

**Velettri® (epoprostenol) stosowany  
w terapii skojarzonej z inhibitorem  
PDE-5 oraz antagonistą receptorów  
endoteliny w leczeniu tętniczego  
nadciśnienia płucnego  
-analiza efektywności klinicznej**

**Institut Arcana**

Ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, 30 grudzień 2016



## SPIS TREŚCI

<b>Spis Treści .....</b>	<b>2</b>
<b>Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....</b>	<b>5</b>
<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Metodyka .....</b>	<b>14</b>
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	14
1.2. Pytanie kliniczne.....	15
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	16
1.4. Metody identyfikacji badań.....	18
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	18
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	19
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	20
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	20
1.6. Ocena jakości danych .....	21
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna .....	21
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....	22
1.7. Metody analizy i syntezy danych.....	22
<b>2. Opublikowane przeglądy systematyczne.....</b>	<b>23</b>
<b>3. Wyniki wyszukiwania przeglądu systematycznego badań pierwotnych .....</b>	<b>24</b>
<b>4. Analiza efektywności klinicznej EPO+PDE-5i+ERA u nieleczonych wcześniej dorosłych z PAH w FC IV wg WHO/NYHA .....</b>	<b>26</b>
4.4.1. Analiza przeżycia .....	34
<b>5. Analiza efektywności klinicznej EPO+PDE-5i+ERA u leczonych wcześniej dorosłych z PAH z FC IV wg WHO/NYHA .....</b>	<b>40</b>
<b>6. Analiza efektywności klinicznej EPO+SIL u leczonych wcześniej dorosłych z PAH z FC IV wg WHO .....</b>	<b>58</b>
6.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	58
6.2. Charakterystyka wyjściowa populacji.....	60
6.3. Charakterystyka interwencji.....	62
6.4. Skuteczność kliniczna .....	63
6.4.1. 6MWT.....	66
6.4.2. Analiza przeżycia .....	68
6.4.3. Zgony, przeszczepy płuc, pogorszenie kliniczne .....	69
6.4.4. Ocena sprawności FC-WHO .....	70
6.4.5. Ocena duszności w skali Borga .....	71
6.4.6. Parametry hemodynamiczne.....	71
6.5. Bezpieczeństwo.....	72
6.5.1. AEs .....	72
6.5.2. Ciężkie AEs ogółem .....	76
6.5.3. Przerwanie leczenia .....	76
<b>7. Analiza efektywności klinicznej TRE+SIL u leczonych wcześniej dorosłych z PAH w IV FC-WHO/NYHA...78</b>	<b>78</b>

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

7.1.	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	78
7.2.	Badanie <i>Sriprasart 2013</i> .....	78
7.2.1.	Charakterystyka badania <i>Sriprasart 2013</i> .....	78
7.2.2.	Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniu <i>Sriprasart 2013</i> .....	79
7.2.3.	Charakterystyka interwencji .....	80
7.2.4.	Skuteczność kliniczna .....	80
7.2.4.1.	Zgony .....	80
7.2.4.2.	Ocena stanu sprawności wg klasyfikacji WHO .....	80
7.2.4.3.	6MWT .....	81
7.2.5.	Bezpieczeństwo .....	81
7.3.	Badania <i>Simonneau 2002, Oudiz 2004, Barst 2006</i> .....	82
7.3.1.	Charakterystyka badań <i>Simonneau 2002, Oudiz 2004, Barst 2006</i> .....	82
7.3.2.	Charakterystyka wyjściowa populacji .....	85
7.3.3.	Charakterystyka interwencji .....	89
7.3.4.	Skuteczność kliniczna .....	91
7.3.5.	6MWT .....	94
7.3.6.	Analiza przeżycia .....	94
7.3.7.	Zgony, przeszczepy płuc, pogorszenie kliniczne .....	95
7.3.8.	Oceny: objawów PAH, duszności i zmęczenia, duszności w skali Borga, jakości życia wg MLHFQ ..	96
7.3.9.	Parametry hemodynamiczne .....	97
7.4.	Bezpieczeństwo .....	98
7.4.1.	AEs 99 .....	
7.4.2.	Ciężkie AEs .....	100
7.4.3.	TEAEs .....	101
7.4.4.	Przerwanie leczenia .....	102
7.4.5.	Parametry laboratoryjne i życiowe .....	103
<b>8.</b>	<b>Zestawienie wyników z badań dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatorów .....</b>	<b>104</b>
8.1.	Zestawienie wyników EPO+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL oraz EPO+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL u pacjentów z PAH wcześniej leczonych .....	104
8.2.	Konkluzje z wyników z odniesieniem do charakterystyk populacji uwzględnionych w porównywanych badaniach .....	108
<b>9.</b>	<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa .....</b>	<b>111</b>
9.1.	Cel dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	111
9.2.	Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	111
9.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL <i>Veletri®</i> .....	112
9.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPLWMiPB .....	115
9.5.	Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	119
9.5.1.	Badanie <i>Barst 2007</i> .....	119
<b>10.</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>121</b>
10.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej .....	121
10.2.	Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	126
<b>11.</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>127</b>
<b>12.</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>130</b>
12.1.	Wyszukiwanie .....	130
12.2.	Wybór komparatora .....	132
<b>13.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>136</b>
13.1.	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	136

13.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji i komparatorów.....	138
13.3.	Diagramy wyszukiwania publikacji.....	154
13.4.	Ocena jakości badań wg <i>Cochrane Collaboration</i> .....	157
13.5.	Ocena badań w skali NOS i NICE.....	158
13.6.	Ocena w skali Jadad.....	162
13.7.	Formularze ekstrakcji danych.....	163
<b>14.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>166</b>
14.1.	Metodyka .....	166
14.2.	Piśmiennictwo do analizy głównej .....	166
14.3.	Przeglądy systematyczne.....	167
14.4.	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa.....	168
14.5.	Ograniczenia i dyskusja .....	168
14.6.	Badania wyłączone z analizy głównej.....	168
<b>15.</b>	<b>Spis tabel.....</b>	<b>192</b>
<b>16.</b>	<b>Spis wykresów .....</b>	<b>195</b>



## INDEKS SKRÓTÓW

<b>6MWT</b>	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6-minute walking distance</i> )
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>ALK-1</b>	gen aktywinoreceptoropodobnej kinazy typu 1
<b>AMB</b>	ambrisentan
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>BAS</b>	przedsionkowa septostomia balonowa
<b>BER</b>	beraprost
<b>BMPR2</b>	receptor typu 2. Morfogenetycznego białka kości
<b>BNP</b>	peptyd natriuretyczny typu B
<b>BOS</b>	bosentan
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>cAMP</b>	cykliczny 3'5' adenylozomonofosforan
<b>CAV1</b>	kaweolina 1
<b>CCB</b>	antagoniści kanału wapniowego (ang. <i>calcium channel blockers</i> )
<b>CEDAC</b>	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
<b>CHD-PAH</b>	tętnicze nadciśnienie płucne związane z wrodzoną wadą serca (ang. <i>congenital heart disease PAH</i> )
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	wskaźnik sercowy
<b>CMRI</b>	obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym (ang. <i>cardiac magnetic resonance imaging</i> )
<b>CPET</b>	sercowa-płucny test wysiłkowy
<b>CT</b>	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )
<b>CTD-PAH</b>	tętnicze nadciśnienie płucne związane chorobą tkanki łącznej (ang. <i>connective tissue disease PAH</i> )
<b>CTEPH</b>	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> )
<b>DPG</b>	rozkurczowy gradient przezpłucny
<b>DLCO</b>	pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla
<b>EIF2AK4</b>	kinaza 4 podjednostki alfa eukariotycznego czynnika inicjującego
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ENG</b>	gen endogliny
<b>EPAR</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EPO</b>	epoprostenol
<b>ERA</b>	antagonista receptorów endoteliny (ang. <i>endothelin receptor antagonist</i> )
<b>ERS</b>	Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ang. <i>European Respiratory Society</i> )
<b>ESC</b>	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i> )
<b>FC</b>	klasa funkcjonalności (ang. <i>functional class</i> )
<b>FDA</b>	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HIV</b>	ludzki wirus nabytego braku odporności
<b>HPAH</b>	Wrodzone (dziedziczne) tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>heritable PAH</i> )
<b>HRCT</b>	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ILO	iloprost
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IPAH	idiopatyczne (samoistne) tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>idiopathic PAH</i> )
i.v.	podanie dożyłne
KCNK3	gen kodujący kanału potasowego nadrodziny K
LV	lewa komora
LVEDP	ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze
MAC	macytentan
MR	rezonans magnetyczny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OPDP	<i>Ontario Public Drug Programs</i>
PA	tętnica płucna
PAP	ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>pulmonary artery pressure</i> )
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> )
PAOP	ciśnienie okluzji tętnicy płucnej (ang. <i>pulmonary artery occlusion pressure</i> )
PaO <sub>2</sub>	ciśnienie parcjalne tlenu
PAPm	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej
PAWP	ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PCH	kapilarna hemangiomatoza płucna
PDE-Si	inhibitory fosfodiesterazy typu 5
PFT	badanie czynnościowe płuc
PGI <sub>2</sub>	prostacykliny
PH	nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary hypertension</i> )
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PL	placebo
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PPH	pierwotne nadciśnienie płucne
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PVOD	zarostowa choroba żył płucnych
PVR	naczyniowy opór płucny
RA	prawy przedsionek
RAP	ciśnienie w prawym przedsionku
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RHC	cewnikowanie prawego serca (ang. <i>right heart catheterization</i> )
RTG	radiogram klatki piersiowej
RV	prawa komora
s.c.	podanie podskórne
SMAD9	ang. <i>mothers against decepentaplegic homolog 9</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

<b>SSRIs</b>	inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny
<b>SvO<sub>2</sub></b>	saturacja tlenem mieszanej krwi żyłnej
<b>TLC</b>	całkowita pojemność płuc
<b>TNP</b>	tętnicze nadciśnienie płucne
<b>t-PA</b>	tkankowy aktywator plazminogenu
<b>TRE</b>	treprostinil
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	ultrasonografia
<b>VE/VCO<sub>2</sub></b>	stosunek wentylacji minutowej do produkcji dwutlenku węgla
<b>VO<sub>2</sub></b>	zużycie tlenu
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WU</b>	jednostki Wooda (mmHg/l/min)



## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Veletri® (substancja czynna: epoprostenol) stosowanego w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA: bosentan lub ambrisentan lub macytentan) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) samoistnego, wrodzonego lub związanego z chorobami tkanki łącznej, u dorosłych będących w klasie czynnościowej IV wg klasyfikacji WHO (IV FC-WHO). W szczególności w analizie rozpatrywano dwa wskazania:

- pacjenci nowo zdiagnozowani (*treatment-naïve*) z PAH w IV FC-WHO w momencie rozpoznania choroby – pierwsza linia leczenia;
- pacjenci z PAH, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia - przejście do IV FC -WHO, i wystąpiła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia,

w których analizowaną interwencją porównywano do odpowiednich komparatorów: EPO i.v.+SIL (dla obu wskazań) oraz TRE s.c. lub i.v.+SIL (jedynie dla drugiego wskazania), choć należy zaznaczyć, że treprostynil nie jest zarejestrowany u pacjentów w IV FC wg WHO w Europie ze względu na brak dowodów.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 lat) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o etiologii IPAH (samoistne PAH; ang. *idiopathic pulmonary arterial hypertension*), HPAH (wrodzone PAH ang. *heritable PAH*) lub CTD-PAH (związane z chorobami tkanki łącznej, ang. *connective tissue disease PAH*), będący w IV klasie czynnościowej wg. klasyfikacji WHO/NYHA, u których występuje konieczność zastosowania schematu trójlekowego, w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Veletri® (epoprostenol).

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.

Wniosek HTA dla terapii skojarzonej, trójlekowej z Veletri®+ERA+PDE-5i jest wynikiem odpowiedzi firmy Actelion na niezaspokojone potrzeby medyczne lekarzy opiekujących się pacjentami z TNP będącymi w najcięższym stanie, z bardzo złym rokowaniem ze względu na stan zaawansowania choroby w klasie czynnościowej IV wg. WHO/NYHA. Ma to swoje bezpośrednie przełożenie na wnioski z jakimi zwracają się do firmy Actelion ośrodki TNP, które zgodnie z PL TNP nie mogą eskalować terapii tych pacjentów zgodnie z Wytycznymi ESC/ERS 2015 do terapii trójlekowej. Terapia trójlekowa z epoprostenolem ("najmocniejszym" lekiem w armamentarium leków swoistych w TNP) powinna być również stosowana u pacjentów zakwalifikowanych/oczekujących na przeszczep płuc/płuc-serca.

### Metodyka

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Veletri®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych. Przedstawiono ponadto dane dotyczące finansowania ocenianej interwencji w innych krajach europejskich i leków finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Na bazie w/w informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Analizę efektywności klinicznej analizowanej technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do 11.10.2016 roku.

Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych oraz przegląd badań nieopublikowanych na stronach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa obejmowała identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, określono za pomocą narzędzi *Cochrane Collaboration*, skali Jadad (badania randomizowane), skal NICE i NOS (badania nierandomizowane), a siłę dowodów naukowych oceniono w skali GRADE. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

#### **Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych**

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia epoprostenolem (Veletri®) stosowanym dożylnie, w skojarzeniu z doustnie podawanymi: inhibitorem PDE-5 (np. sildenafil, SIL) i antagonistą receptorów endoteliny (bosentan lub ambrisentan lub macytentan) z epoprostenolem stosowanym dożylnie w terapii dwulekowej z sildenafilem (EPO+SIL) ani z treprostynilem podawanym dożylnie lub podskórnie w terapii skojarzonej z SIL, ani z żadnym innym lekiem stosowanym w PAH w ocenianej populacji pacjentów (oprócz jednego badania RCT *EPITOME-1*, w którym porównywano dwie formy epoprostenolu AM i GM, zawierające różne nieaktywne substancje pomocnicze, a w którym 50% i 20% pts odpowiednio stosowało terapię 3-lekową). Uwzględniając powyższe, nie można było przeprowadzić porównania bezpośredniego, ani pośredniego ocenianej terapii z interwencją alternatywną, analiza efektywności klinicznej została oparta o zestawienie wyników z dostępnych badań dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatora.

W wyniku wyszukiwania dla ocenianego schematu terapeutycznego zidentyfikowano:

- 2 badania obserwacyjne (*Bergot 2014, Sitbon 2014*) przeprowadzone w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z PAH;
- 1 badanie RCT (*EPITOME-1*) oraz 3 badania obserwacyjne (*Conficoni 2012, Ogawa 2012, Bergot 2014*) przeprowadzone w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH.

W celu odnalezienia dowodów naukowych dla komparatora tj. epoprostenolu stosowanego dożylnie w skojarzeniu z sildenafilem (EPO+SIL) skorzystano z przeprowadzonego szerzej wyszukiwania dla EPO (w którym jako interwencję przyjęto EPO+SIL, natomiast w przypadku drugiego komparatora: treprostynilu stosowanego dożylnie lub podskórnie w terapii skojarzonej z sildenafilem (TRE+SIL) należało przeprowadzić oddzielne dla tej terapii wyszukiwanie systematyczne. Kryteria włączenia/wykluczenia badań z przeglądu dla komparatorów są zbieżne z kryteriami przedstawionymi powyżej dla ocenianej interwencji pod względem populacji, wyników zdrowotnych, typu badań oraz statusu publikacji. Interwencją w wyszukiwaniu dla komparatora był treprostynil s.c. lub i.v. stosowany w monoterapii lub terapii skojarzonej z sildenafilem i podawany w dawce zgodnej z ChPL Remodulin®.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego EPO+SIL w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych.

Natomiast w przypadku populacji pacjentów wcześniej leczonych w wyniku wyszukiwania dla komparatorów EPO+SIL i TRE+SIL do niniejszej analizy efektywności klinicznej włączono:

- 1 badanie RCT (*PACES-1*) z podwójnym zaślepieniem, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego EPO+SIL z EPO+PL w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH;
- 1 *open-label extension* do badania *PACES-1*, w którym oceniono leczenie EPO+SIL stosowane w 3-letnim okresie obserwacji (*PACES-2*);
- 1 badanie obserwacyjne (*Sriprosart 2013*) oceniające efektywność treprostynilu podawanego w skojarzeniu z ERA lub/i PDE-5i u wcześniej leczonych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Z uwagi na charakter populacji, oraz na związaną z tym trudność przeprowadzenia badań na tak sprecyzowanej populacji dodatkowo autorzy niniejszej analizy postanowili przedstawić także dowody odnoszące się do nieco szerszej populacji, na podstawie badań, w których stosowano treprostynil w terapii skojarzonej z SIL (nawet jeśli odsetek pacjentów stosujących terapię skojarzoną TRE+SIL był niewielki). Odnaleziono zatem jedno, pierwotne, wieloośrodkowe badanie z randomizacją (RCT) oraz podwójnym zaślepieniem, w którym porównywano efekty leczenia treprostynilem (TRE) podawanym w ciągłym

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

wlewie podskórnym (s.c.) + konwencjonalna terapia (BSC) z placebo (PL) +BSC w populacji pacjentów z PAH: *Simonneau 2002*, gdzie BSC obejmowała doustne leki rozszerzające naczynia (np. SIL), doustne leki przeciwzakrzepowe, leki moczopędne i/lub digoksynę. Dodatkowo odnaleziono 2 badania retrospektywne obejmujące pacjentów włączonych do próby klinicznej *Simonneau 2002: Oudiz 2004 i Borst 2006*.

W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono dane z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) na podstawie dokumentu z 2012 r. dotyczącego oceny bezpieczeństwa stosowania terapii epoprostenolem oraz wyniki badania klinicznego *Borst 2007* niespełniającego kryteriów włączenia do analizy głównej.

#### **Analiza efektywności klinicznej EPO+PDE-5i+ERA u nieleczonych wcześniej dorosłych z PAH w FC IV wg WHO/NYHA**

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 prace, w których oceniano efekty leczenia skojarzonego EPO+PDE-5i+ERA w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym w FC IV wg WHO: *Bergot 2014* oraz *Sitbon 2014*.

Praca *Bergot 2014* jest prospektywnym badaniem obserwacyjnym, natomiast praca *Sitbon 2014* jest badaniem retrospektywnym bez grupy kontrolnej.

W badaniu *Sitbon 2014* terapia trójlekowa z zastosowaniem dożylnego epoprostenolu, bosentanu i sildenafilu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej III lub IV skutkowała najwyższym możliwym przeżyciem (100%) w obserwacji 1, 2 i 3 letniej. Natomiast w badaniu *Bergot 2014* wskaźniki przeżycia dla 1 i 3 lat wyniosły odpowiednio 92% oraz 88%. W związku z powyższym w badaniu *Sitbon 2014* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w 3-letnim okresie obserwacji, natomiast w badaniu *Bergot 2014* u 4 pacjentów odnotowano zgon, z czego 2 pacjentów zmarło w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

W próbie klinicznej *Bergot 2014* w czasie trwania badania 4 pacjentów przeszło transplantację płuc, z czego 1 pacjent w czasie pierwszych trzech miesięcy leczenia. Natomiast autorzy publikacji *Sitbon 2014* podali informacje, z powodu braku poprawy podczas otrzymywania terapii skojarzonej w trzecim miesiącu leczenia u 20-letniej kobiety z idiopatycznym PAH oraz ciężkimi zaburzeniami klinicznymi i hemodynamicznymi na wejściu do badania przeprowadzono nagły, zakończony powodzeniem przeszczep płuco-serca.

