III	8 (6,6)	15 (13,0)
	III	46 (37,7)	30 (26,1)
	III-IV	1 (0,8)	1 (0,9)
	IV	3 (2,5)	2 (2,1)
Istotne choroby współtowarzyszące n* (%)	Nadciśnienie	33 (27,1)	38 (31,3)
	Wcześniejszy zawał serca	51 (41,8)	63 (51,3)
	Niewydolność zastawek	104 (85,3)	102 (83,5)
	Arytmia	86 (70,5)	77 (63,5)
	Cukrzyca	88 (72,1)	96 (78,3)
	Kreatynina $>120\mu\text{mol/l}$	99 (81,2)	113 (93,0)
	Wcześniejsze hospitalizacje z powodu CHF	16 (13,1)	9 (7,8)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Torasemid: dawka dostosowana indywidualnie (zalecane 10 mg/dzień) (N=122)	Furosemid: dawka dostosowana indywidualnie (zalecane 40 mg/dzień) (N=115)	
	Wizyty kontrolne następowały po 1, 3, 6 oraz 9 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Dawki leków mogły być dostosowywane w trakcie przebiegu terapii		
Sposób podawania leku	Doustnie (torasemid)	Doustnie (furosemid)	

Okres leczenia	9 m-cy	
Okres obserwacji	9 m-cy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zmiana nasilenia stanu ciężkości obrzęków	Średnia ocena stanu ciężkości obrzęków po 9 m-cach leczenia względem stanu wyjściowego	Wyniki nie zostały przedstawione (ze względu na brak istotnych różnic pomiędzy grupami)
Zmiana masy ciała	Średnia masa ciała pacjentów w poszczególnych grupach przed rozpoczęciem leczenia oraz po 9 m-cach leczenia	Średnia (SD)
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi	Średnia wartość skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi pacjentów w poszczególnych grupach przed rozpoczęciem leczenia oraz po 9 m-cach leczenia	Średnia (SD)
Zmiana nasilenia objawów NS w skali NYHA	Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa klasy NYHA/ u których klasa NYHA nie zmieniła się/ u których nastąpiło pogorszenie klasy NYHA po 9 m-cach terapii	n (%)
	Odsetek pacjentów zaklasyfikowanych do poszczególnych klas NYHA po 9 m-cach terapii	n (%)
	Średnia klasa NYHA po 9 m-cach terapii	Średnia (SD)
Jakość życia	Średnie wartości oceny poszczególnych parametrów jakości życia oceniane w kwestionariuszu (liczba mikcji w okresie 12 h po przyjęciu leku, nasilenie parcia na mocz, stopień poczucia ograniczenia codziennego życia przez diuretyki, poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia ograniczenia codziennego życia związana ze zmianą diuretyku)	Średnia (SD)
Poziom tolerowania leków	Ogólny poziom tolerowania leków przez pacjentów oceniany przez lekarza prowadzącego	Średnia (SD)
Zdarzenia niepożądane	Liczba pacjentów, u których w okresie leczenia i obserwacji (9 m-cy) wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane.	n (%)

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 21. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Yamato 2003)

Badanie	Yamato 2003	
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Umiarkowane ryzyko błędu (badanie o średniej wiarygodności)	
Liczba ośrodków	Brak danych	
Metodyka	Typ badania	Randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A)
	Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (torasemid vs furosemid) w stosunku 1:1. Brak danych odnośnie metody randomizacji.
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> Zmiana masy ciała; zmiana stanu ciężkości obrzęków, zmiana nasilenia objawów niewydolności serca (w skali NYHA), zmiana ciśnienia tętniczego krwi,	

	zmiana tętna, zmiany w ECG i echokardiografii (parametr rozkurczowy lewego przedsionka, LVDd (<i>Left Ventricular End-Diastolic Parameter</i>), frakcja wyrzutowa lewej komory (<i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> ; LVEF), średnica żyły głównej mniejszej (<i>Inferior Vena Cava Diameter</i> ; IVCD), indeks masy lewej komory (<i>Left Ventricular Mass Index</i> ; LVMI), wymiary lewego przedsionka po skurczu serca (<i>Left Atrial End-Systolic Dimension</i> ; LAD), szybkość piku E oraz A (oraz stosunek E/A i czas wyhamowania piku E), czas wyhamowania piku E (<i>Deceleration time of E wave</i> ; DcT), czas relaksacji izowolemicznej (<i>Isovolemic Relaxation Time</i> ; IRT), zmiany poziomu BNP (<i>B-type Natriuretic Peptide</i>) reniny, aldosteronu, norepinefryny i potasu w osoczu;		
	Bezpieczeństwo: nie oceniano		
Informacja o utracie pacjentów z badania	Nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania (jednak na podstawie zaprezentowanych wyników można wnioskować, że żaden z pacjentów nie został utracony z badania).		
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa		
Utrata pacjentów z badania	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie		
Źródła finansowania	Brak danych		
Publikacje do badania	Yamato 2003		
Kryteria włączenia			
	<ul style="list-style-type: none"> niewydolność serca w klasie NYHA II-IV; pacjent stabilny klinicznie; poziom LVDd (ang. <i>Left Ventricular End-Diastolic Diameter</i>, parametr rozkurczowy lewej komory) na poziomie co najmniej 60 mm oraz frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>; LVEF) na poziomie 45% lub mniej (pomimo co najmniej rocznego leczenia przy użyciu inhibitorów ACE); wcześniejsza terapia furosemidem w dawce 20 lub 40 mg/dzień; 		
Kryteria wykluczenia			
	<ul style="list-style-type: none"> stwierdzona hyponatremia (niska ilość jonów sodowych w osoczu <135 nmol/L); hypokalemia (niski poziom jonów potasowych w osoczu <3,5 nmol/L); niewydolność nerek (kreatynina w osoczu >2,5 mg/dL); niedomykalność zastawki mitralnej w stopniu cięższym niż łagodny; przyjmowanie spironolaktonu; 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	TOR	FUR	
Liczebność	25	25	
Wiek, średnia w latach (SD)	64,9 (6,2)	64,7 (6,1)	
Płeć męska/żeńska (n)	15/10	14/11	
Etiologia NS, n (%)	Przebyty zawał serca	12 (48)	13 (52)
	Nadciśnienie	6 (24)	7 (28)
	Niewydolność zastawki aortalnej	4 (16)	3 (12)
	Idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa	3 (12)	2 (8)
Stosowane leki, n (%)	ACE I	25 (100)	25 (100)
	Furosemid 20 mg	10 (40)	11 (44)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