W badaniu *Bergot 2014* u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną nastąpiła poprawa w zakresie klasy czynnościowej wg klasyfikacji NYHA (przeszli oni do klasy I i II FC). Tylko dwóch pacjentów pozostało w klasie III FC. U 17 pacjentów w badaniu *Sitbon 2014* nastąpiła poprawa w zakresie klasy czynnościowej wg klasyfikacji NYHA podczas terapii EPO+BOS+SIL (przeszli oni do klasy I i II FC). Tylko jeden pacjent pozostał w klasie III FC.

W przypadku oceny 6MWT u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną nastąpiło wydłużenie dystansu przebytego w czasie sześciominutowego marszu we wszystkich analizowanych okresach.

Leczenie ocenianym schematem terapeutycznym związane jest również z poprawą wartości większości analizowanych parametrów hemodynamicznych.

Leczenie ocenianym schematem terapeutycznym charakteryzuje dobry profil bezpieczeństwa. Najwięcej występujących zdarzeń niepożądanych była typowa dla terapii związanej zastosowaniem epoprostenolu (ból szczęki, ból głowy do opanowania, biegunka lub uderzenia gorąca).

#### **Analiza efektywności klinicznej EPO+PDE-5i+ERA u leczonych wcześniej dorosłych z PAH z FC IV wg WHO**

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 4 prace, w których oceniano efekty leczenia skojarzonego EPO+PDE-5i+ERA w populacji leczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym w FC IV wg WHO: *Bergot 2014*, *Conficoni 2012*, *EPITOME-1* oraz *Ogawa 2014*. Praca *Bergot 2014* jest prospektywnym badaniem obserwacyjnym, natomiast badanie *EPITOME-1* jest badaniem RCT. Badanie *Ogawa 2014* jest retrospektywnym badaniem, w którym zbierano dane medyczne pochodzące od pacjentów z idiopatycznym oraz dziedzicznym nadciśnieniem płucnym leczonych w ośrodku w Japonii. Natomiast badanie *Conficoni 2012* jest badaniem dostępnym wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. W abstrakcie nie przedstawiono informacji odnośnie metodyki badania.

Liczebność analizowanych grup w badaniach była stosunkowo niska i wynosiła od 20 pts w badaniu *EPITOME-1* do 49 pts w badaniu *Ogawa 2014*. Do badań włączono pacjentów w średnim wieku od 33 lat (*Ogawa 2014*), 38-42 lata (*EPITOME-1* i *Conficoni 2012*) oraz 54 lata (*Bergot 2014* – grupa wcześniej leczonych), z których większość stanowiły kobiety (ok. 70%),

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

przy czym w badaniu Bergot 2014 wśród pacjentów wcześniej leczonych 54% stanowiły kobiety. Mediana czasu od wystąpienia objawów wynosiła 10 miesięcy w badaniu Bergot 2014, a ok 1,6 lat w badaniu EPITOME-1. Podobne odsetki pacjentów będących w III i IV FC-WHO/NYHA włączono w badaniach Bergot 2014 (55% i 33%) i Ogawa 2014 (69% i 27%), z identycznym wyjściowym wynikiem 6MWT równym 257 metrów, natomiast z nieco różnym mPAP (53,7 mm Hg w badaniu Bergot 2014 oraz 61 mm Hg w badaniu Ogawa 2014).

W pracy Bergot 2014 wskaźniki przeżycia dla 1, 2 i 3 lat wyniosły odpowiednio 76%, 58% oraz 53%. Natomiast w badaniu Ogawa 2014 wskaźniki przeżycia dla 1, 2, 3, 5 i 10 lat były bardzo wysokie i wyniosły odpowiednio 98%, 96%, 96%, 96% oraz 78%. Autorzy wspominają, iż tak wysokie odsetki przeżycia mogły być spowodowane wysokim wskaźnikiem przepisywania EPO w krajach azjatyckich oraz jego stosowaniem w długim okresie czasu w wysokich dawkach. Należy również mieć na uwadze, iż badanie to dotyczy populacji azjatyckiej, w której możliwe jest osiągnięcie wyższych wskaźników przeżycia niż w populacji kaukazkiej, co może mieć podłoże genetyczne. W próbie Ogawa 2014 przedstawiono również dane dotyczące przeżycia dla populacji pacjentów będących w klasie III/IV FC wg WHO, które wyniosły 94%, 88%, 88%, 88% oraz 37% odpowiednio dla 1, 2, 3, 5 i 10 lat.

Częstość występowania zgonów w analizowanych badaniach była niska. W badaniu Bergot 2014 u 14 pacjentów odnotowano zgon, z czego 3 pacjentów zmarło w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia, w próbie Conficoni 2012 2 pacjentów zmarło w trakcie trwania leczenia. Natomiast w badaniu EPITOME-1 w grupie pacjentów otrzymujących Veletri® odnotowano 3 zgony. Zgony te nie były związane ze stosowanym leczeniem.

Częstość przeprowadzania transplantacji płuc analizowano w badaniu Bergot 2014. 4 pacjentów przeszło transplantację, z czego 1 pacjent w czasie pierwszych trzech miesięcy leczenia.

Leczenie ocenianym schematem terapeutycznym związane jest z poprawą w zakresie klasy czynnościowej wg klasyfikacji NYHA oraz wydłuża dystans przebyty w czasie sześciominutowego marszu we wszystkich analizowanych okresach. Ponadto zastosowanie terapii trójkowej w leczeniu pacjentów z PAH przyczynia się do poprawy większości parametrów hemodynamicznych oraz klinicznych.

Leczenie ocenianym schematem terapeutycznym charakteryzuje dobry profil bezpieczeństwa. Najwięcej występujących zdarzeń niepożądanych była typowa dla terapii związanej zastosowaniem prostacyklin – tu epoprostenolu (ból szczęki, ból głowy do opanowania, biegunka lub uderzenia gorąca).

#### **Zestawienie wyników z badań dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatorów**

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano adekwatnych badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego EPO+SIL w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych. Zatem przeprowadzone zestawienie wyników odnosi się jedynie do populacji wcześniej leczonych pacjentów z PAH. Zestawienie danych przeprowadzono dla zbliżonych okresów obserwacji.

Wyciągając wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania EPO+PDE-5i+ERA z odpowiednimi komparatorami (EPO+SIL i TRE+SIL) w zbieżnych okresach obserwacji, należy rozpatrzyć występującą heterogeniczność kliniczną pomiędzy porównywanymi badaniami (zwłaszcza w odniesieniu do różnic we włączonych populacjach, które dla ocenianej interwencji były w bardziej zaawansowanym stadium choroby PAH). Należy zatem zwrócić uwagę, zwłaszcza przy interpretacji wyników, iż pacjenci włączeni do badań dla ocenianej interwencji znajdowali się w gorszym stanie klinicznym choroby PAH (dużo większe odsetki pacjentów w IV FC-WHO/NYHA) w porównaniu do pacjentów włączonych w badaniach dla komparatorów, gdzie przewagę stanowili pacjenci z PAH w III FC-WHO/NYHA. Zatem można się spodziewać, że lepszy stan kliniczny pacjentów wiąże się z lepszą przeżywalnością pacjentów, a więc i mniejszą liczbą zgonów.

W przypadku analizy przeżycia terapia EPO+PDE-5i+ERA cechowała się lepszymi wynikami w populacji azjatyckiej (badanie Ogawa 2014) w porównaniu do EPO+SIL oraz TRE+BSC. Również w przypadku zestawienia wyników badania Bergot 2014 z wynikami TRE+BSC wskaźniki przeżycia były wyższe w porównaniu z TRE+BSC (uwzględniając subpopulację pacjentów w IV FC-WHO/NYHA). Natomiast w porównaniu wyników tego badania z wynikami badań dla EPO+SIL wskaźniki przeżycia były niższe podczas stosowania ocenianego schematu terapeutycznego. Należy jednak uwzględnić, że pacjenci stosujący terapię EPO+PDE-5i+ERA byli wyjściowo w gorszym stanie klinicznym (54% IV FC-WHO/NYHA i 6MWT średnia wynosiła 278 metrów), niż pacjenci stosujący w badaniach terapie dwulekowe (8-9% IV FC-WHO/NYHA, 6MWT<325 metrów).

W związku z bardziej zaawansowaną postacią PAH u pacjentów uczestniczących w badaniach po stronie ocenianej interwencji, analiza częstości występowania zgonów wskazała na wyższe odsetki pacjentów, którzy zmarli po stronie EPO+PDE-5i+ERA w porównaniu do EPO+SIL oraz TRE+SIL w 8-24 tygodniowym okresie leczenia oraz względem EPO+SIL oraz TRE+SIL w 12-36

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

miesięcznym okresie obserwacji. Łącznie populacja w grupie ocenianej interwencji (EPO+PDE-5i+ERA) obejmowała pacjentów z PAH w III–IV FC-WHO/NYHA (85% III FC, 15% IV FC w badaniu *EPITOME*), natomiast populacja po stronie komparatorów ogółem była w lepszym stanie klinicznym, gdyż obejmowała pacjentów z II-IV FC-WHO/NYHA (7%-11% II FC, 71-82% III FC i 22-8% IV FC), u których prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu jest znacznie mniejsze niż u pacjentów w grupie ocenianej interwencji. Stan kliniczny pacjentów w badaniu *Bergot 2014* był nieporównywalnie gorszy od pacjentów z badaniu *PACES*, natomiast w badaniu *Sripasart 2013* także jedynie 29% pacjentów była w IV FC-WHO/NYHA, a większość (71%) w III FC-WHO/NYHA. Zatem porównując odsetki odnotowanych zgonów w tych badaniach należy uwzględnić poprawkę na stan kliniczny uczestniczących w próbach pacjentów, który był nieporównywalnie gorszy w badaniu dla ocenianej interwencji, co bezpośrednio przekłada się na większą liczbę zgonów.

Na podstawie przeprowadzonego zestawienia wykazano, iż leczenie EPO+PDE-5i+ERA jest skuteczniejsze od EPO+SIL, TRE+SIL oraz TRE+BSC w zakresie oceny sprawności wysiłkowej, a więc dystansu przebytego w teście 6MWT, zarówno dla krótkiego (12-24 tygodniowego), jak i dłuższego (6 – 12 miesięcznego) okresu obserwacji.

Zestawienie parametrów hemodynamicznych było możliwe jedynie dla 12-24 tygodniowego okresu leczenia. W przypadku analizy parametrów hemodynamicznych stosunkowo zbliżone wartości pomiędzy ocenianym schematem terapeutycznym, a komparatorami obserwowano dla: ciśnienia w prawym przedsionku, średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz wskaźnika sercowego. Natomiast terapia EPO+PDE-5i+ERA okazała się być skuteczniejsza w odniesieniu do EPO+SIL w przypadku naczyniowego oporu płucnego oraz w odniesieniu do EPO+SIL oraz TRE+BSC w odniesieniu do wysycenia tlenem krwi żyłnej.

Zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa wskazuje na wyższe odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane oraz poszczególne zdarzenia niepożądane (za wyjątkiem bólu kończyn) w przypadku terapii EPO+PDE-5i+ERA względem komparatorów. Jednak i tutaj należy mieć na uwadze dość znaczące różnice w wielkości porównywanych prób, gdzie N=20 pts vs N=134 pts odpowiednio dla EPO+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL, a także w stopniu zaawansowania choroby między pacjentami włączonymi. Należy podkreślić, że większość z obserwowanych zdarzeń niepożądanych to dobrze scharakteryzowane działania uboczne przastacyklin i ich analogów.

#### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Veletri® jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Zgodnie z informacjami zawartymi w CHPL do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą: bóle głowy, uderzenia gorąca na twarzy, nudności, wymioty, biegunka, ból szczęki oraz ból nieokreślony. Są to zdarzenia niepożądane typowe dla tej klasy leków.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach internetowych URPLWMIpB i EMA nie zidentyfikowano żadnych informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Veletri® w monoterapii czy terapii skojarzonej.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronie FDA zidentyfikowano jedynie dokument z 2012, w którym odnoszono się jedynie do monoterapii EPO. Zdarzenia niepożądane (nie ustalono związku z analizowaną interwencją), występujące podczas stosowania eopostenolu u chorych z PAH podzielono na te, które wystąpiły w czasie terapii dawką początkową lub podczas zwiększania dawki leku; zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas długotrwałego podawania leku oraz te, które są związane z systemem podawania leku. Zdarzenia te związane są z wieloma układami i narządami, i mogą pojawiać się nawet u 83-84% chorych przyjmujących eopostenol (ból, ból karku, ból stawów u chorych z SSD-PAH, ból i zawroty głowy u chorych z IPAH lub HPAH).

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa opisano także profil bezpieczeństwa w kontekście porównania częstości zakażeń występujących po zastosowaniu eopostenolu oraz treprostynilu na podstawie próby klinicznej *Barst 2007*. W badaniu *Barst 2007* prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia krwi ogółem, jak również prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia krwi bakteriami gram-ujemnymi było większe w grupie otrzymującej treprostynil w porównaniu do tego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów otrzymujących eopostenol.

Wobec przedstawionych powyżej informacji należy stwierdzić, że leczenie dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym produktem leczniczym Veletri® jest bezpieczne oraz dobrze tolerowane.

## 1. METODYKA

### 1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2], w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [3] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer’s Handbook)* [4]. 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:

analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [4];

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:

- 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 umożliwiła 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).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- 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.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

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 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:

- wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla poszczególnych ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, z uwagi na niemożność przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (brak badań RCT dla ocenianej interwencji).

Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [6].

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 analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Veletri® (substancja czynna: epoprostenol) stosowanego w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 i antagonistą receptorów endoteliny (ERA) u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) o etiologii IPAH (samoistne PAH; ang. *idiopathic pulmonary arterial hypertension*), HPAH (wrodzone PAH ang. *heritable PAH*) lub CTD-PAH (związane z chorobami tkanki łącznej, ang. *connective tissue disease PAH*), będących w IV klasie czynnościowej wg. klasyfikacji WHO/NYHA, u których występuje konieczność zastosowania schematu trójlekowego, w celu poprawy wydolności wysiłkowej, z epoprostenolem lub treprostinilem stosowanymi w terapii skojarzonej z sildenafilem.

Populację docelową w szczególności stanowią dorośli pacjenci (>18 roku życia) ze zdiagnozowanym i udokumentowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH):

- nieleczeni wcześniej (*treatment-naive*) i będący w IV FC-WHO/NYHA w momencie rozpoznania choroby;
- leczeni wcześniej, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC-WHO/NYHA oraz wystąpiła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Actelion Pharma 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 badań z przeglądu (PICOS)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci (od 18 r.ż.) ze zdiagnozowanym i udokumentowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym (IPAH, HPAH lub CTD-PAH): - w IV FC według WHO/NYHA w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nieleczeni wcześniej); - w IV FC według WHO/NYHA, z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na dotychczasowe leczenie (pogorszenie FC wg WHO/NYHA).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci pediatryczni i młodzież (osoby &lt;18 roku życia)</li> <li>• Inne nadciśnienie płucne, np żylne PH, CTEPH (PH związane z przewlekłą chorobą zakrzepowo-zatorową)</li> <li>• Inna etiologia PAH np.związane z wrodzona wadą serca- CHD-PAH (ang. <i>congenital-heart disease</i>)*,</li> <li>• I, II i III** FC-WHO</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	Produkt leczniczy Velettri® w postaci proszku do sporządzania infuzji dożylną zawierającego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,531 mg epoprostenolu sodowego, co odpowiada 0,5 mg epoprostenolu;</li> <li>• 1,593 mg epoprostenolu sodowego, co odpowiada 1,5 mg epoprostenolu,</li> </ul> podawany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL Velettri®, w terapii skojarzonej 3-lekowej z inhibitorem PDE-5 (np. sildenafil) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA: bosentan, macytentan lub ambrisentan).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoterapia EPO, lub terapia dwulekowa np. EPO+SIL;</li> </ul>
<b>Komparatory</b>	<p><u>Populacja PAH nowo zdiagnozowanych w IV FC-WHO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epoprostenol i.v. w skojarzeniu z sildenafilem (EPO+SIL)</li> </ul> <p><u>Populacja PAH z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na dotychczasowe leczenie (pogorszenie do IV FC-WHO):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epoprostenol i.v. w skojarzeniu z sildenafilem (EPO+SIL)</li> <li>• Treprostynil podawany podskórnie lub we wlewie dożylnym w terapii skojarzonej z sildenafilem (TRI+SIL)^</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie niezgodne z zalecanym dla substancji czynnych w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym</li> <li>• Substancje inne niż wymienione</li> <li>• Inna droga podania TRE np inhalacje</li> </ul>
<b>Wyniki</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wpływ leczenia na przeżycie;</li> <li>• poprawa stanu sprawności (mierzona jako zmiana w FC-WHO);</li> <li>• poprawa wydolności wysiłkowej (6MWD);</li> <li>• parametry hemodynamiczne;</li> <li>• ocena jakości życia;</li> <li>• ocena masy ciała;</li> <li>• stężenie metabolitów EPO w osoczu;</li> </ul> </li> <li>2. <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utrata pacjentów z badania;</li> <li>• Zgony (śmiertelność);</li> <li>• Zdarzenia niepożądane ogółem.</li> </ul> </li> </ol>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.
<b>Typ badań</b>	Badania analizujące zarówno skuteczność eksperymentalną jak i efektywność praktyczną ocenianej interwencji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane RCT;</li> <li>• badania non-RCT – prospektywne i retrospektywne;</li> <li>• badania obserwacyjne</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> W ocenie analityków zasadnym było, by do analizy efektywności klinicznej włączano nie tylko badania randomizowane, ale i obserwacyjne i nierandomizowane z uwagi na „trudną” (jeśli chodzi o dowody naukowe: wielkość próby, czas obserwacji) i bardzo specyficzną populację pacjentów (zaawansowana postać PAH w IV FC-WHO) i dość nowe podejście terapeutyczne obejmujące terapię trójlekową.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania wtórne,</li> <li>• Opisy przypadków</li> <li>• Listy, komentarze</li> </ul>



*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Status publikacji	Badania opublikowane***, w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim	Inne

\*Jeśli badanie obejmowało populację pacjentów z PAH o różnej etiologii, lecz IPAH, HPAH i CTD-PAH stanowiło >50% pacjentów, badanie takie zostało włączone do przeglądu (wyniki łącznie dla całej populacji); w przypadku dostępnych wyników w ocenie istotnych punktów końcowych (np. przeżycie) dla subpopulacji IPAH lub IVFC – badanie mogło zostać włączone (ocena jedynie istotnych punktów końcowych); \*\*Jeśli badanie obejmowało populację z PAH pacjentów z różnym FC-WHO/NYHA, lecz uwzględniło minimalnie 8% pacjentów w IV FC-WHO/NYHA, badanie takie zostało włączone z uwagi na specyfikę choroby;

\*\*\*W celu odnalezienia wszystkich dowodów naukowych, które mogły jeszcze zostać nie opublikowane w postaci pełnotekstowej dopuszczono możliwość włączenia abstraktów lub posterów konferencyjnych (jeśli stanowiły one jedyne źródło danych) z uwagi na specyfikę populacji (choroba rzadka – PAH w stadium zaawansowanym - IV FC-WHO/NYHA), nowy schemat leczenia (terapia trójlekowa) oraz trudność i czasochłonność przeprowadzenia badań na docelowej populacji,

^Dopuszczono włączenie badań, w których dodatkowo podawano terapię konwencjonalną (np. leki moczopędne, doustne leki przeciwzakrzepowe)

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia epoprostenolem (Veletri®) stosowanym dożylnie, w skojarzeniu z doustnie podawanymi: inhibitorem PDE-5 (np. sildenafil, SIL) i antagonistą receptorów endoteliny (bosentan lub ambrisentan lub macytentan) z epoprostenolem stosowanym dożylnie w terapii dwulekowej z sildenafilem (EPO+SIL) ani z treprostinilem podawanym dożylnie lub podskórnie w terapii skojarzonej z SIL, ani z żadnym innym lekiem stosowanym w PAH w ocenianej populacji pacjentów (oprócz jednego badania RCT EPITOME, w którym porównywano dwie formy epoprostenolu AM i GM, zawierające różne nieaktywne substancje pomocnicze, a w którym 50% i 20% pts odpowiednio stosowało terapię 3-lekową). Uwzględniając powyższe, nie można było przeprowadzić porównania bezpośredniego, ani pośredniego ocenianej terapii z interwencją alternatywną, analiza efektywności klinicznej została oparta o zestawienie wyników z dostępnych badań dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatora.

W celu odnalezienia dowodów naukowych dla komparatora tj. epoprostenolu stosowanego dożylnie w skojarzeniu z sildenafilem (EPO+SIL) skorzystano z przeprowadzonego szerzej wyszukiwania dla EPO (w którym jako interwencję przyjęto EPO+SIL, natomiast w przypadku drugiego komparatora: treprostinilu stosowanego dożylnie lub podskórnie w terapii skojarzonej z sildenafilem (TRE+SIL) należało przeprowadzić oddzielne dla tej terapii wyszukiwanie systematyczne. Kryteria włączenia/wykluczenia badań z przeglądu dla komparatorów są zbieżne z kryteriami przedstawionymi powyżej dla ocenianej interwencji pod względem populacji, wyników zdrowotnych, typu badań oraz statusu publikacji. Interwencją w wyszukiwaniu dla komparatora był treprostinil s.c. lub i.v. stosowany w terapii skojarzonej z sildenafilem i podawany w dawce zgodnej z ChPL Remodulin®. Natomiast komparator nie został sprecyzowany.

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

- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji;
- Dodatkowa analiza bezpieczeństwa obejmująca:
  - profil bezpieczeństwa epoprostenolu wg ChPL Veletri®;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA;
  - dane z przeglądów systematycznych skupiających się na bezpieczeństwie stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.

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 i Taryfikacji [2] 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 produkt leczniczy Veletri® (epoprostenol) w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 i ERA (bosentan lub macytentan lub ambrisentan).

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*.

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 bazach CRD, Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w Załączniku 13.1

Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 11.10.2016. 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). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (M.L., M.K.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (K.B.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

#### 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.

W sytuacji nie odnalezienia prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji (EPO+PDE-5i+ERA) z interwencją opcjonalną, stanowiącą odpowiedni komparator dla ocenianej interwencji (TRE, TRE+SIL), przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji dla wymienionych komparatorów.

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.

Ograniczenie się podczas wyszukiwania na terapię trzylekową EPO+PDE-5i+ERA nie byłoby wystarczająco „czułe” i część badań prawdopodobnie nie zostałaby odnaleziona. W związku z tym, celem odnalezienia wszystkich dostępnych badań, podjęto decyzję by wyszukiwanie dla ocenianej interwencji zostało przeprowadzone możliwie „szeroko” poprzez wprowadzenie odpowiednich słów kluczowych dla epoprostenolu (prostacykliny), bez zawężenia na terapię dwu czy trzylekową.

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 Clinical Excellence*);
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
- NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)

rejstry badań klinicznych:

- <http://www.clinicaltrials.gov>
- <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

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

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (M.K, M.L.), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej: K.B.).

Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 07.10.2016. – 11.10.2016r. 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 13.2

## 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 (M.L., M.K.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu (K.B.).

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

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [6].

### 1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

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

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronach [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) wpisano słowo kluczowe: epoprostenol.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* odnaleziono 58 rekordów, spośród których 33 posiadających status badań zakończonych (*completed*), spośród których te spełniające kryteria włączenia do analizy pokrywały się z wcześniej odnalezionymi rekordami podczas wyszukiwania w bazach PubMed, Cochrane oraz Embase. W wyniku przeszukiwania rejestru *clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono łącznie 10 badań, z których żadne nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu.

## 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;

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

- 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 [4]. 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 dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [4], 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 nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Ocena wiarygodności badań RCT zostanie przeprowadzona w oparciu o narzędzie *Cochrane Collaboration* [4] oraz skalę Jadad [8]. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE [11], natomiast badania kohortowe w skali NOS [12]. Ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych przeprowadzana jest w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) [7].

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTMiT [1].

### **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. Metody analizy i syntezy danych**

Wykonana została narracyjna/tabelaryczna synteza danych dotyczących metodyki, populacji (z uwzględnieniem podgrup), interwencji, wyników dotyczących skuteczności (istotne klinicznie punkty końcowe) i bezpieczeństwa z uwzględnieniem parametrów statystycznych.

Z uwagi na brak odnalezionych badań bezpośrednio porównujących wyniki dla ocenianej interwencji z wynikami dla komparatorów, ani żadnej innej interwencji mogącej stanowić komparator pośredni, poprzez którego można by przeprowadzić analizę pośrednią, wyniki zostały zestawione tabelarycznie i opisowo. Przeprowadzenie jakichkolwiek obliczeń statystycznych było niemożliwe.

## 2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

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 zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*);
- *CRD* (ang. *Center for Reviews and Dissemination*),

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 11.10.2016 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych oceniających efektywność kliniczną ocenianej interwencji, czyli terapii trójlekowej EPO+PDE-5i+ERA. Odnaleziono najnowsze przeglądy tj. *Lajoie 2016* [25], *Liu 2016* [24], czy *Zhang 2016* [26] dotyczyły monoterapii lub terapii skojarzonych dwulekowych stosowanych w leczeniu PAH. Ponadto, odnaleziono również starsze przeglądy, które również uwzględniały monoterapie lub terapii dwulekowe tj. *Coeytaux 2014* [29], *Rival 2014* [32], *Tonelli 2013* [34], *Buckley 2013* [28], *Kuwano 2013* [31], *Zhu 2012* [36], *Xing 2011* [35], *Fox 2011* [30], *Bai 2011* [27], *Ryerson 2010* [33]. Z uwagi na brak danych dla terapii trójlekowej powyższe przeglądy nie zostały tutaj opisane.

### 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO BADAŃ PIERWOTNYCH

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia epoprostenolem (Veletri®) stosowanym dożylnie, w skojarzeniu z doustnie podawanymi: inhibitorem PDE-5 (np. sildenafil, SIL) i antagonistą receptorów endoteliny (bosentan lub ambrisentan lub macytentan) z epoprostenolem stosowanym dożylnie w terapii dwulekowej z sildenafilem (EPO+SIL) ani z treprostinilem podawanym dożylnie lub podskórnie w terapii skojarzonej z SIL, ani z żadnym innym lekiem stosowanym w PAH w ocenianej populacji pacjentów (oprócz jednego badania RCT *EPITOME-1*, w którym porównywano dwie formy epoprostenolu AM i GM, zawierające różne nieaktywne substancje pomocnicze, a w którym 50% i 20% pts odpowiednio stosowało terapię 3-lekową). Uwzględniając powyższe, nie można było przeprowadzić porównania bezpośredniego, ani pośredniego ocenianej terapii z interwencją alternatywną, analiza efektywności klinicznej została oparta o zestawienie wyników z dostępnych badań dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatora.

W wyniku wyszukiwania dla ocenianego schematu terapeutycznego zidentyfikowano:

- 2 badania obserwacyjne (*Bergot 2014, Sitbon 2014*) przeprowadzone w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z PAH;
- 1 badanie RCT (*EPITOME-1*) oraz 3 badania obserwacyjne (*Conficoni 2012, Ogawa 2012, Bergot 2014*) przeprowadzone w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH.

W celu odnalezienia dowodów naukowych dla komparatora tj. epoprostenolu stosowanego dożylnie w skojarzeniu z sildenafilem (EPO+SIL) skorzystano z przeprowadzonego szerzej wyszukiwania dla EPO (w którym jako interwencję przyjęto EPO+SIL, natomiast w przypadku drugiego komparatora: treprostinilu stosowanego dożylnie lub podskórnie w terapii skojarzonej z sildenafilem (TRE+SIL) należało przeprowadzić oddzielne dla tej terapii wyszukiwanie systematyczne. Kryteria włączenia/wykluczenia badań z przeglądu dla komparatorów są zbieżne z kryteriami przedstawionymi powyżej dla ocenianej interwencji pod względem populacji, wyników zdrowotnych, typu badań oraz statusu publikacji. Interwencją w wyszukiwaniu dla komparatora był treprostinil s.c. lub i.v. stosowany w monoterapii lub terapii skojarzonej z sildenafilem i podawany w dawce zgodnej z ChPL Remodulin®. Natomiast komparator nie został sprecyzowany.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego EPO+SIL w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych.

Natomiast w przypadku populacji pacjentów wcześniej leczonych w wyniku wyszukiwania dla komparatorów EPO+SIL i TRE+SIL do niniejszej analizy efektywności klinicznej włączono:

- 1 badanie RCT (*PACES-1*) z podwójnym zaślepieniem, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego EPO+SIL z EPO+PL w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH;
- 1 *open-label extension* do badania PACES, w którym oceniono leczenie EPO+SIL stosowane w 3-letnim okresie obserwacji (*PACES-2*);
- 1 badanie obserwacyjne (*Sriprasart 2013*) oceniające efektywność treprostinilu podawanego w skojarzeniu z ERA lub/i PDE-5i u wcześniej leczonych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Z uwagi na charakter populacji, oraz na związaną z tym trudność przeprowadzenia badań na tak sprecyzowanej populacji dodatkowo autorzy niniejszej analizy postanowili przedstawić także dowody odnoszące się do nieco szerszej populacji, na podstawie badań, w których stosowano treprostinil+BSC (gdzie BSC stanowiła terapia konwencjonalna obejmująca doustne leki rozszerzające naczynia (a więc i SIL), doustne leki przeciwzakrzepowe, leki moczopędne i/lub digoksynę) lub w terapii skojarzonej z SIL (nawet jeśli odsetek pacjentów stosujących



*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

terapię skojarzoną TRE+SIL był niewielki). Odnaleziono zatem jedno, pierwotne, wieloośrodkowe badanie z randomizacją (RCT) oraz podwójnym zaślepieniem, w którym porównywano efekty leczenia treprostynilem (TRE) podawanym w ciągłym wlewie podskórnym (s.c.) + konwencjonalna terapia (BSC) z placebo (PL) +BSC w populacji pacjentów z PAH: *Simonneau 2002*. Dodatkowo odnaleziono 2 badania retrospektywne obejmujące pacjentów włączonych do próby klinicznej *Simonneau 2002: Oudiz 2004 i Barst 2006*.

## 4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EPO+PDE-5I+ERA U NIELECZONYCH WCZEŚNIEJ DOROSŁYCH Z PAH W FC IV WG WHO/NYHA

### 4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 prace, w których oceniano efekty leczenia skojarzonego EPO+PDE-5i+ERA w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym w FC IV wg WHO: *Bergot 2014* [14] oraz *Sitbon 2014* [13].

Praca *Bergot 2014* jest prospektywnym badaniem obserwacyjnym oceniającym wszystkie przypadki nowo zdiagnozowanych ( $\leq 1$  rok) pacjentów z ciężkim, idiopatycznym, dziedzicznym lub związanym ze stosowaniem leków anorektycznych nadciśnieniem tętniczym płucnym włączonych do francuskiego rejestru nadciśnienia tętniczego pomiędzy 2006 a 2010 rokiem, leczonych epoprostenolem. W badaniu *Bergot 2014* analizowana jest również grupa pacjentów wcześniej leczonych, która została uwzględniona i opisana w Rozdziale 5.

Praca *Sitbon 2014* jest badaniem retrospektywnym, w którym analizowano dane pochodzące z francuskiego rejestru, obejmujące nowo zdiagnozowanych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym z ciężkimi objawami, którzy rozpoczęli przyjmowanie terapii skojarzonej obejmującej epoprostenol, bosentan oraz sildenafil.

Charakterystyka prac została przedstawiona w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Charakterystyka prac włączonych do analizy (*Bergot 2014*, *Sitbon 2014*)**

Badanie	<i>Bergot 2014</i>	<i>Sitbon 2014</i>	
Ocena w skali NOS*/NICE^	9/9	6/8	
Liczba ośrodków	26 ośrodków we Francji	Wieloośrodkowe	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie obserwacyjne (rejestr wieloośrodkowy), z grupą kontrolną, podtyp IIIB	Retrospektywne badanie obserwacyjne (rejestr), bez grupy kontrolnej, podtyp IVC
	Opis randomizacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>W badaniu <i>Bergot 2014</i> oceniano następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie;</li> <li>• zgony;</li> <li>• transplantacje;</li> <li>• ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA;</li> <li>• 6MWT;</li> <li>• parametry hemodynamiczne.</li> </ul> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy nie został zdefiniowany</p>	<p>W badaniu <i>Sitbon 2014</i> oceniano następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie;</li> <li>• zgony;</li> <li>• transplantacje;</li> <li>• ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA;</li> <li>• 6MWT;</li> <li>• parametry hemodynamiczne;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	

Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Bergot 2014	Sitbon 2014
		Pierwszorządowy punkt końcowy nie został zdefiniowany
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności, za wyjątkiem analizy całkowitego przeżycia oraz zgonów i transplantacji.	Niezachowana w ocenie skuteczności, za wyjątkiem analizy całkowitego przeżycia oraz transplantacji.
Utrata pacjentów z badania	Żadnego pacjenta nie utracono z okresu obserwacji. W badaniu ogółem zmarło 22 pacjentów (28%).	Utracono 2 pacjentów, którzy zmarli przed rozpoczęciem terapii.
Źródła finansowania	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	Actelion Pharmaceuticals Ltd
Publikacje do badania/inne źródła	Bergot 2014	Sitbon 2014
Identyfikatory badania	bd	bd

\*Skala NOS została zastosowana w przypadku badania Bergot 2014

^Skala NICE została zastosowana w przypadku badania Sitbon 2014

## 4.2. Charakterystyka wyjściowa populacji

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia (Bergot 2014, Sitbon 2014)

Badanie	Bergot 2014	Sitbon 2014
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci (18 lat lub starsi) z idiopatycznym, dziedzicznym lub związanym ze stosowaniem leków anorektycznych tętnicznym nadciśnieniem płucnym otrzymujący epoprostenol podczas okresu <i>follow-up</i>;</li> <li>Diagnoza tętniczego nadciśnienia płucnego potwierdzona przez cewnikowanie prawego serca (RHC) ze wskazaniem średniego PAP <math>\geq 25</math> mm Hg i PAOP <math>\leq 15</math> mm Hg;</li> <li>Czas od diagnozy na podstawie cewnikowania prawego serca korespondował z włączeniem do rejestru.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci (18-65 lat) z idiopatycznym, dziedzicznym lub związanym ze stosowaniem leków anorektycznych tętnicznym nadciśnieniem płucnym;</li> <li>Chorzy w III/IV klasie NYHA;</li> <li>Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami hemodynamicznymi: CI <math>&lt; 2,0</math> litr/min/m<sup>2</sup> powierzchni ciała i/lub średnim RAP <math>&gt; 20</math> mm Hg i/lub PVR <math>\geq 1000</math> dyn/sek/cm<sup>-5</sup>;</li> <li>Brak wcześniejszego leczenia (ang. <i>naïve</i>)</li> </ul>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, którego obecność była stwierdzona na podstawie echokardiografii w okresie dłuższym niż w ciągu 1 roku przed włączeniem i w przypadku otrzymywania specyficznej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego przed włączeniem do badania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej, wrodzoną wadą serca, w przebiegu infekcji wirusem HIV lub nadciśnieniem wrotnym;</li> <li>Pacjenci z innym niż grupa 1 tętnicznym nadciśnieniem płucnym.</li> </ul>

Poniżej zestawiono charakterystyki prób pacjentów włączonych do pracy Bergot 2014 oraz Sitbon 2014. Należy podkreślić, iż w badaniu Bergot 2014 dane dotyczące charakterystyki wyjściowej populacji odnoszą się do populacji pacjentów nieleczonych, którzy otrzymywali terapię skojarzoną ogółem. Jednak w przypadku leczenia skojarzonego EPO podawany był w następujących schematach: EPO+ERA (16 pacjentów), EPO+PDE-5i (1 pacjent) oraz EPO+PDE-5i+ERA (9 pacjentów).

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

**Tabela 4. Wyjściowa charakterystyka prób (Bergot 2014, Sitbon 2014)**

Parametr	Bergot 2014	Sitbon 2014	
	Terapia skojarzona ogółem	ERA+SIL+BOS	
Liczebność populacji	26	19	
Kobiety, n (%)	18* (69,2)	17 (89)	
Wiek, średnia (SD; zakres) [lata]	39 (14)	39,4 (14,2; 18,1-63,1)	
Czas od objawów do włączenia, mediana (rozstęp międzykwartylowy Q1-Q3) [miesiące]	13 (9-17)^	Bd	
Czas od włączenia do rozpoczęcia leczenia epoprostenolem, mediana (rozstęp międzykwartylowy Q1-Q3) [miesiące]	0 (0-0)	Bd	
Etiologia PAH, n (%)	Idiopatyczne	9 (47,4)*	
	Dziedziczne	10 (52,6)*	
	Związane ze stosowaniem leków anorektycznych	0	
Klasyfikacja NYHA, n (%)	III	8 (42)	
	IV	11 (58)	
Dystans przebyty w ramach 6MWT, w metrach średnia (SD)	278 (170)**	215 (174)	
Parametry hemodynamiczne płuc, średnia (SD)	Ciśnienie w prawym przedsionku, RAP [mm Hg]	11,1 (5,2)^	12,2 (5,2)
	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mPAP [mm Hg]	64,7 (15,9)	67,7 (15,8)
	Ciśnienie zaklinowania we włosniczkach płucnych, PcWP [mm Hg]	7,8 (3,3)^	8,3 (3,4)
	Pojemność minutowa/rzut minutowy serca, CO [litr/min]	bd	2,83 (0,77)
	Wskaźnik sercowy, CI [litr/min/m <sup>2</sup> powierzchni ciała]	1,7 (0,3)	1,64 (0,34)
	Naczyniowy opór płucny PVR [dyna/sek/cm <sup>5</sup> ]	1540 (645)^	1807 (722)
	Średnie ciśnienie tętnicze krwi [mm Hg]	bd	91,7 (12,2)
	Częstość akcji serca [uderzenia/min]	bd	92,3 (10,7)
	Wysycenie tlenem krwi żyłnej, SvO <sub>2</sub> [%]	bd	50,1 (9,0)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Dla N=25

\*\*Dla N=24

### 4.3. Charakterystyka interwencji

W badaniu *Bergot 2014* wcześniej nieleczeni pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym przyjmowali EPO w skojarzeniu z innymi lekami (26 pacjentów) lub jako monoterapię (nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy). W przypadku leczenia skojarzonego EPO podawany był w następujących schematach: EPO+ERA (16 pacjentów), EPO+PDE-5i (1 pacjent) oraz EPO+PDE-5i+ERA (9 pacjentów).