	Furosemid 40 mg	15 (60)	14 (56)
	Digitalina	15 (60)	16 (64)
	B-blokery	15 (60)	17 (68)
	Nitraty	4 (16)	5 (20)
	Doustny chlorek potasu	18 (72)	17 (68)
Klasa NYHA, n (%)	II	9 (36)	8 (32)
	III	16 (64)	17 (68)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Torasemid: 4-8 mg/dzień (N=25)	Furosemid: 20-40 mg/dzień (N=25)	
	Przed włączeniem do badania pacjenci przyjmowali furosemid w dawce 20 lub 40 mg/dzień. Po randomizacji, pacjenci przydzieleni do grupy z torasemidem stosowali go w dawce 4 mg/dzień (jeśli wcześniej stosowali furosemid w dawce 20 mg/dzień) lub w dawce 8 mg/dzień (jeśli wcześniej stosowali furosemid w dawce 40 mg/dzień). Pacjenci przydzieleni do grupy z furosemidem kontynuowali wcześniej podawane dawki leku.		
Sposób podawania leku	Doustnie (torasemid)	Doustnie (furosemid)	
Okres leczenia	6 m-cy		
Okres obserwacji	6 m-cy		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Zmiana nasilenia objawów NS (w skali NYHA)	Średnia klasa NYHA po 6 m-cach leczenia względem stanu wyjściowego	Średnia (SD)	
Zmiana masy ciała	Średnia masa ciała pacjentów w poszczególnych grupach przed rozpoczęciem leczenia oraz po 6 m-cach leczenia.	Średnia (SD)	
Zmiana ciśnienia tętniczego krwi	Średnia wartość ciśnienia tętniczego pacjentów w poszczególnych grupach przed rozpoczęciem leczenia oraz po 6 m-cach leczenia.	Średnia (SD)	

8.2. Charakterystyka badań dodatkowych – efektywność praktyczna, dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych oraz punkty końcowe zaczerpniętych z badań uwzględnionych w analizie efektywności praktycznej, dodatkowej ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa.

Analiza efektywności praktycznej

Populacja pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie – nie odnaleziono.

Populacja pacjentów z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca – *TORIC (Cosin 2002)*.

Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Populacja pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie – nie odnaleziono.

Populacja pacjentów z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca – *Murray 2001, Noe 1999*.

Tabela 22. Charakterystyka badania TORIC (Cosin 2002, Cosin 2002 - Corrigendum)

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Badanie post-marketingowe, bez randomizacji i zamaskowania</p> <p>Podtyp badania: IIIB</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p>Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca w klasie NYHA II-IV</p>	<ul style="list-style-type: none"> stwierdzona niewydolność serca (NYHA II-IV), wiek ≥ 18 lat; 	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na torasemid, znaczne zaburzenia w gospodarce elektrolitowej, poważna arytmia serca, blok przedsionkowo-komorowy, duszność w wyniku choroby płuc;
Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji [osoby utracone]	Ocena w skali NOS
<ul style="list-style-type: none"> Torasemid (10 mg/dzień), N=778, Furosemid (40 mg) oraz inne diuretyki; N=527 + 72 (łącznie 599); 	<ul style="list-style-type: none"> zgony ogółem, zgony z przyczyn sercowych, odsetek zgonów nagłych i nienagłych, zgony przyczyn niesercowych, liczba i odsetek pacjentów w poszczególnych klasach NYHA względem stanu wyjściowego, odsetek pacjentów wykazujących poprawę przynajmniej 1 klasy oraz ≥ 2 klas NYHA, nie wykazujących zmian pod względem klasy NYHA lub wykazujących pogorszenie, zmiana poziomu potasu we krwi; 	<p>Okres leczenia/obserwacji: 12 miesięcy</p> <p>[przedstawiono wyniki dla wszystkich pacjentów włączonych do badania]</p>	<p>Przeprowadzono: badanie dobrej jakości – szczegółowe informacje w załączniku</p>
Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu			
Parametr	Torasemid	Furosemid + inne diuretyki	
Liczba pacjentów, N	778	599	
Mężczyźni, n (%)	383 (49,2%)	305 (50,9%)	
Wiek w latach, średnia (SD)	68,6 (11,0)	68,3 (10,9)	
Wzrost w cm, średnia (SD)	163,3 (8,8)	163,6 (8,5)	
Masa ciała w kg, średnia (SD)	71,91 (11,3)	72,2 (11,8)	

Tabela 23. Charakterystyka badania Murray 2001

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Badanie randomizowane, bez zaślepienia</p> <p><u>Podtyp badania:</u> IIA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> granty: NIH R01 DK37993, R01 AG07631 oraz Roche Laboratories</p>	Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, wcześniejsze stosowanie furosemidu (z przepisu lekarza POZ), udowodniona dysfunkcja skurczowa lewej komory serca; 	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na torasemid, dysfunkcja skurczowa lewej komory serca jako jedyne schorzenie w wywiadzie, stosowanie innej terapii medycznej lub farmakologicznej;
Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji [osoby utracone]	Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration

I-rzędowy:

- odsetek pacjentów wymagających szpitalnych readmisji z powodu NS (ICD 9 - 428);

II-rzędowe:

- odsetek pacjentów wymagających szpitalnych readmisji z przyczyn sercowo-naczyniowych/ przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe/ jakichkolwiek przyczyn;
- zgony ogółem,
- liczba szpitalnych readmisji z powodu NS, przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z innych przyczyn,
- liczba pacjentodni (liczba hospitalizowanych chorych pomnożona przez liczbę dni spędzonych w szpitalu) z powodu NS/ przyczyn sercowo-naczyniowych/ przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,
- jakość życia związana ze zdrowiem (oceniana po 2, 4, 8 i 12 m-cach terapii);

Okres leczenia/obserwacji:

- 12 miesięcy
- [utracono 17 pacjentów z grupy leczonej torasemidem i 6 pacjentów z grupy leczonej furosemidem]

Wysokie ryzyko błędu (badanie o niskiej wiarygodności)

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu

Parametr	Torasemid	Furosemid
Liczba pacjentów, N	113	121
Kobiety, n (%)	58 (51%)	65 (54%)
Afroamerykanie, n (%)	62 (55%)	65 (54%)
Wiek w latach, średnia (SD)	64.1 (10,9)	64.1 (12,4)

Średnia klasa NYHA (SD)	2,8 (1,1)	2,6 (1,0)
-------------------------	-----------	-----------

Tabela 24. Charakterystyka badania Noe 1999

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Prospektywne, randomizowane, bez zaślepienia</p> <p><u>Podtyp badania:</u> IIA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Mannheim Corporation</p>	<p>Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca w klasie NYHA II-III</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzona niewydolność serca (NYHA II-III), • konieczność przyjmowania diuretyków pętlowych (samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi lekami) • przeciążenie płynami hospitalizacja z powodu NS lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu NS w ciągu ostatnich 12 m-cy; 	<ul style="list-style-type: none"> • przeciwwskazania do stosowania torasemidu lub furosemidu;
Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji [osoby utracone]	Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration
<ul style="list-style-type: none"> • Torasemid (dawka dostosowana do potrzeb pacjenta, średnio 59 mg/dzień), N=103, • Furosemid (dawka dostosowana do potrzeb pacjenta, średnio 133 mg/dzień); N=137); 	<p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analizy farmakoekonomiczne <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość hospitalizacji, • średnia długość pobytu w szpitalu, • zgony ogółem i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, • średnia zmiana klasy NYHA, • ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, • jakość życia (wg <i>Minnesota Living with Heart Failure questionnaire</i>); 	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 6 miesięcy</p> <p>[przedstawiono wyniki dla wszystkich pacjentów włączonych do badania]</p>	<p>Wysokie ryzyko błędu (badanie o niskiej wiarygodności)</p>

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu

Parametr	Torasemid	Furosemid + inne diuretyki
Liczba pacjentów, N	103	137
Mężczyźni, (%)	57,3%	54,0%
Wiek w latach, średnia	75,1	75,1
Wzrost w calach, średnia	66	66

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Masa ciała w funtach, średnia	180,3	163,1
Długość trwania przewlekłej NS w latach, średnia	3,6	3,4

8.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

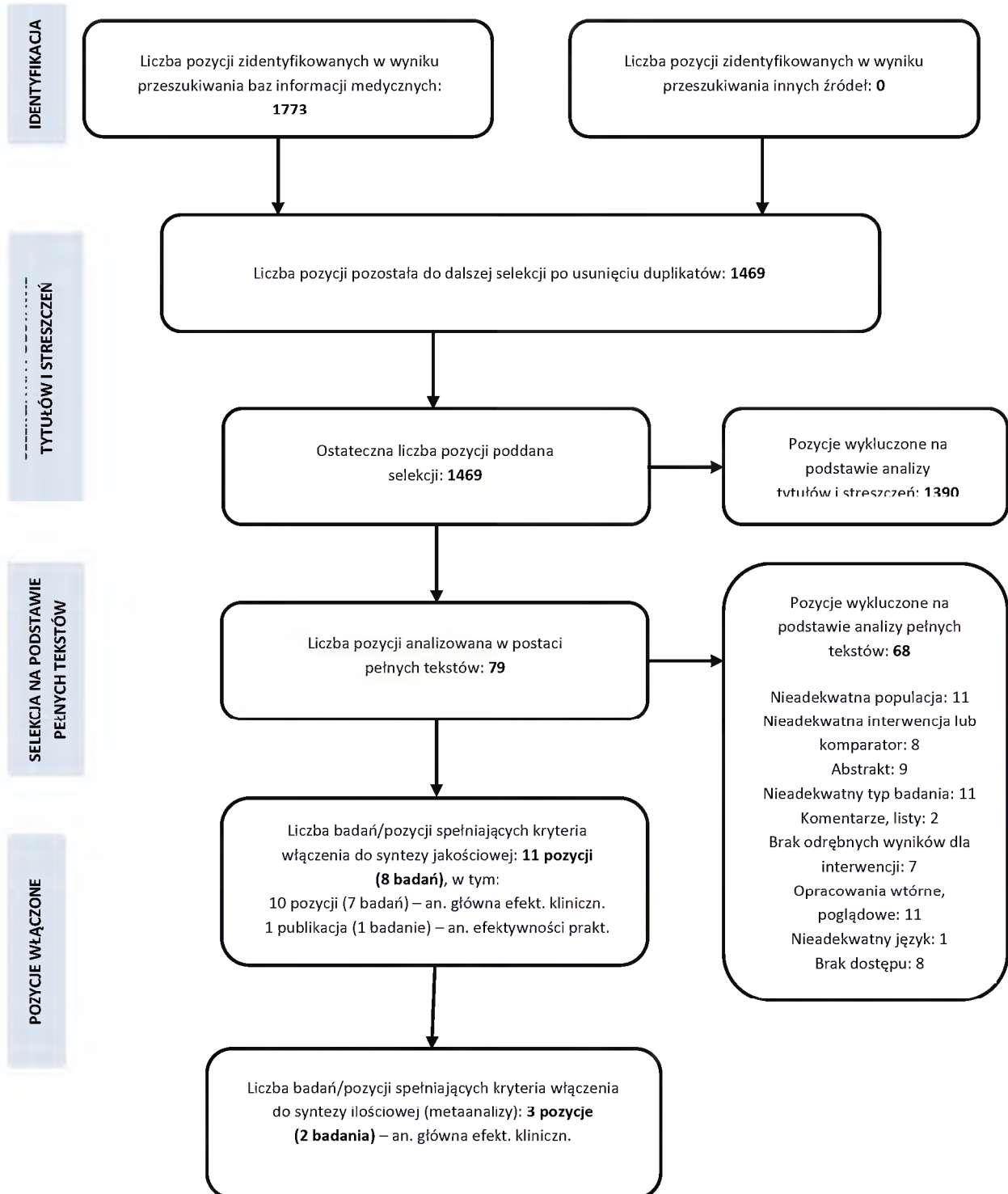
Tabela 25. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

ID badania	Rodzaj badania	Status	Porównanie	Komentarz
ClinicalTrials.gov				
NCT01549158	RCT, bez zamaskowania, crossover	Zakończone (wyniki opublikowane, publikacja włączona do raportu)	Torasemid-PR 10 mg vs Torasemid-IR 10 mg vs Furosemid-IR 40 mg	Badanie opublikowane; Nie spełnia kryteriów włączenia do raportu (<i>single-dose study</i>).
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01549158?term=Torsemid&rank=4				
NCT00409942 (TORAFIC study)	RCT, pojedynczo zamaskowane	Zakończone (wyniki opublikowane, publikacja włączona do raportu)	Torasemid-PR 10-40 mg vs Furosemid 40-160 mg	Badanie opublikowane i włączone do raportu
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00409942?term=Torsemid&rank=5				
NCT01942109 (TORNADO study)	RCT, podwójnie zamaskowane, fazy IV, grupy równoległe	Trwające	Torasemid vs Furosemid (brak określonych dawek)	Dorośli pacjenci z niewydolnością serca NYHA II-IV
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01942109?term=Torsemid&rank=6				
Clinicaltrialsregister.eu				
2 rekordy: 1 – farmakokinetyka – badanie zawieszone; 1 – nieadekwatna populacja (rozkurczowa niewydolność serca u osób z cukrzycą typu 2)				

Data wyszukiwania: 29.08.2016r.