Wszyscy pacjenci w badaniu *Sitbon 2014* otrzymywali epoprostenil w skojarzeniu z sildenafilem oraz bosentanem.

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach *Bergot 2014* oraz *Sitbon 2014*.

**Tabela 5. Charakterystyka interwencji we włączonych badaniach (*Bergot 2014*, *Sitbon 2014*)**

Badanie	Interwencja	Schemat dawkowania	Forma podania leku	Czas trwania badania
<i>Bergot 2014</i>	EPO+PDE-Si+ERA (35%)	Epoprostenol	Infuzja dożylna	Mediana czasu trwania okresu <i>follow-up</i> : 24 miesiące [odstęp międzykwartylowy Q1-Q3: 12-37 miesięcy]
		PDE-Si	Doustnie	
		ERA	Doustnie	
<i>Sitbon 2014</i>	EPO+PDE-Si+ERA (100%)	<p>Epoprostenol: terapia (1 ng/kg/min) była inicjowana podczas hospitalizacji pacjentów, dawka była zwiększana co 12 h. Podczas 5 dnia badania, gdy dawka 10 ng/kg/min została osiągnięta, pacjent był wypisywany. Dawka była dalej miareczkowana o 1 ng/kg/min co 2 tygodnie do osiągnięcia dawki maksymalnej 16 ng/kg/min w zależności od tolerancji pacjenta.</p> <p>Średnia dawka epoprostenilu w 4 msc (SD): 15,9 (1,9) ng/kg/min</p> <p>Średnia dawka epoprostenilu podczas ostatej wizyty okresu <i>follow-up</i> (SD): 19,6 (6,0) ng/kg/min</p>	<p>Wlew w sposób ciągły za pomocą przenośnej pompy infuzyjnej. Żyłny dostęp do wlewu epoprostenolu uzyskano poprzez stałe wstawienie cewnika w żyłę podobojczykowej</p>	Średni czas okresu obserwacji: 41,2 miesiące (SD=13,3); mediana: 39,2 miesiące (zakres: 13,7-69,4).
		<p>Sildenafil: przyjmowany był 5 dnia badania, na koniec pierwszego okresu miareczkowania epoprostenolu. Dawka inicjująca i utrzymywana: 20 mg trzy razy dziennie</p> <p>Bosentan: terapia bosentanem w dawce 62,5 mg dwa razy dziennie była rozpoczynana równocześnie z terapią epoprostenolem. Po 4 tygodniach dawkę zwiększano do 125 mg dwa razy dziennie na pozostałą część badania. Badania czynnościowe wątroby były przeprowadzane co 2 tygodnie podczas pierwszych 2 miesięcy badania, a następnie co miesiąc. W przypadku podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych (&gt; 3 razy górnej granicy normy) przyjmowanie bosentanu było wstrzymane lub odpowiednio dostosowywano dawkę. 2 pacjentów zaprzestało przyjmowanie bosentanu z powodu podwyższenia enzymów wątrobowych (po 11,5 oraz 32 msc.). Pacjenci ci kontynuowali przyjmowanie EPO+SIL.</p>	<p>Doustnie w postaci tabletek</p> <p>Doustnie w postaci tabletek</p>	

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

#### **4.4. Skuteczność kliniczna**

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych.

Należy podkreślić, iż w badaniu *Bergot 2014* dane dotyczące analizy większości punktów końcowych oceny skuteczności odnoszą się do populacji pacjentów nieleczonych, którzy otrzymywali terapię skojarzoną ogółem (N=26 pacjentów). Natomiast ocenianą interwencję (EPO+PDE-5i+ERA) otrzymywało tylko 9 pacjentów.

**Tabela 6. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Bergot 2014, Sitbon 2014)**

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Badania</b>				
<b>Bergot 2014</b>				
<b>Analiza przeżycia</b>	Wskaźniki przeżycia dla kolejnych lat (1, 3) na podstawie krzywych Kaplan-Meiera. Pacjenci, którzy przeszli przeszczep płuc byli cenzorowani w dniu transplantacji. Dla pacjentów, którzy przeżyli data <i>cut-off</i> (31 lipiec 2011) była datą gdzie następowało cenzorowanie.	Wskaźnik przeżycia (95% CI)	Wskaźniki przeżycia dla kolejnych lat (1,2,3) na podstawie krzywych Kaplan-Meiera. Ocena obejmowała czas od diagnozy do cewnikowania prawostronnego serca (<1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia) do daty <i>cut-off</i> (31 lipiec 2013). Pacjenci, którzy przeszli przeszczep płuc byli cenzorowani w dniu transplantacji.	Odsetki (95% CI)
<b>Zgony</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon w czasie pierwszych 3 miesięcy badania oraz w czasie okresu <i>follow-up</i> .	Liczba pacjentów n (%)	-	-
<b>Przeszczepy</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep płuc w czasie pierwszych 3 miesięcy badania oraz w czasie okresu <i>follow-up</i> .	Liczba pacjentów n (%)	Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep płuc w trakcie trwania leczenia.	Liczba pacjentów n (%)
<b>Sitbon 2014</b>				
<p>Czynnościowa klasyfikacja PH wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego uwzględniająca zaawansowanie objawów i aktywność fizyczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>klasa I – bez ograniczenia aktywności fizycznej; zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernego uczucia duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego;</li> <li>klasa II – niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej, bez dolegliwości spoczynku, natomiast zwykła aktywność fizyczna wywołuje (nieproporcjonalne) uczucie duszności lub zmęczenia, bóle w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy;</li> <li>klasa III – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej; bez dolegliwości w spoczynku, natomiast rzadsza niż</li> </ul>				
<b>Stan sprawności wg klasyfikacji NYHA</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których stan sprawności wg klasyfikacji NYHA był: klasa I – bez ograniczenia aktywności fizycznej; zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernego uczucia duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego; klasa II – niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej, bez dolegliwości spoczynku, natomiast zwykła aktywność fizyczna wywołuje (nieproporcjonalne) uczucie duszności lub zmęczenia, bóle w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy; klasa III – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej; bez dolegliwości w spoczynku, natomiast rzadsza niż	Liczba pacjentów n (%)	Liczba i odsetek pacjentów, u których stan sprawności wg klasyfikacji NYHA był: klasa I – bez ograniczenia aktywności fizycznej; zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernego uczucia duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego; klasa II – niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej, bez dolegliwości spoczynku, natomiast zwykła aktywność fizyczna wywołuje (nieproporcjonalne) uczucie duszności lub zmęczenia, bóle w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy; klasa III – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej; bez dolegliwości w spoczynku, natomiast rzadsza niż	Liczba pacjentów n (%)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Badania</b>	<b>Bergot 2014</b>	<b>Sitbon 2014</b>		
	<p>fizyczna wywołuje (nieproporcjonalne) uczucie duszności lub zmęczenia, ból w klatce piersiowej lub stan przedmldeniowy;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>klasa III – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej; bez dolegliwości w spoczynku, natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje uczucie duszności, zmęczenia, ból w klatce piersiowej lub stan przedmldeniowy;</li> <li>klasa IV – niemożność wykonywania jakiegokolwiek objawy niewydolności prawej komory serca, duszność i/lub uczucie zmęczenia w spoczynku, po podjęciu jakiegokolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu wzrasta.</li> </ul> <p>Wzrost klasy (od I do IV) odwrotnie proporcjonalny do stanu sprawności chorego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>klasa IV – niemożność wykonywania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia dyskomfortu; objawy niewydolności prawej komory serca, duszność i/lub uczucie zmęczenia w spoczynku, po podjęciu jakiegokolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu wzrasta.</li> </ul> <p>Wzrost klasy (od I do IV) odwrotnie proporcjonalny do stanu sprawności chorego.</p>	<p>przedjęta aktywność fizyczna powoduje uczucie duszności, zmęczenia, ból w klatce piersiowej lub stan przedmldeniowy;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>klasa IV – niemożność wykonywania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia dyskomfortu; objawy niewydolności prawej komory serca, duszność i/lub uczucie zmęczenia w spoczynku, po podjęciu jakiegokolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu wzrasta.</li> </ul> <p>Wzrost klasy (od I do IV) odwrotnie proporcjonalny do stanu sprawności chorego.</p> <p>W badaniu <i>Sitbon 2014</i> ocena końcowa, uwzględniająca cewnikowanie prawego serca, była przeprowadzana po 32,3 miesiącach (SD=19,4; zakres: 8,5-73,3).</p>		
<b>6MWT</b>	<p>6MWT polega na zmierzeniu dystansu, który chory jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut. Im dłuższy dystans pokonany przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie. Ocena po 3 miesiącach.</p> <p>Parametry hemodynamiczne oceniano po 4 miesiącach.</p>	<p>6MWT polega na zmierzeniu dystansu, który chory jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut. Im dłuższy dystans pokonany przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie. Średnia wartość końcowa (SD)</p>		
<b>Średnia wartość końcowa (SD)</b>	Średnia zmiana (SD)	Średnia zmiana (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)



Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Badania</b>				
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mPAP [mm Hg]			<b>Bergot 2014</b>	<b>Sitbon 2014</b>
Wskaźnik sercowy, CI [litr/min/m <sup>2</sup> ]				
Nacyniowy opór płucny, PVR [dyna/sek/cm <sup>5</sup> ]				
Średnie ciśnienie tętnicze krwi [mm Hg]*				
Częstość akcji serca [uderzenia/min]*				
Wysycenie tlenem krwi żyłnej, SvO2 [%]*				

miesiącu oraz podczas ostatniej wizyty okresu *follow-up*.  
W badaniu *Sitbon 2014* ocena końcowa, uwzględniająca cewnikowanie prawego serca, była przeprowadzana po 32,3 miesiącach (SD=19,4; zakres: 8,5-73,3).

\*Nie oceniano w badaniu *Bergot 20*

#### 4.4.1. Analiza przeżycia

W badaniach *Bergot 2014* oraz *Sitbon 2014* analizowano przeżycie pacjentów w okresie 3 lat, na podstawie krzywych Kaplana-Meiera.

W badaniu *Bergot 2014* wyniki przedstawiono jako odsetki pacjentów, którzy przeżyli 1 i 3 rok badania spośród pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną.

W badaniu *Sitbon 2014* wyniki przedstawiono jako odsetki pacjentów, którzy przeżyli 1, 2 i 3 rok badania spośród pacjentów narażonych na ciągłą ekspozycję EPO+PDE-5i+ERA.

Dane dla analizowanego punktu końcowego zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 7. Wskaźniki przeżycia (*Bergot 2014*, *Sitbon 2014*)**

Badania	Punkt końcowy	N	Wskaźnik przeżycia (95% CI)	GRADE
<i>Bergot 2014</i>	1-roczone	bd	92% (82; 100)	średnia
	3-letnie	bd	88% (75; 100)	
<i>Sitbon 2014</i>	Całkowite przeżycie	1-roczone	100% (bd)	średnia
		2-letnie	100% (bd)	
		3-letnie	100% (bd)	
<i>Sitbon 2014</i>	Przeżycie wolne od przeszczepu	1-roczone	94% (bd)	średnia
		2-letnie	94% (bd)	
		3-letnie	94% (bd)	

W pracy *Bergot 2014* wskaźniki przeżycia dla 1 i 3 lat wyniosły odpowiednio 92% oraz 88%.

W badaniu *Sitbon 2014* wszyscy pacjenci, którzy leczeni byli EPO+PDE-5i+ERA, przeżyli podczas średniego okresu *follow-up*, który wynosił 41,2 miesiące  $\pm 13,4$ .

Autorzy badania *Sitbon 2014* na podstawie krzywych przeżycia oszacowali wskaźniki dla 1, 2, i 3 lat leczenia, które wyniosły odpowiednio 100%, 100% i 100%.

W przypadku badania *Sitbon 2014* autorzy na podstawie krzywych przeżycia oszacowali również wskaźniki przeżycia wolne od przeszczepu dla 1, 2, 3 lat leczenia, które wyniosły odpowiednio 94%, 94% i 94%.

Warto zwrócić uwagę, że oszacowane 5-letnie przeżycie w populacji pacjentów z PAH w IV FC-WHO na podstawie danych z rejestru REVEAL jest bardzo niskie i wynosi 27,2% dla 94 pts wcześniej zdiagnozowanych oraz 43,8% dla 96 pts nowo zdiagnozowanych. Odczytując dane 3-letnie z krzywych Kaplana-Meiera można zauważyć niewiele wyższe odsetki wynoszące ok. 40% dla wcześniej zdiagnozowanych oraz ok. 50% dla nowo zdiagnozowanych [132]. Zatem można stwierdzić, że analizowana terapia trójlekowa istotnie wydłuża przeżycie pacjentów z PAH w zaawansowanym stadium choroby.

#### 4.4.2. Zgony

W badaniu *Bergot 2014* analizowano częstość występowania zgonów.

**Tabela 8. Zgony (Bergot 2014)**

Badania	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<b>Bergot 2014</b>	W czasie pierwszych 3 miesięcy	26	2 (7,7)*	wysoka
	W trakcie leczenia ogółem	26	4 (15,4)*	
<b>Sitbon 2014</b>	3 lata	19	0 (0)	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Bergot 2014* u 4 pacjentów odnotowano zgon, z czego 2 pacjentów zmarło w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia. Warto podkreślić, że w badaniu *Sitbon 2014* w 3-letnim okresie obserwacji nie zaobserwowano żadnego przypadku zgonu

#### 4.4.3. Przeszczepy płuc

W badaniach *Bergot 2014* oraz *Sitbon 2014* analizowano częstość przeprowadzania przeszczepów płuc.

**Tabela 9. Transplantacje płuc (Bergot 2014, Sitbon 2014)**

Badania	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<b>Bergot 2014</b>	W czasie pierwszych 3 miesięcy	26	1 (3,8)*	wysoka
	W trakcie leczenia ogółem	26	4 (15,4)*	
<b>Sitbon 2014</b>	W trakcie trwania leczenia	19	1 (5,3)*	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W próbie klinicznej *Bergot 2014* w czasie trwania badania 4 pacjentów przeszło transplantację płuc, z czego 1 pacjent w czasie pierwszych trzech miesięcy leczenia.

Natomiast autorzy publikacji *Sitbon 2014* podali informacje, z powodu braku poprawy podczas otrzymywania terapii skojarzonej w trzecim miesiącu leczenia u 20-letniej kobiety z idiopatycznym PAH oraz ciężkimi zaburzeniami klinicznymi i hemodynamicznymi na wejściu do badania przeprowadzono nagły, zakończony powodzeniem przeszczep płuco-serca (IV FC wg klasyfikacji NYHA, 0 m w 6MWT, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej: 103 mm Hg, wskaźnik sercowy: 1,40 litr/min/m<sup>2</sup>; naczyniowy opór płucny PVR: 3404 dyna/sek/cm<sup>-5</sup>).

#### 4.4.4. Ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA

Ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA jest istotnym klinicznie punktem końcowym w opisywanym problemie zdrowotnym. Wzrost klasy (od I do IV) jest odwrotnie proporcjonalny do stanu sprawności chorego i świadczy o nieskuteczności leczenia.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 10. Zmiana w klasie czynnościowej NYHA FC (Bergot 2014, Sitbon 2014)**

Badanie	Okres leczenia	N	NYHC FC, n (%)			
			I	II	III	IV
<b>Bergot 2014</b>	Wartość wyjściowa	23	-	0	11* (48)	12* (52)
	Zmiana po 3 miesiącach	23	8* (35)	13* (56)	2* (9)	0

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Badanie	Okres leczenia	N	NYHC FC, n (%)			
			I	II	III	IV
<b>GRADE</b>		średnia#				
<i>Sitbon 2014</i>	Wartość wyjściowa	18	0	0	8 (44,4)*	10 (55,6)*
	Po 4 miesiącach	18	1 (5,6)*	16 (88,9)*	1 (5,6)*	0
	Po okresie follow-up (32 msc)	18	4 (22,2)*	14 (77,8)*	0	0
<b>GRADE</b>		średnia#				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

#Analiza ITT niezachowana

W badaniu *Bergot 2014* u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną nastąpiła poprawa w zakresie klasy czynnościowej wg klasyfikacji NYHA (przeszli oni do klasy I i II FC). Tylko dwóch pacjentów pozostało w klasie III FC.

U 17 pacjentów w badaniu *Sitbon 2014* nastąpiła poprawa w zakresie klasy czynnościowej wg klasyfikacji NYHA podczas terapii EPO+BOS+SIL (przeszli oni do klasy I i II FC). Tylko jeden pacjent pozostał w klasie III FC.

#### 4.4.5. 6MWT

W 6MWT dłuższy dystans pokonany przez chorego w ciągu 6 minut świadczy o skuteczności leczenia.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. 6MWT [m] (*Bergot 2014, Sitbon 2014*)

Badania	Okres leczenia	N	Średnia (SD)	Wartość p	GRADE
<i>Bergot 2014</i>	Wartość wyjściowa	19	284 (152)	-	średnia#
	Zmiana po 3 miesiącach	19	+156 (123)	bd	
<i>Sitbon 2014</i>	Wartość wyjściowa	18	227 (171)	-	średnia#
	Wartość po 4 miesiącach	18	463 (94)	p<0,01*	
	Wartość na koniec okresu follow-up	18	514 (105)	p<0,01* p<0,01**	

\*Względem wartości wyjściowej

\*\*Względem wartości po 4 miesiącach

#Analiza ITT niezachowana

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż w przypadku oceny 6MWT u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną nastąpiło wydłużenie dystansu przebytego w czasie sześciominutowego marszu po 3 miesiącach względem wartości wyjściowej. Autorzy badania *Bergot 2014* nie przedstawili informacji na temat istotności statystycznej otrzymanego wyniku.

W badaniu *Sitbon 2014* u 18 chorych leczonych EPO+BOS+SIL odnotowano znamiennej statystycznie poprawę w zakresie wydłużenia dystansu przebytego w czasie sześciominutowego marszu zarówno po 4 miesiącach, jak i na koniec okresu follow-up (p<0,01). W zakresie punktu 6MWT znamiennej statystyczną poprawę odnotowano również przy porównaniu wartości z 4 miesiąca oraz na koniec okresu follow-up (p<0,01).