8.4. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 8. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [26]



8.5. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania TORAFIC 2011 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [28]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 27. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Kasama 2006 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Nieznane (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Nieznane (?)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 28. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Lopez 2004 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie (-)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Wysokie (-)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Ferrara 1997 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Goebel 1993 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
--------	--------------	--------------

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Nieznane (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 31. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Müller 2003 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie (-)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Wysokie (-)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Wysokie (-)*

*analizy biochemiczne krwi wykonywano tylko dla pacjentów, którzy zgodzili się na pobranie krwi (ochotnicy)

Tabela 32. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Yamato 2003 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie (-)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 33. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Murray 2001 zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Wysokie (-)
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane (?)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Wysokie (-)*

*istotne różnice w charakterystykach wyjściowych populacji pacjentów – pacjenci z grupy TOR istotnie częściej ($p=0,01$) byli hospitalizowani z powodu NS w rok poprzedzającym badanie, co mogło świadczyć o gorszym przebiegu choroby w ich przypadku; ponadto, dwukrotnie wyższy odsetek pacjentów przydzielonych do grupy TOR przeszedł wcześniej zawał mięśnia sercowego ($p=0,07$).

Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Noe 1998 zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
--------	--------------	--------------

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie (-)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Wysokie (-)*

*istotne różnice w charakterystykach wyjściowych populacji pacjentów – pacjenci z grupy TOR mieli istotnie większą masę ciała ($p=0,004$), co mogło mieć wpływ na wyniki końcowe badania;

Tabela 35. Skala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji* c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarce, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? <ul style="list-style-type: none"> a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * b) ustrukturyzowany wywiad * c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania <ul style="list-style-type: none"> a) tak * b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? <ul style="list-style-type: none"> a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających

	* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
	a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *
	b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>) *
	c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów
	d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)	
b) nie	
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	
a) tak *	
b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *	
c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania	
d) nie podano	

Tabela 36. Ocena wiarygodności badania TORIC (Cosin 2002) w skali NOS

Badanie	Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające		Ocena efektów zdrowotnych			Typ badania wg AOTMIT
	1	2	3	4	1	2	1	2	3	
Pytanie										
TORIC (Cosin 2002)	*	*	*	*	*	-	*	*	*	IIIB*

*Badanie kohortowe, sekwencyjne.

Tabela 37. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR [29, 30]

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?				
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?				
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?				
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji ¹ , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?				
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?				
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?				
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?				

¹ Status publikacji dotyczy stopnia kompletności w zakresie opublikowania danej pracy (np. opublikowane jako pełne teksty, jedynie w formie streszczeń/ doniesień konferencyjnych (*grey literature*))

Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?

Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?

Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?

Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?

Suma

Tabela 38. Ocena jakości przeglądu systematycznego DiNicolantonio 2012 w oparciu o skalę AMSTAR

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
1. Czy cel przeglądu systematycznego oraz kryteria włączenia i wykluczenia badań zostały zdefiniowane „a priori”?	+			
2. Czy selekcja badań do przeglądu i ekstrakcja danych zostały przeprowadzone przez co najmniej dwóch niezależnych analityków z ustaleniem jednej wersji konsensusowej?		-		
3. Czy przeprowadzono wyczerpujące przeszukanie literatury, wykorzystując co najmniej dwie elektroniczne bazy danych, z podaniem zakresu lat wyszukiwania oraz słów kluczowych?		-		
4. Czy badania były wyszukiwane niezależnie od statusu publikacji – tj. czy włączono tzw. szarą literaturę (raporty nieopublikowane, abstrakty konferencyjne, dysertacje naukowe lub dane pochodzące z rejestrów badań klinicznych)?			-	
5. Czy przedstawiono listę badań włączonych oraz wykluczonych z przeglądu systematycznego wraz z referencjami?		-		
6. Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?	+			
7. Czy przeprowadzono i przedstawiono wyniki oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?			-	
8. Czy podczas interpretacji wyników przeglądu systematycznego uwzględniono wiarygodność włączonych badań?	+			
9. Czy przeprowadzono test statystyczny dla oceny homogeniczności badań przed wykonaniem agregacji danych? (lub czy uzasadniono brak przeprowadzenia agregacji danych z powodu heterogeniczności badań?)	+			
10. Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem wyników badań (ang. <i>publication bias</i>)? (przy czym ryzyko musi być ocenione testem statystycznym lub przedstawione w formie graficznej*)	+			
*Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że ryzyko błędu nie mogło zostać oszacowane z uwagi na małą liczbę włączonych badań (<10) należy przyznać punkt;				
11. Czy uwzględniono informację na temat potencjalnego konfliktu interesów autorów? (ewentualne źródła finansowania badań powinny zostać podane zarówno dla pojedynczych badań klinicznych jak i dla przeglądu systematycznego)		-		
Suma			5/11	

Tabela 39. Ocena jakości przeglądu systematycznego *Leas 2010* w oparciu o skalę AMSTAR

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
1. Czy cel przeglądu systematycznego oraz kryteria włączenia i wykluczenia badań zostały zdefiniowane „a priori”?	+			
2. Czy selekcja badań do przeglądu i ekstrakcja danych zostały przeprowadzone przez co najmniej dwóch niezależnych analityków z ustaleniem jednej wersji konsensusowej?		-		
3. Czy przeprowadzono wyczerpujące przeszukiwanie literatury, wykorzystując co najmniej dwie elektroniczne bazy danych, z podaniem zakresu lat wyszukiwania oraz słów kluczowych?	+			
4. Czy badania były wyszukiwane niezależnie od statusu publikacji – tj. czy włączono tzw. szarą literaturę (raporty nieopublikowane, abstrakty konferencyjne, dysertacje naukowe lub dane pochodzące z rejestrów badań klinicznych)?			-	
5. Czy przedstawiono listę badań włączonych oraz wykluczonych z przeglądu systematycznego wraz z referencjami?		-		
6. Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?		-		
7. Czy przeprowadzono i przedstawiono wyniki oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	+			
8. Czy podczas interpretacji wyników przeglądu systematycznego uwzględniono wiarygodność włączonych badań?	+			
9. Czy przeprowadzono test statystyczny dla oceny homogeniczności badań przed wykonaniem agregacji danych? (lub czy uzasadniono brak przeprowadzenia agregacji danych z powodu heterogeniczności badań?)	+			
10. Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem wyników badań (ang. <i>publication bias</i>)? (przy czym ryzyko musi być ocenione testem statystycznym lub przedstawione w formie graficznej*)		-		
*jeśli w przeglądzie zaznaczono, że ryzyko błędu nie mogło zostać oszacowane z uwagi na małą liczbę włączonych badań (<10) należy przyznać punkt;				
11. Czy uwzględniono informację na temat potencjalnego konfliktu interesów autorów? (ewentualne źródła finansowania badań powinny zostać podane zarówno dla pojedynczych badań klinicznych jak i dla przeglądu systematycznego)		-		
Suma			5/11	

8.1. Kwestionariusz oceny jakości życia

Tabela 40. Kwestionariusz oceny wpływu leczenia diuretykami pętlowymi na jakość życia pacjentów z niewydolnością serca zastosowany w badaniu Muller 2003

Pytanie z kwestionariusza	Ocena
Proszę odnotować liczbę mikcji w ciągu 12 godzin po przyjęciu dawki leku	Liczba mikcji w ciągu 12 godzin od przyjęcia dawki leku
Proszę ocenić nasilenie parcia na mocz w trakcie stosowania terapii	1 = niezbyt silne 2 = umiarkowane 3 = bardzo naglące
Proszę ocenić stopień ograniczenia w codziennym życiu, spowodowany stosowaniem diuretyku	1 = brak ograniczeń 2 = prawie bez ograniczeń 3 = istotne ograniczenia 4 = bardzo silne ograniczenia
Jeśli poprzednio stosował Pan/Pani diuretyk, w jakim stopniu ocenia Pan/Pani poprawę stopnia ograniczenia w codziennym życiu po zmianie diuretyku na torasemid/furosemid?	1 = brak poprawy 2 = niewielka poprawa 3 = istotna poprawa 4 = bardzo duża poprawa

8.2. Formularze ekstrakcji danych

8.2.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMiT:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

8.2.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

8.2.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

8.2.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

8.2.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)
---------	---

8.2.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/Ci/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
<hr/>							
<hr/>							
<hr/>							
<hr/>							

9. PIŚMIENNICTWO

Przeglądy systematyczne

1. Leas 2010 Leas B, Umscheid C, Comparative effectiveness of torsemide for edema in hospitalized heart failure patients (Structured abstract) Health Technology Assessment Database. 2010.
2. DiNicolantonio JJ, Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol.* (2012) 8(5), 707–728.

Badania uwzględnione w ramach analizy głównej: RCT, porównanie bezpośrednie TOR vs FUR – pierwotne nadciśnienie tętniczego oporne na leczenie

1. TORAFIC Investigators Group, Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study, *Clinical Therapeutics* 2011, Vol. 33, nr 9, 1204-1213.
2. Diez J, Coca A, de Teresa E, Anguita M, Castro-Beiras A, Conthe P, Cobo E, Fernandez E, TORAFIC study protocol: torasemide prolonged release versus furosemide in patients with chronic heart failure, *Expert Rev. Cardiovasc Ther.* 2009, 7(8), 897-904. (protokół do badania *TORAFIC 2011*)
3. Müller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B, Torasemide vs furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life, *The European Journal of Heart Failure*, 2003, 5; 793-801.
4. López B, Querejeta R, Gonzalez A, Sanchez E, Larman M, Diez J, Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure, *Journal of the American Collage of Cardiology*, 2004, vol 43, nr 11, 2028-2035.
5. López B, Gonzalez A, Beaumont J, Querejeta R, Larman M, Diez J, Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure, *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, Vol. 50, nr 9: 859-867.
6. López B, Querejeta R, Gonzalez A, Beaumont J, Larman M, Diez J, Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure, *Hypertension*, 2009; 53: 236-242.

Badania uwzględnione w ramach analizy głównej: RCT, porównanie bezpośrednie TOR vs FUR – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

7. TORAFIC Investigators Group, Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study, *Clinical Therapeutics* 2011, Vol. 33, nr 9, 1204-1213.
8. Diez J, Coca A, de Teresa E, Anguita M, Castro-Beiras A, Conthe P, Cobo E, Fernandez E, TORAFIC study protocol: torasemide prolonged release versus furosemide in patients with chronic heart failure, *Expert Rev. Cardiovasc Ther.* 2009, 7(8), 897-904. (protokół do badania *TORAFIC 2011*)
9. Müller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B, Torasemide vs furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life, *The European Journal of Heart Failure*, 2003, 5; 793-801.
10. Kasama S, Toyama T, Hatori T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, Kurabayashi M, Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure, *Heart*, 2006; 92: 1434-1440.
11. Yamato M, Sasaki T, Honda K, Fukuda M, Akutagawa O, Okamoto M, Hayashi T, Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure, *Circulation Journal* 2003, Vol. 67: 384-390.
12. Ferrara N, Leosco D, Del Prete M, Lombardi L, Landino P, Abete P, Longobardi G, Rengo F, Torasemide versus furosemide in patients with congestive heart failure: a double-masked, randomized study, *Current Therapeutic Research*, 1997, Vol. 58, nr 5: 291-299.
13. Goebel KM Six-week study of torsemide in patients with congestive heart failure *Clin Ther.* 1993; 1993 Nov-Dec;15(6): 1051 – 1059.
14. López B, Querejeta R, Gonzalez A, Sanchez E, Larman M, Diez J, Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure, *Journal of the American Collage of Cardiology*, 2004, vol 43, nr 11, 2028-2035.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

15. López B, Gonzalez A, Beaumont J, Querejeta R, Larman M, Diez J, Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure, *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, Vol. 50, nr 9: 859-867.
16. López B, Querejeta R, Gonzalez A, Beaumont J, Larman M, Diez J, Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure, *Hypertension*, 2009; 53: 236-242.

Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej – pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie

Nie odnaleziono

Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca


17. Cosin J, Diez J., Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study, *The European Journal of Heart Failure*, 2002, 4: 507-513.

Badania uwzględnione w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

18. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Diuver® 5 mg (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Diuver® 10 mg (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).
20. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennett SJ, Perkins SM, Smith FE, Lane KA, Adams LD, Tierney WM, Brater C, Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure, *The American Journal of Medicine*, 2001; Vol. 111, 513-520 (wskazanie - obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca).
21. Murray MD, Tierney WM, Brater C, Determining the effectiveness of torasemide and furosemide in heart failure – design of a randomised comparison using the regenstrief medical record system, *Clin Drug Invest* 1998, 16 (1): 45-52 (protokół do badania Murray 2001).
22. Noe LL, Vreeland MG, Pezzella SM, Trotter JP A pharmaco-economic assessment of torsemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure *Clin Ther.* 1999; 1999 May;21(5): 854 – 866.

Publikacje wykorzystane w częściach opisowych, metodyce oraz dyskusji analizy efektywności klinicznej

23. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
24. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
25. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
27. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
28. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org).
29. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15; 7:10
30. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10):1013-20.