#### 4.4.6. Parametry hemodynamiczne oraz kliniczne

Szczegółowe dane dotyczące zmiany w zakresie parametrów hemodynamicznych oraz klinicznych przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Parametry hemodynamiczne oraz kliniczne (Bergot 2014, Sitbon 2014)

Punkt końcowy	Badania	Okres leczenia	N	Średnia (SD)	Wartość p	GRADE
Ciśnienie w prawym przedsionku [mm Hg]	Bergot 2014	Wartość wyjściowa	19	11,4 (5,0)	bd	średnia#
		Zmiana po 4 miesiącach	19	-4,0 (5,4)		
	Sitbon 2014	Wartość wyjściowa	18	11,9 (5,2)	-	średnia#
		Wartość po 4 miesiącach	18	4,9 (4,9)	p<0,01*	
		Wartość na koniec okresu follow-up	18	5,2 (3,5)	p<0,01*	
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej mPAP [mm Hg]	Bergot 2014	Wartość wyjściowa	22	62,5 (14)	bd	średnia#
		Zmiana po 4 miesiącach	22	-9,2 (13,9)		
	Sitbon 2014	Wartość wyjściowa	18	65,8 (13,7)	-	średnia#
		Wartość po 4 miesiącach	18	45,7 (14,0)	p<0,01*	
		Wartość na koniec okresu follow-up	18	44,4 (13,4)	p<0,01*	
Wskaźnik sercowy [litr/min/m <sup>2</sup> ]	Bergot 2014	Wartość wyjściowa	21	1,7 (0,3)	bd	średnia#
		Zmiana po 4 miesiącach	21	+1,5 (0,7)		
	Sitbon 2014	Wartość wyjściowa	18	1,66 (0,35)	-	średnia#
		Wartość po 4 miesiącach	18	3,49 (0,69)	p<0,01*	
		Wartość na koniec okresu follow-up	18	3,64 (0,65)	p<0,01*	
Naczyniowy opór płucny [dyna/sek/cm <sup>5</sup> ]	Bergot 2014	Wartość wyjściowa	19	1450 (554)	bd	średnia#
		Zmiana po 4 miesiącach	19	-822 (482)		
	Sitbon 2014	Wartość wyjściowa	18	1718 (627)	-	średnia#
		Wartość po 4 miesiącach	18	564 (260)	p<0,01*	

Punkt końcowy	Badania	Okres leczenia	N	Średnia (SD)	Wartość p	GRADE
		Wartość na koniec okresu <i>follow-up</i>	18	492 (209)	p<0,01*	
Średnie ciśnienie tętnicze krwi [mm Hg]	Sitbon 2014	Wartość wyjściowa	18	92,1 (12,5)	-	średnia#
		Wartość po 4 miesiącach	18	80,1 (11,7)	p<0,01*	
		Wartość na koniec okresu <i>follow-up</i>	18	84,9 (19,4)	NS*	
Częstość akcji serca [uderzeń/min]	Sitbon 2014	Wartość wyjściowa	18	92,3 (10,7)	-	średnia#
		Wartość po 4 miesiącach	18	83,9 (9,8)	p<0,01*	
		Wartość na koniec okresu <i>follow-up</i>	18	79,9 (13,4)	p<0,01*	
Wysycenie tlenem krwi żyłnej [%]	Sitbon 2014	Wartość wyjściowa	18	51,0 (8,5)	-	średnia#
		Wartość po 4 miesiącach	18	69,7 (5,2)	p<0,01*	
		Wartość na koniec okresu <i>follow-up</i>	18	72,2 (4,0)	p<0,01*	

\*Względem wartości wyjściowej

#Analiza ITT niezachowana

Na podstawie powyższych danych można wnioskować o skuteczności terapii skojarzonej w zakresie poprawy parametrów hemodynamicznych. Autorzy badania *Bergot 2014* nie przedstawili jednak informacji na temat istotności statystycznej otrzymanych wyników.

W przypadku badania *Sitbon 2014* u pacjentów odnotowano znamiennej statystycznie poprawę po 4 miesiącach leczenia EPO+BOS+SIL względem wartości wyjściowej w zakresie większości analizowanych parametrów hemodynamicznych: ciśnienia w prawym przedsionku (p<0,01), średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (p<0,01), wskaźnika sercowego (p<0,01), naczyniowego oporu płucnego (p<0,01), średniego ciśnienia tętniczego krwi (p<0,01), częstości akcji serca (p<0,01) oraz wysycenia tlenem krwi żyłnej (p<0,01). Również na zakończenie okresu *follow-up* w przypadku większości parametrów hemodynamicznych odnotowano znamiennej poprawę względem wartości wyjściowych (ciśnienie w prawym przedsionku [p<0,01], średnie ciśnienia w tętnicy płucnej [p<0,01], wskaźnik sercowy [p<0,01], naczyniowy opór płucny [p<0,01], częstość akcji serca [p<0,01] oraz wysycenie tlenem krwi żyłnej [p<0,01]).

#### 4.5. Bezpieczeństwo

Autorzy próby klinicznej *Sitbon 2004* podali, że w trakcie trwania badania najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych była typowa dla terapii związanej zastosowaniem epoprostenolu EPO (ból szczęki, ból głowy do opanowania, biegunka lub uderzenia gorąca). U 2 pacjentów odnotowano wystąpienie bezobjawowego podwyższenia enzymów wątrobowych (więcej niż 8 razy powyżej górnej granicy), które związane było z koniecznością rezygnacji z przyjmowania bosentanu (BOS) po 11,5 i 31,5 miesiącach przyjmowania trójlekowej terapii skojarzonej (EPO+PDE-5i+ERA). Warto dodać, że w badaniach klinicznych wykazano, że macytentan jest lekiem bezpiecznym dla wątroby u pacjentów z PAH (aktywność aminotransferaz wątrobowych >3 razy niż

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

wartość górnej granicy normy u 3,4% pacjentów leczonych MAC vs 4,5% pts w grupie PL). Nie stwierdzono u nich pogorszenia parametrów klinicznych oraz hemodynamicznych po 32 oraz 17,5 miesiącach okresu *follow-up*.

W badaniu *Bergot 2014* nie przedstawiono informacji na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

## 5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EPO+PDE-5I+ERA U LECZONYCH WCZEŚNIEJ DOROSŁYCH Z PAH Z FC IV WG WHO/NYHA

### 5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 4 prace, w których oceniano efekty leczenia skojarzonego EPO+PDE-5i+ERA w populacji leczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym w FC IV wg WHO: *Bergot 2014* [14], *Conficoni 2012* [15], *EPITOME-1* [16] oraz *Ogawa 2014* [17].

W przypadku próby klinicznej *Bergot 2014* szczegółową charakterystykę analizowanego badania przedstawiono w Rozdziale 4.

Praca *Conficoni 2012* jest badaniem dostępnym wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. W abstrakcie nie przedstawiono informacji odnośnie metodyki badania. Z uwagi na ocenę efektywności klinicznej terapii skojarzonej EPO+PDE-5i+ERA (oceniana interwencja) autorzy raportu postanowili przedstawić dane z odnalezionego abstraktu.

Próba kliniczna *EPITOME-1* (*Chin 2014*) jest wieloośrodkowym badaniem randomizowanym, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym nie zastosowano zaślepienia (*open-label*). W badaniu przeprowadzono eksploracyjną analizę danych. Ze względu na powyższe analiza statystyczna próby przedstawionej w tym badaniu ma charakter jedynie opisowy. Celem pracy *EPITOME-1* było porównanie bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki oraz skuteczności produktów leczniczych Velettri® (epoprostenol AM) i Flolan® (epoprostenol GM). Porównywane produkty lecznicze zawierają różne nieaktywne substancje pomocnicze. W niniejszej analizie przedstawiono dane dotyczące produktu leczniczego Velettri®, który w analizowanym badaniu podawany był również w skojarzeniu z innymi lekami.

Badanie *Ogawa 2014* jest retrospektywnym badaniem, w którym zbierano dane medyczne pochodzące od pacjentów z idiopatycznym oraz dziedzicznym nadciśnieniem płucnym leczonych w ośrodku w Japonii pomiędzy 1998 a 2012 rokiem. Celem badania była analiza długoterminowego przeżycia w populacji japońskiej z idiopatycznym/dziedzicznym tętniczym nadciśnieniem płucnym. Z powodu populacji azjatyckiej analizowanej w badaniu *Ogawa 2014* autorzy niniejszej analizy podjęli decyzję o zaraportowaniu jedynie danych dotyczących przeżycia.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badań *Conficoni 2012*, *EPITOME-1* oraz *Ogawa 2014*.

Tabela 13. Charakterystyka prac włączonych do analizy (*Conficoni 2012*, *EPITOME-1*, *Ogawa 2014*)

Badanie	<i>Conficoni 2012</i>	<i>EPITOME-1</i>	<i>Ogawa 2014</i>
Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration	bd	Zastosowana metodyka badania pozwala na redukcję lub uniknięcie błędu selekcji ( <i>selection bias</i> ) związanego z doбором chorych do porównywalnych grup oraz błędu związanego z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania ( <i>attrition bias</i> ), a także błędu wynikającego z wybiórczego raportowania wyników badania ( <i>reporting bias</i> ). Z powodu braku zaślepienia istnieje wysokie ryzyko błędów:	nd



Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Conficoni 2012	EPITOME-1	Ogawa 2014
		<i>performance bias oraz detection bias</i>	
Ocena w skali Jadad	nd	3/5	nd
Ocena w skali NICE	bd	nd	6/8
Liczba ośrodków	bd	7 ośrodków (USA)	Badanie jednoośrodkowe (ośrodek w Japonii)
Typ badania	Nieemożliwe do oceny z powodu braku danych w abstrakcie	Badanie prospektywne, randomizowane, otwarte ( <i>open-label</i> ), wieloośrodkowe, podtyp IIA	Retrospektywne badanie obserwacyjne (rejestr), podtyp IVC
Metodyka Opis randomizacji	bd	Pacjentów poddano randomizacji za pomocą WebEZ™ (baza internetowa firmy Almac) przypisująca każdemu choremu odpowiedni numer, a następnie przypisująca ich do grup w stosunku 2:1 (Veletri® vs Flolan®)	Nie dotyczy
Zaślepienie	bd	Brak	Nie dotyczy
Hipoteza badawcza	bd	Eksploracyjna analiza danych (brak określonych wcześniej oczekiwań odnośnie natury relacji).	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>W badaniu <i>Conficoni 2012</i> oceniano następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zgony;</li> <li>▪ 6MWT;</li> <li>▪ parametry hemodynamiczne.</li> </ul>	<p>Pierwszorządowy punkt końcowy nie został zdefiniowany.</p> <p>W badaniu <i>EPITOME-1</i> oceniano następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zgony;</li> <li>▪ ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA;</li> <li>▪ 6MWT;</li> <li>▪ ocena SvO<sub>2</sub>;</li> <li>▪ stężenie metabolitów leku w osoczu;</li> <li>▪ ocena tętna;</li> <li>▪ ocena ogólnoustrojowego SBP;</li> <li>▪ ocena ogólnoustrojowego DBP;</li> <li>▪ ocena masy ciała;</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>W badaniu <i>EPITOME-1</i> nie zdefiniowano pierwszorządowego punktu końcowego.</p>	W niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie dane dotyczące przeżycia.
Analiza ITT	Niezachowana, za wyjątkiem zgonów.	Niezachowana w ocenie skuteczności), brak danych dla oceny bezpieczeństwa.	Niezachowana

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Badanie	<i>Conficoni 2012</i>	<i>EPITOME-1</i>	<i>Ogawa 2014</i>
Utrata pacjentów z badania	Nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania.	Łącznie utracono 3 chorych (10%) z powodu zgonu: 2 w trakcie 28 dni leczenia, 1 w 30 dniowym okresie obserwacyjnym, wszyscy utraceni chorzy przyjmowali <i>Veletri®</i>	7 pacjentów zmarło podczas trwania badania
Źródła finansowania	bd	<i>Actelion Pharmaceuticals</i>	Dla jednego z autorów badania ( <i>GlaxoSmithKline, Actelion Pharmaceuticals Japan</i> oraz <i>Nippon Shinyaku</i> )
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Conficoni 2012</i>	<i>Chin 2014</i>	<i>Ogawa 2014</i>
Identyfikatory badania	bd	NCT01105091	bd

## 5.2. Charakterystyka wyjściowa populacji

W przypadku próby klinicznej *Bergot 2014* kryteria włączenia i wykluczenia analizowanego badania przedstawiono w Rozdziale 4.

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do badań *EPITOME-1, Conficoni 2012* oraz *Ogawa 2014* przedstawiono poniżej.

**Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia (*EPITOME-1, Conficoni 2012, Ogawa 2014*)**

Badanie	<i>EPITOME-1</i>	<i>Conficoni 2012</i>	<i>Ogawa 2014</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci (18-65 lat);</li> <li>Chorzy grupy I PAH wg WHO czyli: IPAH, HPAH, CTD-PAH, DT-PAH;</li> <li>Chorzy w III/IV klasie NYHA;</li> <li>Brak wcześniejszego leczenia analogami prostacyklin podawanymi dożylnie;</li> <li>Chorzy wymagający leczenia prostanoidami podawanymi dożylnie;</li> <li>Dozwolone przyjmowanie: bosentanu, ambrisentanu, sildenafilu lub tadalafilu pod warunkiem, że nie wystąpiły zmiany w stosowanych lekach w ostatnich 90 dniach oraz, że nie nastąpiła zmiana w ich dawkowaniu w ostatnich 30 dniach;</li> <li>Wcześniejsze stosowanie prostacyklin drogą inhalacyjną było dozwolone pod warunkiem zakończenia terapii tydzień przed fazą przesiewową badania;</li> <li>Od kobiet w wieku rozrodczym wymagano stosowania skutecznych metod antykoncepcji. Do badania dopuszczono 7 osób, mimo braku spełnienia przez nich kryteriów włączenia (2 chorych powyżej 65 lat oraz 5 chorych, którzy kontynuowali</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy w III/IV klasie czynnościowej wg WHO;</li> <li>Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym płucnym (PAH) i nadciśnieniem płucnym zakrzepowo-zatorowym (CTEPH);</li> <li>Brak wcześniejszego leczenia lub wcześniejsze leczenie terapią skojarzoną PDE-5i+ERA. Pacjenci wcześniej nieleczeni nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci (18-65 lat);</li> <li>Chorzy grupy I PAH wg WHO czyli: IPAH, HPAH, CTD-PAH, DT-PAH.</li> </ul>

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Badanie	EPITOME-1	Conficoni 2012	Ogawa 2014
	przyjmowanie prostacyklin drogą inhalacyjną do czasu wizyty przesiewowej).		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroba żylna-okluzyjna płuc;</li> <li>• Udar naczyniowy mózgu w okresie ostatnich 6 mies. od wizyty przesiewowej;</li> <li>• Przebyty zawał mięśnia sercowego;</li> <li>• Przebyta choroba lewej części serca;</li> <li>• Frakcja wyrzutowa lewej komory &lt;40%;</li> <li>• Kardiomiopatia restrykcyjna/ograniczająca;</li> <li>• Tętno &gt;120 uderzeń/min.;</li> <li>• Zagrożające życiu zaburzenia rytmu serca;</li> <li>• Niestabilna dławica piersiowa;</li> <li>• Przewlekłe krwawienia;</li> <li>• Cięża;</li> <li>• Kamienie piersią;</li> <li>• Nadwrażliwość na epoprostenol lub substancje pomocnicze;</li> <li>• Przewidywana długość życia &lt;12 mies.(z przyczyn innych niż PAH);</li> <li>• Chorzy wymagający przyjęcia leków inotropowych</li> </ul>	bd	bd

Do badania *Ogawa 2014* włączono dane pochodzące od 56 pacjentów. 7 pacjentów zmarło podczas trwania badania (1 pacjent zmarł z powodu krwawienia pęcherzykowego, 6 pacjentów z powodu niewydolności serca). Poza wymienionymi pacjentami, którzy zmarli dodatkowo dane od dwóch innych pacjentów były cenzorowane (1 pacjent przeszedł przeszczep płuc, drugi zmarł w wypadku samochodowym pomimo dobrze kontrolowanego nadciśnienia płucnego). W niniejszej analizie charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *Ogawa 2014* została przedstawiona dla 49 pacjentów, którzy przeżyli.

Należy podkreślić, iż w badaniu *Bergot 2014* dane dotyczące charakterystyki wyjściowej populacji odnoszą się do populacji pacjentów wcześniej leczonych ogółem (N=35). Pacjenci w tej grupie otrzymywali następujące leczenie: 14 pacjentów (40%) otrzymywało monoterapię ERA lub PDE-5i, 19 pacjentów (54%) otrzymywało leczenie skojarzone ERA+PDE-5i, natomiast 2 pacjentów (6%) przyjmowało ocenianą interwencję: EPO+PDE-5i+ERA.

Poniżej zestawiono charakterystyki prób pacjentów włączonych do badań.

Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka prób (*Bergot 2014, Conficoni 2012, EPITOME-1, Ogawa 2014*)

Parametr	Bergot 2014	Conficoni 2012	EPITOME-1	Ogawa 2014
	Populacja wcześniej leczona ogółem	EPO+PDE-5i+ERA	EPO-Velettri®	Pacjenci, którzy przeżyli
Liczebność populacji	35	40	20	49
Kobiety, n (%)	19* (54,3)	27* (68)	14 (70)	35* (71)*
Wiek, średnia (SD; zakres) [lata]	54 (16)	42 (15)	37,5 (18; 70)#	33 (18)
Rasa, n (%)	Biała	bd	14 (70)	bd

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Parametr	Bergot 2014	Conficoni 2012	EPITOME-1	Ogowa 2014	
	Populacja wcześniej leczona ogółem	EPO+PDE-5i+ERA	EPO-Velettri®	Pacjenci, którzy przeżyli	
Hiszpanie	bd	bd	6 (30)	bd	
Czarna	bd	bd	0 (0)	bd	
Czas od objawów do włączenia, mediana (rozstęp międzykwartyłowy Q1-Q3) [miesiące]	10 (5; 34) <sup>^</sup>	bd	bd	bd	
Czas od włączenia do rozpoczęcia leczenia epoprostenolem, mediana (rozstęp międzykwartyłowy Q1-Q3) [miesiące]	7 (4; 16)	bd	bd	bd	
Czas od diagnozy, mediana (zakres) [lata]	bd	bd	1,6 (0,0; 14,8)	bd	
Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)	-	37 (92)*	-	-	
Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)	-	3 (8)*	-	-	
Etiologia PAH, n (%)	Idiopatyczne (IPAH)	-	14 (70)	-	
	Dziedziczne (HPAH)	-	1 (5)	-	
	Związane z chorobami tkanki łącznej (PAH-CTD)	-	4 (20)	-	
	Związane z przyjmowanymi lekami lub zatruciem toksynami (PAH-DT)	-	1 (5)	-	
Klasa czynnościowa wg WHO, n (%)	I	bd	bd	0	
	II	bd	bd	2 (4)*	
	III	bd	bd	34 (69)*	
	IV	bd	bd	13 (27)*	
Klasyfikacja NYHA, n (%)	II	4* (12) <sup>^^</sup>	bd	bd	
	III	18* (55) <sup>^^</sup>	bd	bd	
	IV	11* (33) <sup>^^</sup>	bd	bd	
Dystans przebyty w ramach 6MWT, w metrach średnia (SD)	257 (197)**	bd	bd	257 (166)	
Leczenie warfaryną, n (%)	-	-	-	11 (22)	
Tlenoterapia, n (%)	-	-	-	46 (94)	
Leczenie PAH, n (%)	Brak terapii	-	6 (30)	-	
	Doustne prostacykliny	-	-	9 (18)	
	Dożylna prostacyklina	-	-	-	37 (76)
	PDE-5i	-	-	-	28 (57)
	ERA	-	-	-	34 (69)
	Doustna monoterapia	14 (40)	-	4 (20)	-
	Monoterapia	-	-	-	10 (20)

Parametr	Bergot 2014	Conficoni 2012	EPITOME-1	Ogawa 2014	
	Populacja wcześniej leczona ogółem	EPO+PDE-5i+ERA	EPO-Veletri®	Pacjenci, którzy przeżyli	
Doustna terapia skojarzona	19 (54)	-	10 (50)	-	
Terapia skojarzona ogółem	-	-	-	38 (78)	
Podwójna terapia skojarzona	-	-	-	16 (33)	
EPO+PDE-5i+ERA	2 (6)	-	-	22 (45)	
Dawka epoprostenolu (ng/kg/min)	-	-	-	79,6 (43,2)	
Parametry hemodynamiczne płuc, średnia (SD)	Ciśnienie w prawym przedsionku, RAP [mm Hg]	11,1 (4,5)\$	bd	bd	8 (4)
	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mPAP [mm Hg]	53,7 (9,5)&	bd	bd	61 (17)
	Ciśnienie zaklinowania we włosniczkach płucnych, PcWP [mm Hg]	9,7 (4,3)&	bd	bd	9 (3)
	Pojemność minutowa CO [litr/min]	bd	bd	bd	2,4 (0,9)
	Wskaźnik sercowy, CI [litr/min/m <sup>2</sup> powierzchni ciała]	2,0 (0,6)&	bd	bd	bd
	Naczyniowy opór płucny PVR [dyna/sek/cm <sup>-5</sup> ]	1035 (444)&	bd	bd	1391 (615)
	Częstość akcji serca [uderzenia/min]	bd	bd	bd	74 (16)
	Wysycenie tlenem krwi żyłnej SvO <sub>2</sub> [%]	-	-	62 (52; 78)#\$\$	66,1 (8,7)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Dla N=31

^^Dla N=33

\*\*Dla N=28

\$Dla N=27

&Dla N=30

#Mediana (zakres)

\$\$Dla N=12

### 5.3. Charakterystyka interwencji

W badaniu *Bergot 2014* leczeni wcześniej pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym otrzymywali następujące leczenie: 14 pacjentów (40%) otrzymywało monoterapię ERA lub PDE-5i, 19 pacjentów (54%) otrzymywało leczenie skojarzone ERA+PDE-5i, natomiast 2 pacjentów (6%) przyjmowało ocenianą interwencję: EPO+PDE-5i+ERA.

W badaniu *Ogawa 2014*, pacjenci (za wyjątkiem jednego pacjenta, który odpowiedział na leczenie blokerami kanałów wapniowych) otrzymywali analogi prostacyklin (52 pacjentów, 93%), ERA (38 pacjentów, 68%) oraz PDE-5i (29 pacjentów, 52%). Najczęściej podawane były dożyłne prostacykliny (43 pacjentów, 77%). W przypadku prostacyklin, za wyjątkiem jednego pacjenta, który otrzymywał treprostinil, wszyscy pacjenci otrzymywali epoprostenol. Terapię skojarzoną otrzymywało 42 pacjentów (75%). 13 pacjentów (23%) otrzymywało dodatkowo warfarynę, natomiast 53 pacjentów (95%) – tlenoterapię.

W badaniu *EPITOME-1* 10 pacjentów (50%) przyjmowało EPO w skojarzeniu z ERA+PDE-5i.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach *Bergot 2014*, *Conficoni 2013*, *EPITOME-1* oraz *Ogawa 2014*.

W badaniu *EPITOME-1* produkt leczniczy *Veletri®* porównywano z lekiem *Flolan®*. Produkt leczniczy *Flolan®* nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

**Tabela 16. Charakterystyka interwencji (*Bergot 2014*, *Conficoni 2012*, *EPITOME-1*, *Ogawa 2014*)**

Badanie	Interwencja	Schemat dawkowania	Forma podania leku	Czas trwania badania
<i>Bergot 2014</i>	EPO+PDE-5i+ERA (6%)	Epoprostenol	Infuzja dożylna	Mediana czasu trwania okresu follow-up: 24 miesiące [odstęp międzykwartyłowy Q1-Q3: 12-37 miesięcy]
		PDE-5i	Doustnie	
		ERA	Doustnie	
<i>EPITOME-1</i>	EPO+PDE-5i+ERA (50%)	Epoprostenol ( <i>Veletri®</i> )	Lek podawany chorym za pomocą tunelowego cewnika umieszczonego w żyłę centralnej lub obwodowo za pomocą centralnego cewnika. Początkowa dawka leku wynosiła 2 ng/kg/min., dawkę zwiększano zgodnie z zaleceniami lekarza. Lek podawano w szpitalu przez pierwsze 3 do 9 dni (mediana 4 dni), następnie chory kontynuował leczenie w domu do 28. dnia badania. Mediana (zakres) dawki stosowanego <i>Veletri®</i> w czasie wypisu ze szpitala wynosiła 4,0 ng/kg/min. (2,0-6,6 ng/kg/min.) oraz 9,2 ng/kg/min. (8,0-15,0 ng/kg/min., N=18) w 28. dniu badania (średnia 10,6, SD=2,5 ng/kg/min.).	Czas trwania leczenia: 28 dni, następnie 30 dni obserwacji dla profilu bezpieczeństwa
		PDE-5i	Doustnie	
		ERA	Doustnie	
<i>Conficoni 2014</i>	EPO+PDE-5i+ERA	Epoprostenol	Infuzja dożylna	Czas trwania badania: 6 miesięcy  Okres zbierania danych: listopad 1993 – wrzesień 2011
		PDE-5i	Doustnie	
		ERA	Doustnie	
<i>Ogawa 2014</i>		Epoprostenol	Infuzja dożylna	

*Velettri® (epaprostenal) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Badanie	Interwencja	Schemat dawkowania	Forma podania leku	Czas trwania badania
	Terapia skojarzona (75%)	PDE-5i	Doustnie	Czas trwania badania (analiza przeżycia): 15 lat Okres zbierania danych: październik 1998 – grudzień 2012
		ERA	Doustnie	

#### 5.4. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych.

W przypadku próby klinicznej *Bergot 2014* definicje dotyczące punktów końcowych skuteczności przedstawiono w Rozdziale 4.

**Tabela 17. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (EPITOME-1, Conficoni 2012, Ogawa 2014)**

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Badania</b>						
<b>EPITOME-1</b>						
Analiza przeżycia	-	-	-	-	Wskaźniki przeżycia dla kolejnych lat (1,2,3, 5, 10) na podstawie krzywych Kaplan-Meiera.	Odsetki (95% CI)
Zgony	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon.	Liczba pacjentów n (%)	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon.	Liczba pacjentów n (%)	-	-
Stan sprawności wg klasyfikacji NYHA	Wzrost klasy (od I do IV) odwrotnie proporcjonalny do stanu sprawności chorego. Ocena po 28 dniach.	Liczba pacjentów n (%)	-	-	nd	nd
6MWT	6MWT polega na zmierzeniu dystansu, który chory jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut. Im dłuższy dystans pokonany przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie. Ocena po 28 dniach.	Zmiana względem wartości wyjściowej (mediana, zakres)	6MWT polega na zmierzeniu dystansu, który chory jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut. Im dłuższy dystans pokonany przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie. Ocena po 6 miesiącach.	Średnia wartość końcowa (SD)	nd	nd
<b>Parametry hemodynamiczne i kliniczne</b>						
Ciśnienie w prawym przedsionku, RAP [mm Hg]**^	Parametry hemodynamiczne oceniano po 28 dniach.	Zmiana względem wartości wyjściowej (mediana, zakres)	Parametry hemodynamiczne oceniano po 6 miesiącach.	Średnia wartość końcowa (SD)	nd	nd
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mPAP [mm Hg]*						
Wskaźnik sercowy, CI [litr/min/m <sup>2</sup> ]*						
Naczyniowy opór płucny, PVR [dyna/sek/cm <sup>5</sup> ]*						



Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Badania</b>						
<b>EPITOME-1</b>						
<b>Badania</b>						
<b>Conficoni 2012</b>						
<b>Ogólnoustrojowe</b>						
skurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mm Hg]^A						
<b>Ogólnoustrojowe</b>						
rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mm Hg]^A						
Częstość akcji serca [uderzenia/min]^A						
Wysycenie tlenem krwi żyłnej, SvO2 [%] [%]^*						
Masa ciała^A						

\*Nie oceniano w badaniu EPITOME-1

^Nie oceniano w badaniu Conficoni 2012

### 5.4.1. Analiza przeżycia

W badaniu *Bergot 2014* wyniki przedstawiono jako odsetki pacjentów, którzy przeżyli 1, 2 i 3 rok badania. Natomiast w badaniu *Ogawa 2014* wyniki przedstawiono jako odsetki pacjentów, którzy przeżyli 1, 2, 3, 5 oraz 10 rok badania.

Dane dla analizowanego punktu końcowego zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 18. Wskaźniki przeżycia (*Bergot 2014*, *Ogawa 2014*)**

Badania	Punkt końcowy	N	Wskaźnik przeżycia (95% CI)	GRADE	
<i>Bergot 2014</i>	1-roczone	24	76% (bd)	średnia	
	2-letnie	14	58% (bd)		
	3-letnie	3	53% (bd)		
<i>Ogawa 2014</i>	Całkowite przeżycie	1-letnie	54	98% (bd)	średnia
		2-letnie	50	96% (bd)	
		3-letnie	42	96% (bd)	
		5-letnie	34	96% (bd)	
		10-letnie	16	78% (bd)	

W pracy *Bergot 2014* wskaźniki przeżycia dla 1, 2 i 3 lat wyniosły odpowiednio 76%, 58% oraz 53%. W kolejnych latach liczba pacjentów znajdujących się w grupie ryzyka wynosiła odpowiednio 24, 14 i 3 pacjentów dla 1, 2, i 3 roku.

W badaniu *Ogawa 2014* wskaźniki przeżycia dla 1, 2, 3, 5 i 10 lat wyniosły odpowiednio 98%, 96%, 96%, 96% oraz 78%. W kolejnych latach liczba pacjentów znajdujących się w grupie ryzyka wynosiła odpowiednio 54, 50, 42, 34 i 16 pacjentów dla 1, 2, 3, 5 i 10 roku.

W badaniu *Ogawa 2014* średni czas przeżycia od diagnozy wynosił 14,9 lat (95% CI: 13,4-16,4; SD=0,8 lat).

W badaniu *Ogawa 2014* przedstawiono również dane dotyczące przeżycia dla populacji pacjentów będących w klasie III/IV FC wg WHO. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19. Wskaźniki przeżycia dla pacjentów w klasie III/IV FC wg WHO (*Ogawa 2014*)**

Badania	Punkt końcowy	N	Wskaźnik przeżycia (95% CI)*	GRADE	
<i>Ogawa 2014</i>	Całkowite przeżycie	1-letnie	bd	94% (bd)	średnia
		2-letnie	bd	88% (bd)	
		3-letnie	bd	88% (bd)	
		5-letnie	bd	88% (bd)	
		10-letnie	bd	37% (bd)	

\*Dane odczytane z wykresu za pomocą programu *WebPlotDigitizer*

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

W badaniu *Ogawa 2014* w przypadku populacji pacjentów będących w klasie III/IV FC wg WHO wskaźniki przeżycia dla 1, 2, 3, 5 i 10 lat wyniosły odpowiednio 94%, 88%, 88%, 88% oraz 37%.

#### 5.4.2. Zgony

W badaniach *Bergot 2014*, *Conficoni 2012* oraz *EPITOME-1* analizowano częstość występowania zgonów.

Częstość występowania zgonów przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20. Zgony (*Bergot 2014*, *Conficoni 2012*, *EPITOME-1*)**

Badania	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<i>Bergot 2014</i>	W czasie pierwszych 3 miesięcy	35	3 (8,6)*	wysoka
	W trakcie leczenia ogółem	35	14 (40)*	
<i>Conficoni 2012</i>	W trakcie leczenia (6 miesięcy)	40	2 (5)	wysoka
<i>EPITOME-1</i>	W trakcie leczenia	20	2 <sup>^^</sup> (10)*	wysoka
	W trakcie okresu obserwacji po zakończeniu leczenia <sup>^</sup>	18	1 <sup>**</sup> (5,6)*	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

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

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

<sup>^</sup>w trakcie okresu obserwacji po zakończeniu leczenia 4 chorych z grupy otrzymującej Flolan<sup>®</sup> rozpoczęło przyjmowanie Veletri<sup>®</sup>

W badaniu *Bergot 2014* u 14 pacjentów odnotowano zgon, z czego 3 pacjentów zmarło w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

W badaniu *Conficoni 2012* 2 pacjentów zmarło w trakcie trwania leczenia.

Natomiast w badaniu *EPITOME-1* w grupie pacjentów otrzymujących Veletri<sup>®</sup> odnotowano 3 zgony. Zgony te nie były związane ze stosowanym leczeniem, jednak oceniono, że 1 ze zgonów był związany z zamocowaniem cewnika do żyły centralnej.

#### 5.4.3. Transplantacje płuc

W badaniu *Bergot 2014* analizowano częstość przeprowadzania transplantacji płuc.

**Tabela 21. Transplantacje płuc (*Bergot 2014*)**

Badania	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<i>Bergot 2014</i>	W czasie pierwszych 3 miesięcy	35	1 (2,9)*	wysoka
	W trakcie leczenia ogółem	35	4 (11,4)*	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W próbie klinicznej *Bergot 2014* 4 pacjentów przeszło transplantację, z czego 1 pacjent w czasie pierwszych trzech miesięcy leczenia.

#### 5.4.4. Ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA

Ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA jest istotnym klinicznie punktem końcowym w opisywanym problemie zdrowotnym. Wzrost klasy (od I do IV) jest odwrotnie proporcjonalny do stanu sprawności chorego i świadczy o nieskuteczności leczenia.

Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 22. Zmiana w klasie czynnościowej NYHA FC (Bergot 2014, EPITOME-1)**

Badanie	Okres leczenia	N	NYHC FC, n (%)			
			I	II	III	IV
<b>Bergot 2014</b>	Wartość wyjściowa	25	-	3* (12)	14* (56)	8* (32)
	Ocena po 4 miesiącach	25	1* (4)	10* (40)	14* (56)	0
<b>EPITOME-1</b>	Wartość wyjściowa	18	0	0	15 (83)*	3 (17)*
	Ocena po 28 dniach	18	0	Przejdzie z III na II: 3 (17%)	Przejdzie z IV na III: 3 (17%)	-

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *EPITOME-1* poprawa stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA wystąpiła u ponad 33% chorych (6 pacjentów) przyjmujących *Veletri®*.

W badaniu *Bergot 2014* u pacjentów nastąpiła poprawa w zakresie klasy czynnościowej wg klasyfikacji NYHA. Autorzy publikacji podkreślają, iż uzyskane wyniki były istotne statystycznie ( $p=0,001$ ).

#### 5.4.5. 6MWT

W 6MWT dłuższy dystans pokonany przez chorego w ciągu 6 minut świadczy o skuteczności leczenia.

**Tabela 23. 6MWT [m] (Bergot 2014, Sitbon 2014, Conficoni 2012)**

Badania	Okres leczenia	N	Średnia (SD)	Wartość p#	GRADE
<b>Bergot 2014</b>	Wartość wyjściowa	19	298 (210)	0,03	średnia\$
	Zmiana po 4 miesiącach	19	+41 (75)		
<b>EPITOME-1</b>	Wartość wyjściowa	17	339 (45; 465)^	bd	średnia\$
	Zmiana po 28 dniach	17	+36 (-127; 210)*^		
<b>Conficoni 2012</b>	Wartość wyjściowa	38	361 (134)	<0,001	średnia\$
	Wartość końcowa po 6 miesiącach	38	465 (100)		

^Mediana (zakres)

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

\$Analiza ITT niezachowana

#Względem wartości wyjściowej

We wszystkich włączonych próbach klinicznych zaobserwowano poprawę parametru 6MWT.

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

W przypadku badań *Bergot 2014* oraz *Conficoni 2012* nastąpiło znaczne stystycznie wydłużenie dystansu przebytego w czasie sześciominutowego marszu odpowiednio po 4 ( $p=0,03$ ) oraz 6 ( $p<0,001$ ) miesiącach względem wartości wyjściowej

Autorzy badania *EPITOME-1* nie przedstawili informacji na temat istotności statystycznej uzyskanego wyniku.