31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79).
32. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Diuver® 5 mg (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).
33. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Diuver® 10 mg (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).
34. European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>)
35. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>)
36. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm200288.htm> [dostęp 7.11.2016 r.].
37. Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>)
38. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>)
39. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>)
40. 
41. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
42. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375.
43. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
44. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, *The American Statistician*, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.
45. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennett SJ, Perkins SM, Smith FE, Lane KA, Adams LD, Tierney WM, Brater C, Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure, *The American Journal of Medicine*, 2001; Vol. 111, 513-520 (wskazanie - obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca).
46. Murray MD, Tierney WM, Brater C, Determining the effectiveness of torasemide and furosemide in heart failure – design of a randomised comparison using the regenstrief medical record system, *Clin Drug Invest* 1998, 16 (1): 45-52 (protokół do badania Murray 2001).
47. Noe LL, Vreeland MG, Pezzella SM, Trotter JP A pharmacoeconomic assessment of torsemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure *Clin Ther.* 1999; 1999 May;21(5): 854 – 866.
48. Dyrła W, Kuch M, Torasemid i furosemid – podobieństwa i różnic, *Medycyna Faktów*, 2014, vol.7/Nr 2(23)/7-11.

Publikacje wykluczone z analizy

Nieadekwatna interwencja i/lub komparator

49. Patterson JH, Adams KF, Jr., Applefeld MM, Corder CN, Masse BR. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torsemide Investigators Group *Pharmacotherapy.* 1994; 14(5): 514 – 521.
50. Russo D, Gazzotti RM, Testa A. Torasemide, a new loop diuretic, in patients with chronic renal failure, *Nephron.* 1990; 55(2): 141 – 145.
51. Spieker C, Zidek W, Hacker W, Schmidt W, Vetter H. Assessment of intracellular sodium and calcium in essential hypertension during diuretic treatment. *Arzneimittelforschung.* 1988; 38(1A): 188 – 190.
52. Achhammer I, Hacker W, Glocke M Efficacy and safety of torasemide in patients with chronic heart failure *Arzneimittelforschung.* 1988; 1988 Jan;38(1A): 184 – 187.

53. Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M Comparative study on the antihypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension *Arzneimittelforschung*. 1988; 1988 Jan;38(1A): 190 – 193.

Komentarz do publikacji, list

54. Tsutamoto T, Sakai H, Wada A, Ishikawa C, Ohno K, Fujii M, Yamamoto T, Takayama T, Dohke T, Horie M Torasemide inhibits transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure *J Am Coll Cardiol*. 2004; 2004 Dec 7;44(11): 2252 – 2253.
55. Symposium on torasemide. Pharmacology and clinical application of loop diuretics: Discussion *Drugs*. 1991; 41(SUPPL. 3): 92 – 95.

Nieadekwatna populacja

56. Han LN, Guo SL, Lin XM, Shi XM, Zang CB, Yang LM, Ding GL. Torasemide reduces dilated cardiomyopathy, complication of arrhythmia, and progression to heart failure. *Genet Mol Res*. 2014; 13(3): 7262 – 7274.
57. Herchuelz A, Deger F, Douchamps J, Ducarne H, Broekhuysen J. Comparative pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with oedema. *Arzneimittelforschung*. 1988; 38(1A): 180 – 183.
58. Quaiser S, Khan R, Khan AS. Drug induced pseudoporphyria in CKD: A case report. *Indian J Nephrol*. 2015;25(5): 307 – 309.
59. Vasavada N, Agarwal R. Role of excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2003; 64(5): 1772 – 1779.
60. Vasavada N, Saha C, Agarwal R. A double-blind randomized crossover trial of two loop diuretics in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2003; 64(2): 632 – 640.
61. Broekhuysen J, Deger F, Douchamps J, Ducarne H, Herchuelz A Torasemide, a new potent diuretic. Double-blind comparison with furosemide *Eur J Clin Pharmacol*. 1986; 1986;31 Suppl: 29 – 34.
62. Fine H, Zhou X, Magee C, Denton M Diuretic resistant oedema: Nailing the diagnosis *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17(10): 1846 – 1848.
63. Fliser D, Schroter M, Neubeck M, Ritz E Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure *Kidney Int*. 1994; 1994 Aug;46(2): 482 – 488.
64. Haider DG, Lindner G, Wolzt M, Leichtle AB, Fiedler GM, Sauter TC, Fuhrmann V, Exadaktylos AK Use of Diuretics is not associated with mortality in patients admitted to the emergency department: results from a cross-sectional study *J Negat Results Biomed*. 2016; 2016 Feb 1;15: 1 – 0044.
65. Perez-Bustillo A, Sanchez-Sambucety P, Suarez-Amor O, Rodriiguez-Prieto MA Torsemide-induced pseudoporphyria *Arch Dermatol*. 2008; 2008 Jun;144(6): 812 – 813.
66. Rende P, Paletta L, Gallelli G, Raffaele G, Natale V, Brissa N, Costa C, Gratteri S, Giofr+E C, Gallelli L Retrospective evaluation of adverse drug reactions induced by antihypertensive treatment *J Pharmacol Pharmather*. 2013; 4(SUPPL.1): S47 - S50.

Abstrakt

67. Ageev FT, Ovchinnicov AG, Azizova AG. In patients with elevated LV filling pressure loop diuretics improve severity of heart failure and diastolic dysfunction, but torasemide does it somewhat better than furosemide. *Circulation*, 2012; 125: e743.
68. Gilarevsky S, Averin E, Golshmid M, Sinitcina I, Vygodin V. Safety of torasemide in patients with stable congestive heart failure treated with standard evidence-based therapy, including spironolactone: Results of open-label randomized crossover trial. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16: 260.
69. Gilarevsky S, Evgeny AE, Golshmid M, Sinitcina I, Vygodin V. Health state and satisfaction of patients with stable congestive heart failure treated with standard evidence-based therapy: Results of open-label randomized crossover trial Torasemide versus Furosemide. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16: 261.
70. Mardanov BU, Abdullaev TA, Akhmatov YR. Comparative efficacy of furosemide and torasemide in patients with various forms of cardiomyopathies, *Eur J Heart Fail*. 2013; 12: S116.
71. Mareev V, Mareev Y, Vygodin VA, Belenkov Y. Mortality and rehospitalization data from diuretic therapy with effective doses of oral torasemide and furosemide in treatment of patients with exacerbation of chronic heart failure (DUEL-CHF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 382 – 383.