#### 5.4.6. Parametry hemodynamiczne oraz kliniczne

Szczegółowe dane dotyczące zmiany w zakresie parametrów hemodynamicznych oraz klinicznych przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Parametry hemodynamiczne oraz kliniczne (*Bergot 2014, Conficoni 2012, EPITOME-1*)

Punkt końcowy	Badania	Okres leczenia	N	Średnia (SD)	Wartość p*	GRADE
Ciśnienie w prawym przedsionku [mm Hg]	<i>Bergot 2014</i>	Wartość wyjściowa	18	10,7 (3,9)	0,8	średnia#
		Zmiana po 4 miesiącach	18	-0,2 (4,0)		
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej [mm Hg]	<i>Bergot 2014</i>	Wartość wyjściowa	20	53,1 (7,4)	0,09	średnia#
		Zmiana po 4 miesiącach	20	-2,3 (6,0)		
	<i>Conficoni 2012</i>	Wartość wyjściowa	38	65 (17)	0,007	średnia#
		Wartość końcowa po 6 miesiącach	38	61 (14)		
Wskaźnik sercowy [litr/min/m <sup>2</sup> ]	<i>Bergot 2014</i>	Wartość wyjściowa	20	1,9 (0,7)	0,006	średnia#
		Zmiana po 4 miesiącach	20	0,5 (0,7)		
	<i>Conficoni 2012</i>	Wartość wyjściowa	38	2,2 (0,4)	<0,0001	średnia#
		Wartość końcowa po 6 miesiącach	38	3,0 (0,6)		
Naczyniowy opór płucny [dyna/sek/cm <sup>5</sup> ]	<i>Bergot 2014</i>	Wartość wyjściowa	20	1064 (422)	0,009	średnia#
		Zmiana po 4 miesiącach	20	-299 (461)		
	<i>Conficoni 2012</i> <sup>^^</sup>	Wartość wyjściowa	38	15,6 (5,7)	<0,0001	średnia#
		Wartość końcowa po 6 miesiącach	38	10,3 (3,4)		
Ogólnoustrojowe skurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mm Hg]	<i>EPITOME-1</i>	Wartość wyjściowa	18	107 (81; 138) <sup>^</sup>	bd	średnia#
		Zmiana po 28 dniach	18	5 (-20; 51) <sup>^</sup>		
		Wartość wyjściowa	18	62 (44; 98) <sup>^</sup>		

Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badania	Okres leczenia	N	Średnia (SD)	Wartość p*	GRADE
Ogólnoustrojowe rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mm Hg]	<i>EPITOME-1</i>	Zmiana po 28 dniach	18	4 (-36; 34) <sup>^</sup>		
Częstość akcji serca [uderzeń/min]	<i>EPITOME-1</i>	Wartość wyjściowa	18	83 (61; 104) <sup>^</sup>	bd	średnia#
		Zmiana po 28 dniach	18	11 (-20; 46) <sup>^</sup>		
Wysycenie tlenem krwi żyłnej [%]	<i>EPITOME-1</i>	Wartość wyjściowa	18	63 (55; 78) <sup>^</sup>	bd	średnia#
		Zmiana po 28 dniach	18	-2 (-25; 9) <sup>^</sup>		
	<i>Conficoni 2012</i>	Wartość wyjściowa	38	57 (8)	0,0009	średnia#
		Wartość końcowa po 6 miesiącach	38	63 (11)		
Masa ciała [kg]	<i>EPITOME-1</i>	Wartość wyjściowa	18	74 (54; 111) <sup>^</sup>	bd	średnia#
		Zmiana po 28 dniach	18	0,1 (-19; 2) <sup>^</sup>		

\*Względem wartości wyjściowej

<sup>^</sup>Mediana (zakres)

#Analiza ITT niezachowana

<sup>^^</sup>W badaniu *Conficoni 2012* naczyniowy opór płucny został wyrażony w jednostkach Wooda

W badaniu *Bergot 2014* odnotowano znamiennej statystycznie poprawę po 4 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych w przypadku następujących parametrów: wskaźnika sercowego ( $p=0,006$ ) oraz naczyniowego oporu płucnego ( $p=0,009$ ).

Natomiast w badaniu *Conficoni 2012* odnotowano znamiennej statystycznie poprawę po 6 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowych w przypadku następujących parametrów: średniego ciśnienia w tętnicy płucnej ( $p=0,007$ ), wskaźnika sercowego ( $p<0,0001$ ), naczyniowego oporu płucnego ( $p<0,0001$ ) oraz wysycenia tlenem krwi żyłnej ( $p=0,0009$ ).

Autorzy badania *EPITOME-1* nie przedstawili informacji na temat istotności statystycznej uzyskanych wyników dotyczących parametrów hemodynamicznych oraz klinicznych.

#### 5.4.7. Metabolity EPO w osoczu

W badaniu *EPITOME-1* analizowano zmiany stężenia metabolitów EPO w zależności od dawki leku. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Poziom metabolitów EPO w osoczu w zależności od dawki leku (*EPITOME-1*)

Punkt końcowy	Badania	Okres leczenia	N	Mediana (zakres)	GRADE
<b>6,15-diketo-13,14-dihydro-prostacyklina F1<math>\alpha</math></b>					
2 ng/kg/min.	<i>EPITOME-1</i>	28 dni	15	98 (12,5; 417)	średnia#
4 ng/kg/min.		28 dni	10	90,9 (29,3; 195)	

Punkt końcowy	Badania	Okres leczenia	N	Mediana (zakres)	GRADE
<b>6-keto-prostacyklina F1α</b>					
<b>2 ng/kg/min.</b>	<b>EPITOME-1</b>	28 dni	15	85,5 (12,5; 374,5)	średnia#
<b>4 ng/kg/min.</b>		28 dni	10	93,1 (29,8; 457,5)	

#Analiza ITT niezachowana

Autorzy badania *EPITOME-1* wskazują, że stężenie metabolitu 6,15-diketo-13,14-dihydro-prostacykliny F1α było wyższe w przypadku niższej dawki leku. Natomiast stężenie metabolitu 6-keto-prostacykliny F1α było wyższe w przypadku wyższej dawki leku.

## 5.5. Bezpieczeństwo

W badaniu *Bergot 2014* oraz *Conficoni 2012* nie przedstawiono informacji na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

### 5.5.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *EPITOME-1* analizowano częstość występowania ciężkich, nieprowadzących do zgonu zdarzeń niepożądanych w czasie 28 dni leczenia i 30 dni obserwacji po zakończeniu leczenia. W badaniu *EPITOME-1* liczbę chorych ze zdarzeniem oraz wielkość populacji ustalano na podstawie danych procentowych przedstawionych w badaniu sugerujących, iż ocena bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem).

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

**Tabela 26. Ciężkie zdarzenia niepożądane (*EPITOME-1*)**

Badanie	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>				
<b>EPITOME-1</b>	<b>W trakcie leczenia i w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia</b>	20	5 <sup>^</sup> (25)*	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Infekcje, gorączka, omdlenia (n=2), częstoskurcz nadkomorowy

W czasie trwania badania u 5 pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane.

### 5.5.2. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W badaniu *EPITOME-1* liczbę chorych ze zdarzeniem oraz wielkość populacji ustalano na podstawie danych procentowych przedstawionych w badaniu sugerujących, iż ocena bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem). W badaniu *EPITOME-1* analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 20% chorych w czasie 28 dni leczenia i 30 dni obserwacji po zakończeniu leczenia.

Dane dotyczące występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych umieszczono w tabeli poniżej.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

**Tabela 27. Poszczególne zdarzenia niepożądane (EPITOME-1)**

Badanie	Punkt końcowy	N	n (%)	GRADE
<b>Ból szczęki</b>				
<i>EPITOME-1</i>	O łagodnym nasileniu	20	14* (70)	wysoka
	O umiarkowanym nasileniu	20	0	
	O poważnym nasileniu	20	1* (5)	
<b>Nudności</b>				
<i>EPITOME-1</i>	O łagodnym nasileniu	20	8* (40)	wysoka
	O umiarkowanym nasileniu	20	2* (10)	
	O poważnym nasileniu	20	0	
<b>Ból głowy</b>				
<i>EPITOME-1</i>	O łagodnym nasileniu	20	12* (60)	wysoka
	O umiarkowanym nasileniu	20	0	
	O poważnym nasileniu	20	1* (5)	
<b>Biegunka</b>				
<i>EPITOME-1</i>	O łagodnym nasileniu	20	5* (25)	wysoka
	O umiarkowanym nasileniu	20	1* (5)	
	O poważnym nasileniu	20	0	
<b>Uderzenia gorąca</b>				
<i>EPITOME-1</i>	O łagodnym nasileniu	20	9* (45)	wysoka
	O umiarkowanym nasileniu	20	0	
	O poważnym nasileniu	20	0	
<b>Wymioty</b>				
<i>EPITOME-1</i>	O łagodnym nasileniu	20	2* (10)	wysoka
	O umiarkowanym nasileniu	20	1* (5)	
	O poważnym nasileniu	20	0	



*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Badanie	Punkt końcowy	N	n (%)	GRADE
<b>Bóle kończyn</b>				
<b>EPITOME-1</b>	<b>O łagodnym nasileniu</b>	20	3* (15)	wysoka
	<b>O umiarkowanym nasileniu</b>	20	0	
	<b>O poważnym nasileniu</b>	20	0	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, które odnotowano podczas badania *EPITOME-1*, należą: ból szczęki, ból głowy, nudności, uderzenia gorąca, wymioty oraz ból kończyn.

## 6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EPO+SIL U LECZONYCH WCZEŚNIEJ DOROSŁYCH Z PAH Z FC IV WG WHO

### 6.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe pierwotne badanie randomizowane PACES-1 z podwójnym zaślepieniem, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego EPO+SIL z EPO+PL w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH w FC I-IV wg WHO w 16-tygodniowym okresie obserwacji: *Simonneau 2008 [18]*. Dodatkowo w ramach wyszukiwania odnaleziono *open-label extension* do badania PACES-1, w którym oceniono leczenie EPO+SIL stosowane w 3-letnim okresie obserwacji: *PACES-2 (Simonneau 2014) [19]*.

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano natomiast adekwatnych badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego EPO+SIL w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych. Warto zauważyć, że w badaniu włączonym *Sitbon 2014* 1 pacjent stosował terapię dwulekową EPO+SIL.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania PACES w pierwotnej fazie i fazie *extension*.

Tabela 28. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	PACES-1	PACES-2 ( <i>extension</i> )
Ocena wg zaleceń <i>Cochrane Collaboration</i>	Zastosowana metodyka badania pozwala na uniknięcie błędu selekcji ( <i>selection bias</i> ) związanego z doбором chorych do porównywalnych grup, błędów przeprowadzenia ( <i>performance bias</i> ), błędów pomiaru ( <i>detection bias</i> ), błędów związanego z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania ( <i>attrition bias</i> ) oraz błędów wykazującego z wybiórczego raportowania wyników badania ( <i>reporting bias</i> ).	nd
Ocena w skali Jadad	5/5 pkt	nd
Ocena w skali NICE	nd	5/8
Liczba ośrodków	46 ośrodków w 11 krajach (USA: 26, Kanada: 6, Francja: 3, Holandia: 2, Hiszpania: 2, UK: 2, Belgia: 1, Czechy: 1, Dania: 1, Izrael: 1, Włochy: 1)	45 ośrodków w 10 krajach
Typ badania	Badanie prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ), w równoległą grupą kontrolną ( <i>podtyp IIA</i> )	Przedłużenie badania PACES
Metodyka Opis randomizacji	Randomizacja blokowa 1:1 z permutacją ze stratyfikacją w odniesieniu do wyjściowego dystansu w 6MWT (<325m lub ≥325m) oraz etiologii PAH (IPAH lub inna etiologia PAH) przy użyciu wygenerowanego komputerowo kodu pseudorandomizacyjnego. Naruszenie zatajonego kodu randomizacji następowało jedynie w nagłych przypadkach dla bezpieczeństwa pacjenta.	Nd
Zaślepienie	Tak, podwójne zaślepienie ( <i>double-blind</i> ). Pacjenci w grupie EPO+PL mieli maskowaną eskalację dawki w 4 i 8 tygodniu.	<i>Open-label extension</i>
Hipoteza badawcza	Opisowo, badanie typu <i>superiority</i> (celem wykazania przewagi interwencji badanej nad kontrolną)	nd

Badanie	PACES-1	PACES-2 (extension)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowy punkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wydolność wysiłkowa -6MWT;</li> </ul> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>parametry hemodynamiczne (SVR, SVRI, ocena tętna; mRAP, PAP, pojemność minutowa serca, PVR, PVRI, mSAP, PcWP, SvO<sub>2</sub>);</li> <li>pogorszenie stanu klinicznego;</li> <li>czas do wystąpienia pogorszenia klinicznego;</li> <li>zgony;</li> <li>przeszczepy płuc;</li> <li>hospitalizacje wskutek PAH;</li> <li>zmiana dawkowania EPO &gt;10% wskutek pogorszenia stanu;</li> <li>rozpoczęcie terapii BOS;</li> <li>HRQoL wg SF-36;</li> <li>ocena duszności w skali Borga;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AEs;</li> <li>ciężkie AEs;</li> <li>przerwanie badania</li> <li><i>adherence</i></li> </ul>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wydolność wysiłkowa -6MWT;</li> <li>ocena sprawności FC-WHO;</li> <li>analiza przeżycia;</li> <li>zmiana dawkowania EPO;</li> <li>przeszczepy płuc;</li> <li>zgony</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AEs;</li> <li>ciężkie AEs;</li> <li>przerwanie leczenia/badania ogółem i wskutek AEs</li> </ul>
Analiza ITT	<p>Zachowana ITT w ocenie skuteczności (pogorszenie kliniczne, zgony, przeszczepy, hospitalizacje, rozpoczęcie terapii BOS, zmiana dawkowania EPO) i bezpieczeństwa za wyjątkiem 2 pacjentów nie poddanych leczeniu po randomizacji w grupie PL.</p> <p>Nie zachowana w ocenie wydolności w 6MWT, parametrów hemodynamicznych.</p>	nd
Utrata pacjentów z badania	2 pacjentów nie otrzymało leczenia zaraz po randomizacji. Z badania utracono dodatkowo 7 chorych w grupie PL (5,3%) z powodu zgonu w okresie 16 tyg	W okresie do 1 roku odnotowano 24 zgony, w okresie do 2 lat – 48 zgonów, a w okresie do 3 lat zgon odnotowano u 64 pacjentów
Źródła finansowania	<i>Pfizer, Sandwich, UK</i>	<i>Pfizer Inc., New York</i>
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Simonneau 2008 [18]</i>	<i>Simonneau 2014 [19]</i>
Identyfikatory badania	<i>NCT00159861</i>	

W eksperymencie *Simonneau 2008* prowadzonym w okresie od 3 lipca 2003 roku do 27 stycznia 2006 roku było zaangażowanych 46 ośrodków znajdujących się w 11 krajach. Przed rozpoczęciem leczenia EPO+SIL w dniach 1-21 przeprowadzono skryning, po którym kwalifikujących się do badania dorosłych pacjentów zrandomizowano centralnie w stosunku 1:1 do dwóch grup: EPO podawany dożylnie (i.v.) + SIL oraz EPO i.v. + PL. Randomizację blokową z permutacją ze stratyfikacją w odniesieniu do wyjściowego dystansu w 6MWT (<325m lub ≥325m) oraz etiologii PAH (IPAH lub inna etiologia PAH) przeprowadzono przy użyciu wygenerowanego komputerowo kodu pseudorandomizacyjnego. Naruszenie zatajonego kodu randomizacji następowało jedynie w nagłych przypadkach dla bezpieczeństwa pacjenta. Podczas pierwszej wizyty wykonano pomiary wyjściowe, po czym kolejne na wizytach w 4, 8, 12 i 16 tygodniu. Pacjenci, którzy ukończyli 16-tygodniowe badanie oraz ci, którzy wymagali zmiany dawkowania EPO z powodu pogorszenia klinicznego (pacjenci leczeni przez co najmniej 4 tygodnie) kwalifikowali się do otwartej (open-label) fazy obserwacyjnej badania (*PACES-2 extension*), w której wszyscy w okresie co najmniej 3 lat otrzymywali w dodatku do EPO terapię sildenafilem (EPO+SIL).

## 6.2. Charakterystyka wyjściowa populacji

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badań PACES-1 i PACES-2 przedstawiono poniżej.

Tabela 29. Kryteria włączenia i wykluczenia

Badanie	PACES-1	PACES-2
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci w wieku od 18 lat (od 16 lat w USA);</li> <li>Chorzy ze zdiagnozowanym PAH (IPAH, HPAH, CTD-PAH, DT-PAH, co najmniej 5 lat po zabiegu na wrodzony przeciek systemowo-płuczny);</li> <li>Chorzy w I-IV FC-WHO;</li> <li>Wcześniej leczeni podawanymi dożylnie epoprostenolem trwające <math>\geq 3</math> miesiące ze stałą dawką trwającą co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją;</li> <li>Pisemna zgoda na udział w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli, którzy ukończyli pierwotne badanie PACES-1 (IPAH, HPAH, CTD-PAH, DT-PAH, CHD-PAH po zabiegu) oraz Ci, którzy wymagali zmiany dawkowania EPO z powodu pogorszenia klinicznego (czyli ukończyli 16-tygodniowe oceny i otrzymali co najmniej 4 tygodnie leczenia w PACES-1);</li> <li>Pisemna zgoda na udział w fazie <i>open-label extension</i></li> </ul>
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dystans w 6MWT &lt;100 m lub &gt;450 metrów;</li> <li>Inne choroby niż PAH wpływające na wynik 6MWT;</li> <li>PAH związane z innymi chorobami niewymienionymi w kryteriach włączenia;</li> <li>Zmiana dawkowania EPO w okresie 4 tygodni przed otrzymaniem leczenia w badaniu;</li> <li>Przyjmowanie BOS, azotanów lub leków będących źródłem tlenków azotu;</li> <li>Choroba sercowo-naczyniowa;</li> <li>Retinopatia lub przewlekła obturacyjna choroba płuc;</li> <li>Ciężkie zaburzenia czynności wątroby;</li> <li>Ciężka;</li> <li>Kamienie piersią</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wymienione w PACES-1 ( w szczególności stosowanie azotanów, NO donorów, inhibitorów proteazy, czy alfa-blokerów)</li> </ul>

Do próby PACES-1 kwalifikowali się dorośli chorzy z PAH (IPAH, HPAH, CTD-PAH, DT-PAH oraz pozabiegowi CHD-PAH) z dowolną klasą czynnościową FC-WHO (I-IV), którzy od co najmniej 3 miesięcy byli leczeni epoprostenolem (w stałej dawce przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją) i wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Pacjenci, którzy ukończyli to badanie oraz Ci którzy wymagali zmiany dawkowania EPO z powodu pogorszenia klinicznego, ale stosowali EPO przez co najmniej 4 tygodnie w PACES-1, kwalifikowali się do fazy extension – badanie PACES-2.

Poniżej zestawiono charakterystyki pacjentów włączonych do PACES-1 i PACES-2 (w grupach, w których ukończyli oni badanie PACES-1).