72. Tisheva S, Stancheva N, Hergedzieva V, Benov H, Gospodinov K, Mekenyan E. Effect of transfer from furosemide to torasemide on tolerability in patients with chronic heart failure NYHA II to IV. *Eur J Heart Fail Suppl.* 2012; 11: S206 - S207.
73. Ballester MR, Roig E, Gich I, Fernandez E, Puntès M, Oudovenko N, Antonijoan RM Natriuretic efficiency of torasemide-PR (10mg) compared with furosemide-IR (40mg) in patients with CHF Basic & clinical pharmacology & toxicology. 2014; 115: 27 – 28.
74. Gonzalez Juanatey JR, Anguita M, Coca A, De Teresa E, Diez J, Fernandez E, Castro Beiras A Study of the effects of Prolonged-Release Torasemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: Design and baseline characteristics *Eur Heart J.* 2009; 30: 720.
75. Stancheva N, Tisheva S, Hergedzieva V, Benov H, Dimov ST, Vassilev KR Torasemide (Trifas) in clinical practice-own experience *Eur J Heart Fail Suppl.* 2012; 11: S207.

Brak odrębnych wyników dla TOR i FUR

76. DeVore AD, Hasselblad V, Mentz RJ, O'Connor CM, Armstrong PW, McMurray JJ, Ezekowitz JA, Tang WHW, Starling RC, Voors AA, Califf RM, Hernandez AF Loop diuretic dose adjustments after a hospitalization for heart failure: Insights from ASCEND-HF *European journal of heart failure.* 2015; 17: 340 – 346.
77. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure *Am J Cardiol.* 2006; 2006 Jun 15;97(12): 1759 – 1764.
78. Esnault VL, Brown EA, Apetrei E, Bagon J, Calvo C, DeChatel R, Holdaas H, Krcmery S, Kobalava Z The effects of amlodipine and enalapril on renal function in adults with hypertension and nondiabetic nephropathies: a 3-year, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study *Clin Ther.* 2008; 2008 Mar;30(3): 482 – 498.
79. Hasselblad V, Stough WG, Shah MR, Lokhnygina Y, O'Connor CM, Califf RM, Adams J Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: Results of the ESCAPE Trial *Eur J Heart Fail.* 2007; 9(10): 1064 – 1069.
80. Kim SK, Park WC, Choi SIL, Lee JU, Shin JH, Kim KS, Kim JH, Lim HK, Lee BH Electrolyte disturbances after long term diuretic therapy for hypertensive patients *J Clin Hypertens.* 2009; 11(4): A33.
81. Kumar A, Aronow WS, Vadnerkar A, Sivan K, Mittal S Effects of increased dose of diuretics on symptoms, weight, 6-minute walk distance, and echocardiographic measurements of left ventricular systolic and diastolic function in 51 patients with symptomatic heart failure caused by reduced left ventricular ejection fraction treated with beta blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers *Am J Ther.* 2009; 2009 Jan-Feb;16(1): 5 – 7.
82. Tala S, Rossignol P, Fay R, Pitt B, Zannad F Relation of loop diuretic dose to morbimortality in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: Insights from the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS) *Fundamental & clinical pharmacology.* 2011; 25: 2.

Opracowania wtórne/poglądowe/przeglądy niesystematyczne

83. Morgan K, McGee H, Shelley E. Quality of life assessment in heart failure interventions: A 10-year (1996-2005) review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14(5): 589 – 607.
84. Wargo KA, Banta WM. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *Ann Pharmacother.* 2009; 43(11): 1836 – 1847.
85. Acelajado MC, Calhoun DA, Oparil S Reduction of blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10(18): 2959 – 2971.
86. Ahmed MI, Pisoni R, Calhoun DA Current options for the treatment of resistant hypertension *Exp Rev Cardiovasc Ther.* 2009; 7(11): 1385 – 1393.
87. Al-Baba B Resistant systemic hypertension *J Cardiovasc Med.* 2011; 12(5): 340 – 342.
88. Donazzan L, Ewen S, Papademetriou V, Lincus Y, Linz D, B-Âhm M, Mahfoud F Drug therapy for the patient with resistant hypertension *Future Cardiology.* 2015; 11(2): 191 – 202.
89. Ishido H, Senzaki H Torasemide for the treatment of heart failure *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2008; 2008 Jun;8(2): 127 – 132.
90. Torasemide demonstrates reduced mortality in CHF *CARDIOVASC J SOUTH AFR.* 2000; 11(4): 243.
91. Torasemide reduces cardiac mortality *Pharm J.* 2002; 269(7213): 273.

Brak dostępu do publikacji

92. Daenen F, Detiege JJ, Mahieu M. A multicenter clinical study with torasemide in long-term treatment of hypertension and congestive heart failure. *ARCH MED INTERNA*. 1985; 37(5-6): 279 – 294.
93. Dupont AG, Schoors D, Six RO, Vanhaelst L Antihypertensive efficacy of low dose torasemide in essential hypertension: a placebo-controlled study *J Hum Hypertens*. 1988;2(4): 265 – 268.
94. Stauch M, Stiehl L. Controlled, double-blind clinical trial on the efficacy and tolerance of torasemide in comparison with furosemide in patients with congestive heart failure - a multicenter study. *Progress in Pharmacology & Clinical Pharmacology*. 1990; 8: 121 – 126.
95. Achhammer I, Eberhard R Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertensive patients with 2.5 mg torasemide/day or 50 mg triamterene/25 mg hydrochlorothiazide/day *Progress in pharmacology and clinical pharmacology*. 1990; 8(1): 211–220.
96. Baumgart D Comparison between torasemide and thiazide in the treatment of hypertension *MUNCH MED WOCHENSCHR*. 1992; 134(1-2 SUPPL.): 7–10.
97. Baumgart P, Walger P, Von Eiff M, Achhammer I Long-term-efficacy and tolerance of torasemide in hypertension *Progress in pharmacology and clinical pharmacology*. 1990; 8(1): 169–181.
98. Porcellati C, Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Bol dF, Gatteschi C Torasemide, a new diuretic agent, for the treatment of hypertension. A double-blind controlled clinical trial *Giornale di Clinica Medica*. 1990; 20: 407–410.
99. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR, Batista LB, Olhaberry JV, Mosler AL Hydrochlorothiazide versus a non-diuretic dose of torasemide as once-daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients. A randomized and double-blind study *Progress in pharmacology and clinical pharmacology*. 1990; 8: 183–209.

Typ badania

100. Gottlieb SS, Khatta M, Wentworth D, Roffman D, Fisher ML, Kramer WG. The effects of diuresis on the pharmacokinetics of the loop diuretics furosemide and torsemide in patients with heart failure. *Am J Med*. 1998;104(6): 533 – 538.
101. Mattioli AV, Castellani ET, Casali E, Mattioli G. Symptomatic achievements with diuretics in congestive heart failure *Cardiology*. 1994;84 Suppl 2: 131 – 134.
102. Scheen AJ, Vancrombreucq JC, Delarge J, Luyckx AS. Diuretic activity of torasemide and furosemide in chronic heart failure: a comparative double blind cross-over study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986; 31 Suppl: 35 – 42.
103. Argenziano L, Morisco C, Trimarco B, Marino C, Bedoschi D, Boscani PF Efficacy and safety of torsemide in patients with moderate congestive heart failure *Curr Ther Res Clin Exp*. 1998; 59(10): 697 – 709.
104. Ballester MR, Roig E, Gich I, Puntos M, Delgadillo J, Santos B, Antonijoan RM Randomized, open-label, blinded-endpoint, crossover, single-dose study to compare the pharmacodynamics of torasemide-PR 10 mg, torasemide-IR 10 mg, and furosemide-IR 40 mg, in patients with chronic heart failure *Drug Des Devel Ther*. 2015; 2015 Aug 5;9: 4291 – 4302.
105. Kranzelbinder B, Wiednig M, El-Shabrawi-Caelen L, Aberer W, Aberer E Sclerodermiform porphyria cutanea tarda after torasemide *Eur J Dermatol*. 2015; 2015 Sep-Oct;25(5): 484 – 485.
106. Podszus T, Wagner U, Ploch T Clinical and haemodynamic effects of long-term treatment with torasemide in congestive heart failure *Cardiology*. 1994; 1994;84 Suppl 2: 124 – 130.
107. Vargo D, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC The pharmacodynamics of torsemide in patients with congestive heart failure *Clin Pharmacol Ther*. 1994; 1994 Jul;56(1): 48 – 54.
108. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure *Clin Pharmacol Ther*. 1995; 1995 Jun;57(6): 601 – 609.
109. Mentz RJ, Velazquez EJ, Metra M, McKendry C, Chiswell K, Fiuzat M, Givertz MM, Voors AA, Teerlink JR, O'Connor CM Comparative effectiveness of torsemide versus furosemide in heart failure patients: insights from the PROTECT trial *Future Cardiol*. 2015; 2015 Sep;11(5): 585 – 595.
110. Mentz RJ, Buggey J, Fiuzat M, Ersboll MK, Schulte PJ, DeVore AD, Eisenstein EL, Anstrom KJ, O'Connor CM, Velazquez EJ Torsemide versus furosemide in heart failure patients: insights from Duke University Hospital *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015; 2015 May;65(5): 438 – 443.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Język publikacji

111. Berkinbaev SF, Dzhunusbekova GA, Isabekova AK, Clinical efficacy of loop diuretic torasemide in treatment of patients with chronic heart failure. Results of Kazakhstan multicenter study "POET", Ration Pharmacother Cardiol. 2014; 10(5): 495 – 499.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu	18
Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania TOR vs FUR – pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie	31
Tabela 3. Skuteczność kliniczna dla porównania TOR vs FUR – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca	36
Tabela 4. Ocena bezpieczeństwa dla porównania TOR vs FUR – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca	48
Tabela 5. Ocena skuteczności dla porównania TOR vs FUR – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca; TORIC (Cosin 2002).....	55
Tabela 6. Ocena bezpieczeństwa dla porównania TOR vs FUR – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca; TORIC (Cosin 2002).....	56
Tabela 7. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Diuver® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [32,33]	59
Tabela 8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla porównania TOR vs FUR – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca; Murray 2001, Noe 1999	63
Tabela 9. Charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów systematycznych	78
Tabela 10. Dodatkowa ocena skuteczności dla porównania TOR vs FUR – obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca; Murray 2001, Noe 1999	80
Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie CRD.....	83
Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed	83
Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.....	84
Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase	86
Tabela 15. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (TORAFIC 2011).....	88
Tabela 16. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Kasama 2006).....	91
Tabela 17. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Lopez 2004)	92
Tabela 18. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Ferrara 1997).....	94
Tabela 19. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Goebel 1993)	96
Tabela 20. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Müller 2003).....	98
Tabela 21. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Yamato 2003).....	100
Tabela 22. Charakterystyka badania TORIC (Cosin 2002, Cosin 2002 - Corrigendum).....	103
Tabela 23. Charakterystyka badania Murray 2001.....	104
Tabela 24. Charakterystyka badania Noe 1999	105
Tabela 25. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych	107
Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania TORAFIC 2011 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [28].....	109
Tabela 27. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Kasama 2006 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	109
Tabela 28. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Lopez 2004 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	110

Tabela 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Ferrara 1997</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”	110
Tabela 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Goebel 1993</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”	110
Tabela 31. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Müller 2003</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”	111
Tabela 32. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Yamato 2003</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”	111
Tabela 33. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Murray 2001</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”	112
Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Noe 1998</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”	112
Tabela 35. Skala <i>Newcastle-Ottawa Scale (NOS)</i> dla badań kohortowych	113
Tabela 36. Ocena wiarygodności badania <i>TORIC (Cosin 2002)</i> w skali NOS	114
Tabela 37. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR [29, 30]	114
Tabela 38. Ocena jakości przeglądu systematycznego <i>DiNicolantonio 2012</i> w oparciu o skalę AMSTAR	115
Tabela 39. Ocena jakości przeglądu systematycznego <i>Leas 2010</i> w oparciu o skalę AMSTAR	116
Tabela 40. Kwestionariusz oceny wpływu leczenia diuretykami pętlowymi na jakość życia pacjentów z niewydolnością serca zastosowany w badaniu <i>Muller 2003</i>	117

11. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza różnicy średnich wartości SBP po 8-9 miesiącach leczenia; TOR vs FUR (TORAFIC 2011, Müller 2003)	33
Wykres 2. Metaanaliza różnicy średnich wartości DBP po 8-9 miesiącach leczenia; TOR vs FUR (TORAFIC 2011, Müller 2003)	34
Wykres 3. Metaanaliza różnicy średnich zmian masy ciała względem wartości wyjściowej po 8-9 miesiącach leczenia; TOR vs FUR (TORAFIC 2011, Müller 2003)	44
Wykres 4. Metaanaliza różnicy średnich zmian nasilenia objawów NS w skali NYHA – poprawa, względem wartości wyjściowej po 8-9 miesiącach leczenia; TOR vs FUR (TORAFIC 2011, Müller 2003).....	44
Wykres 5. Metaanaliza różnicy średnich zmian nasilenia objawów NS w skali NYHA – brak zmian, względem wartości wyjściowej po 8-9 miesiącach leczenia; TOR vs FUR (TORAFIC 2011, Müller 2003).....	45
Wykres 6. Metaanaliza różnicy średnich zmian nasilenia objawów NS w skali NYHA – pogorszenie, względem wartości wyjściowej po 8-9 miesiącach leczenia; TOR vs FUR (TORAFIC 2011, Müller 2003).....	45
Wykres 7. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w ciągu trwania leczenia; TOR vs FUR (TORAFIC 2011, Müller 2003)	53
Wykres 8. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [26].....	108