Tabela 30. Wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do PACES-1 i PACES-2

Parametr	PACES-1		PACES-2	
	EPO+SIL	EPO+PL	EPO+SIL	EPO+PL
Liczebność populacji	134	133	134	131
Kobiety, n (%)	110 (82)	103 (77)	110 (82)	102 (78)
Wiek, średnia (SD) [zakres] w latach	47,8 (12,9) [20-75]	47,5 (13,2) [18-75]	48 (13)	48 (13)
Rasa, n (%)	Biała			
	105 (78)	107 (80)	105 (78)	106 (81)

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Parametr	PACES-1		PACES-2	
	EPO+SIL	EPO+PL	EPO+SIL	EPO+PL
Azjaci	5 (4)	7 (5)	5 (4)	6 (5)
Czarna	10 (8)	7 (5)	10 (8)	7 (5)
Inna	14 (10)	12 (9)	14 (10)	12 (9)
Waga, średnia (SD) [zakres] w kg	73,0 (19,7) [38-127]	69,7 (16,2) [40-122]	bd	bd
Etiologia PAH, n (%)	Idiopatyczne (IPAH)	107 (79,9)	105 (78,9)	107 (80)
	Związane z chorobami tkanki łącznej (PAH-CTD)	22 (16,4)*#	23 (17,3)*#	27 (20)
	Inne PAH	5 (3,7)	5 (3,8)	-
Czas trwania PAH od pierwotnej diagnozy, średnia [zakres] w latach	IPAH	4,2 [0-36]	5,0 [0-37]	4,2 [0,3-25,8]
	CTD-PAH	3,0 [0-9]	4,2 [0-9]	3,7 [0,3-8,8]
Klasyfikacja NYHA, n (%)	I	1 (0,7)	2 (1,5)	1 (1)
	II	34 (25,4)	34 (25,6)	34 (25)
	III	88 (65,7)	87 (65,4)	89 (66)
	IV	10 (7,5)	6 (4,5)	10 (8)
	Brak danych	1 (0,7)	4 (3,0)	-
Dystans przebyty w ramach 6MWT, w metrach średnia (SD) [zakres]	348,9 (71,4) [136-450]	341,6 (77,3) [108-450]	350 (69)**	349 (73)**
Dawka EPO w ng/kg/min, mediana [zakres]	29,0 [4,0-181,0]	28,0 [3,0-179,0]	32,89 (22,11)^ [4-181]	31,98 (22,43)^ [3-179]
Czas trwania leczenia EPO w latach, średnia [zakres]	-	-	2,8 [0,2-10,5]	2,9 [0,3-11,7]
Parametry hemodynamiczne płuc, średnia (SD) [zakres]	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej mPAP [mm Hg]	52,2 (10,8) [27-81]	51,1 (12,7) [29-82]	bd
	Pojemność minutowa serca [litr/min]	4,5 (1,4)	5,0 (1,7)	bd
	Naczyniowy opór płucny PVR [dyna/sek/cm <sup>5</sup> ]	856,8 (362,9)	754,9 (367,7)	bd
Ocena duszności w skali Borga w pkt, mediana [zakres]^	3	3	3 [0-10]	3 [0-10]

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

#dotyczy jedynie pacjentów z SLE (toczeń rumieniowaty układowy) i twardziną układową;

^średnia (SD);

\*\*dotyczy oceny 119 pts w grupie EPO+PL i 131 pts w grupie EPO+SIL;

^^dotyczy oceny 115 pts w grupie EPO+PL i 123 pts w grupie EPO+SIL

Według powyższej charakterystyki w grupie EPO+SIL obydwu badań brali udział 134 pacjentów w średnim wieku 48 lat, z których 82% stanowiły kobiety w większości rasy białej. Populacja włączona do grupy EPO+SIL obejmowała 80% chorych z IPAH oraz około 20% pacjentów z CTD-PAH. Jednak większość z chorych miała FC-WHO III (66%), a w grupie IV FC-WHO było 8% pacjentów. Stosowana wcześniej dawka EPO w tej grupie wynosiła średnio 29 ng/kg/min w badaniu PACES-1 i 33 ng/kg/min na początku fazy extension (PACES-2).

### 6.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach *PACES-1* i *PACES-2*.

Tabela 31. Charakterystyka interwencji (*PACES-1*, *PACES-2*)

Badanie	Interwencja	Schemat dawkowania	Forma podania leku	Okres leczenia/obserwacji
<i>PACES-1</i>	<b>EPO+SIL</b>	<u>Epoprostenol</u> rozpoczęty przed randomizacją (3-181 ng/kg/min) z pierwotną maksymalizacją dawki (terapia rozpoczęta od dawki 2 ng/kg/min i zwiększana o 2 ng/kg/min co 15 minut aż do wystąpienia efektów niepożądanych)*. W badaniu w razie potrzeby (niewystarczająca odpowiedź) dawka mogła ulec zmianie na okres <14 dni o 10%.	EPO –dożylnie (i.v.) SIL doustnie	16 tyg.
	<b>EPO+PL</b>	<u>Sildenafil</u> podawany w dawkach: 20 mg 3 razy/d – pierwsze 4 tyg. titracja do 40 mg 3 razy/d – 4 tyg – 8 tyg.; titracja do 80 mg 3 razy/d - 8 tyg do 16 tyg.	Epoprostenol podawany j.w.. Placebo z podwójnie maskowaną eskalacją dawki w tygodniach 4. i 8.**	
<i>PACES-2</i>	<b>EPO+SIL</b>	Epoprostenol podawany jak w <i>PACES-1</i> , ale dawka mogła być zmieniana w ocenie badacza w dowolnym czasie w trakcie badania. Sildenafil podawany w dawkach: 20 mg 3 razy/d z titracją do 40 mg 3 razy/d, a następnie do 80 mg 3 razy/d zgodnie z tolerancją na lek; dawki podawane w odstępie co najmniej 6 h <sup>^</sup>	EPO i.v. SIL doustnie	3 lata (łącznie z 16 tyg. badania pierwotnego)

\*Pacjenci musieli otrzymywać EPO przed randomizacją przez co najmniej 3 miesiące w tym przez 4 tygodnie w zoptymalizowanej dawce stabilnej oraz musieli być stabilni podczas cewnikowania prawej części serca;

\*\*W przypadku nietolerancji na SIL/PL pacjent dozwolone było jednokrotne stopniowe zmniejszanie dawki i otrzymywanie leku w trakcie badania w zmniejszonej dawce;

<sup>^</sup>Możliwa redukcja dawki SIL do minimalnej dawki 20 mg 3 razy/d, jeśli dawka minimalna nie tolerowana pacjent przerywał leczenie i badanie i był monitorowany pod kątem bezpieczeństwa

W badaniu *PACES-1* epoprostenol był podawany przed rozpoczęciem badania w średnim okresie 2,75 lat w grupie otrzymującej leczenie skojarzone SIL oraz 2,91 lat w grupie placebo. W czasie trwania badania pacjenci mogli chwilowo 4-krotnie zmienić dawkę EPO w granicy do 10% dawki wyjściowej/podstawowej. W przypadku wystąpienia stwierdzonego pogorszenia klinicznego i koniecznej trwałej zmiany dawki EPO pacjent przerywał leczenie w badaniu.

Sildenafil w *PACES-1* podawany był w dawce 20 mg 3 razy/d przez pierwsze 4 tyg. Zgodnie z protokołem dawka SIL w 4 tyg. była stopniowo zwiększana do 40 mg 3 razy/d na kolejne 4 tyg., a w 8 tyg. do 80 mg 3 razy/d na okres ostatnich 8 tyg.

W czasie trwania badania *PACES-1* mediana dawki EPO była podobna w obu grupach terapeutycznych i wynosiła 29 ng/kg/min [4-181 ng/kg/min] w grupie EPO+SIL oraz 28 ng/kg/min [3-179 ng/kg/min] w grupie EPO+PL. Jedynie 1 pacjent w grupie EPO+PL nie zachował *adherence* w odniesieniu do EPO. Zmiany dawkowania EPO wymagało 11 pacjentów w grupie EPO+SIL (9 pts – chwilowa zmiana, u 2 pts z powodu pogorszenie klinicznego po 4 tygodniach leczenia) oraz 24 pacjentów w grupie EPO+PL (7 pts – chwilowa zmiana, u 3 pts z powodu pogorszenia klinicznego w okresie 4 tygodni, u 14 pts z powodu pogorszenia klinicznego po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia).

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

W badaniu PACES-2 większość pacjentów nie zmieniało dawkowania EPO, które było utrzymywane przez co najmniej 6 miesięcy.

W obu badaniach nie dozwolone było stosowanie azotanów lub donorów NO, inhibitorów proteazy czy alfa-blokerów. Dozwolono jednak na stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych (97% w PACES-2), naparstnicy, leków moczopędnych (85% w PACES-2), blokerów kanałów wapniowych u pacjentów z ostrą odpowiedzią, a także na stosowanie suplementacji tlenem (58% w badaniu PACES-2). Dodatkowo w badaniu PACES-2 38% otrzymywało systemowe leki przeciwnadciśnieniowe, a po zmianie protokołu badania, 27 pts otrzymywało BOS, 10-AMB i 1 pacjent sitaksentan.

Po wprowadzeniu poprawki do protokołu we wrześniu 2007 roku, pacjenci mogli otrzymywać ERA oraz inne analogi prostacyklin w badaniu PACES-2, jeśli w ocenie badacza taka terapia była konieczna.

#### **6.4. Skuteczność kliniczna**

Analiza skuteczności klinicznej na podstawie badania PACES-1 została przeprowadzona na podstawie oceny pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w 16 tygodniowym okresie leczenia i obserwacji. Natomiast wyniki parametrów skuteczności w długoterminowym *open-label extension* PACES-2 przedstawiono w 3-letnim okresie obserwacji.

Pomiarów w pierwotnej próbie dokonywano wyjściowo (wizyta 1) oraz w 4, 8, 12 i 16 tygodniu (kolejne wizyty), gdzie w przypadku brakujących danych dla 16-tygodniowego okresu obserwacji autorzy stosowali podejście LOCF (*last-observation carried forward*). Natomiast w fazie *extension* pomiary dokonywane były w 20, 24 tygodniu oraz później co 3 miesiące. Brakujące dane 6MWT i FC były wprowadzane stosując się do zasady z zastosowaniem najgorszych odpowiednich wartości zmierzonych.

Z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej z ocenianą interwencją (EPO+PDE-5i+ERA), wyniki które przedstawiono w niniejszym opracowaniu dotyczą jedynie wyników dla grupy EPO+SIL.

Analiza ITT w ocenie skuteczności dla oceny łącznej została zachowana w badaniu PACES-1 poza 2 pacjentami, którzy po randomizacji nie otrzymali docelowego leczenia EPO+PL. Dodatkowo autorzy oceniają parametry również w dwóch podgrupach pacjentów z wyjściowym wynikiem 6MWT < 325 metrów oraz ≥ 325 metrów. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi pacjenci w IV FC-WHO/NYHA mają wynik 6MWD < 165m. Choć populacja w podgrupach i tak jest nieco szersza autorzy niniejszego przeglądu do porównania wyników z ocenianą interwencją EPO+PDE-5i+ERA będą wykorzystywać dane dla jak najbardziej zbliżonej podgrupy – w tym przypadku pacjentów z wyjściowym 6MWT < 325 metrów.

Poniżej zestawiono oceniane w niniejszej analizie punkty końcowe dotyczące skuteczności.

Tabela 32. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (PACES-1, PACES-2)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Badanie</b>				
		<b>PACES-1</b>	<b>PACES-2</b>	
6MWT	Pierwszorządowy punkt końcowy: zmiana zdolności wysiłkowej mierzona przy użyciu 6MWT polega na zmierzeniu maksymalnego dystansu, który chory jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut. Im dłuższy dystans pokonany przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie; na wyjściu i w 16 tyg.	Średnia zmiana* (95% CI)	6MWT polega na zmierzeniu maksymalnego dystansu, który chory jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut. Im dłuższy dystans pokonany przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie; na wyjściu, w 1, 2 i 3 roku badania; liczby i odsetki pacjentów z odpowiednią poprawą lub pogorszeniem wyniku	n (%)
Analiza przeżycia	-	-	Wskaźniki przeżycia dla kolejnych lat (1,2,3) na podstawie krzywych Kaplana-Meiera. Ocena obejmowała czas od rozpoczęcia leczenia EPO+5iL do wystąpienia zgonu lub daty cut-off.	Odsetki (95% CI); HR (95% CI)
Zgony	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon w czasie do 16 tygodni	n (%)	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon w czasie do 3 lat	n (%)
Przeszczepy płuc	Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep płuc do 16 tygodnia	n (%)	Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep płuc do 3 lat	n (%)
Pogorszenie kliniczne	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie kliniczne definiowane jako wystąpienie zgonu, przeszczepu płuc, hospitalizacji wskutek PAH, rozpoczęcie terapii BOS lub zmiana dawkowania EPO o >10% dawki podstawowej); ocena w 16 tygodniu	n (%)	-	-
Ocena sprawności FC-WHO	-	-	Ocena sprawności FC według WHO przedstawiona jako liczby i odsetki pacjentów z poprawą lub pogorszeniem o 1 lub 2 FC-WHO lub z brakiem zmiany	n (%)
Ocena duszności w skali Borga	Ocena duszności przez pacjenta zaraz po wykonanym 6MWT w punktach na wyjściu i w 16 tyg. Mniejsza liczba punktów odpowiada lepszej ocenie – mniejszej duszności.	Mediana, opisowo	-	-



Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	Sposób przedstawienia wyników
<b>Badanie</b>			
<b>PACES-1</b>			
Średnie ciśnienie w prawym przedsionku, mRAP [mm Hg]	-		
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, PAP [mm Hg]	-		
Čzęstość akcji serca [uderzenia / min]	-		
Pojemność minutowa serca [litr/min]	Parametry hemodynamiczne mierzone przez cewnikowanie prawostronne serca na wyjściu i w 16 tygodniu; obliczona średnia zmiana w 16 tyg. względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana* (95% CI)	-
Średnie ogólnoustrojowe ciśnienie tętnicze, mSAP [mm Hg]			
Wskaźnik ogólnoustrojowego oporu naczyniowego, SVRI [dyna/s/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> ]			
Ogólnoustrojowy opór naczyniowy, SVR [dyna/s/cm <sup>5</sup> ]			
Wskaźnik naczyniowego oporu płucnego, PVRI [dyna/s/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> ]			
Naczyniowy opór płucny, PVR [dyna/s/cm <sup>5</sup> ]			
Wysycenie krwi żyłnej tlenem, SvO <sub>2</sub> [%]	-		

\*względem wartości wyjściowych;

### 6.4.1. 6MWT

Dystans pokonany w teście 6-minutowego marszu (6MWT) został oceniony w badaniu PACES-1 u 133 pacjentów w grupie EPO+SIL w 16 tygodniowym okresie obserwacji. Parametr oceniono również w dwóch podgrupach pacjentów z wyjściowym wynikiem 6MWT<325 metrów oraz ≥325 metrów. Dłuższy dystans pokonany przez chorego w ciągu 6 minut świadczy o lepszej skuteczności leczenia. Obliczona dodatnia wartość średniej zmiany dystansu w 6MWT względem wartości wyjściowych wskazuje na korzyść leczenia EPO+SIL.

**Tabela 33. Dystans przebyty w 6MWT; EPO+SIL (PACES-1)**

Badanie	N	Średnia (95% CI) na wyjściu [m]	Średnia zmiana <sup>^</sup> (95% CI) [m]	Okres obserwacji/leczenia	GRADE
<b>Wszyscy pacjenci łącznie w grupie EPO+SIL</b>					
<i>PACES-1</i>	133	350,5 (338,7; 362,4)	29,8 (18,5; 41,2)	16 tygodni	wysoka
<b>Pacjenci EPO+SIL z wyjściowym 6MWT&lt;325 m</b>					
<i>PACES-1</i>	41	264,4 (249,9; 279,0)	14,3 (-10,4; 39,0)	16 tygodni	wysoka
<b>Pacjenci EPO+SIL z wyjściowym 6MWT≥325 m</b>					
<i>PACES-1</i>	92	388,9 (381,8; 396,0)	37,1 (25,1; 49,1)	16 tygodni	wysoka

<sup>^</sup>Zmiana względem wartości wyjściowych

Analizując wyniki 6MWT, biorąc pod uwagę analizowaną populację pacjentów z PAH IV FC-WHO, powinniśmy się zwrócić uwagę na wyniki w podgrupie pacjentów z wyjściowym wynikiem 6MWT <325 metrów. Średnia zmiana dystansu w 6MWT względem wartości wyjściowej wynosi w tej podgrupie 14,3 (95% CI: -10,4; 39) metrów, zatem odnotowano poprawę zdolności wysiłkowej tych pacjentów w 16-tygodniowym okresie leczenia.

W badaniu *PACES-2* autorzy oceniają liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła **poprawa** o: ≥60 metrów, od >30 do 60 metrów, o od 0 do 30 metrów oraz  **pogorszenie** o: od >0 do 30 metrów, od >30 do 60 metrów, oraz >60 metrów w kolejnych latach: 1, 2, 3. Analiza również obejmuje dwie podgrupy pacjentów z wyjściowym wynikiem 6MWT <325 metrów (85 pts) i ≥325 metrów (180 pts). Wyniki dla pacjentów łącznie oraz podgrupy z wyjściowym 6MWT<325 m zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 34. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiednia zmiana w 6MWT; EPO+SIL (PACES-2)**

Badanie	Zmiana dystansu 6MWT <sup>^</sup> [metry]	N	n (%)	Okres obserwacji	GRADE
<b>Wszyscy pacjenci łącznie w grupie EPO+SIL</b>					
<i>PACES-2</i>		265	73 (28)	1 rok	wysoka
	<b>Poprawa o ≥60</b>	265	67 (25)	2 lata	wysoka
		265	51 (19)	3 lata	wysoka
	<b>Poprawa o &gt;30 do 60</b>	265	46 (17)	1 rok	wysoka

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

<b>Badanie</b>	<b>Zmiana dystansu 6MWT<sup>^</sup> [metry]</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Okres obserwacji</b>	<b>GRADE</b>
		265	26 (10)	2 lata	wysoka
		265	19 (7)	3 lata	wysoka
	<b>Poprawa o 0 do 30</b>	265	38 (14)	1 rok	wysoka
		265	23 (9)	2 lata	wysoka
		265	18 (7)	3 lata	wysoka
	<b>Pogorszenie o &gt; 0 do 30</b>	265	22 (8)	1 rok	wysoka
		265	27 (10)	2 lata	wysoka
		265	20 (8)	3 lata	wysoka
	<b>Pogorszenie o &gt;30 do 60</b>	265	12 (5)	1 rok	wysoka
		265	9 (3)	2 lata	wysoka
		265	10 (4)	3 lata	wysoka
	<b>Pogorszenie o &gt;60</b>	265	12 (5)	1 rok	wysoka
		265	14 (5)	2 lata	wysoka
		265	13 (5)	3 lata	wysoka
<b>Pacjenci EPO+SIL z wyjściowym 6MWT&lt;325 m</b>					
		85	20 (24)	1 rok	wysoka
	<b>Poprawa o ≥60</b>	85	18 (21)	2 lata	wysoka
		85	11 (13)	3 lata	wysoka
	<b>Poprawa o &gt;30 do 60</b>	85	12 (14)	1 rok	wysoka
		85	6 (7)	2 lata	wysoka
		85	5 (6)	3 lata	wysoka
<b>PACES-2</b>		85	7 (8)	1 rok	wysoka
	<b>Poprawa o 0 do 30</b>	85	6 (7)	2 lata	wysoka
		85	3 (4)	3 lata	wysoka
	<b>Pogorszenie o &gt; 0 do 30</b>	85	4 (5)	1 rok	wysoka
		85	2 (2)	2 lata	wysoka
		85	1 (1)	3 lata	wysoka
	<b>Pogorszenie o &gt;30 do 60</b>	85	1 (1)	1 rok	wysoka

Badanie	Zmiana dystansu 6MWT <sup>^</sup> [metry]	N	n (%)	Okres obserwacji	GRADE
		85	4 (5)	2 lata	wysoka
		85	2 (2)	3 lata	wysoka
		85	5 (6)	1 rok	wysoka
	<b>Pogorszenie o &gt;60</b>	85	0 (0)	2 lata	wysoka
		85	1 (1)	3 lata	wysoka

<sup>^</sup>zmiana względem wartości wyjściowych

Analizując wyniki 6MWT dla najbardziej zbliżonej populacji czyli podgrupy 85 pacjentów z 6MWT<325 metrów, największy odsetek pacjentów uzyskał poprawę wyniku 6MWT względem wartości wyjściowych o co najmniej 60 metrów – 24% w pierwszym roku, 21% w 2-letnim okresie obserwacji oraz 13% w 3 letnim okresie obserwacji. Również 14% pacjentów uzyskało poprawę 6MWT względem wartości wyjściowych o od >30 do 60 metrów w pierwszym roku badania. W drugim roku badania po tyle samo (7%) pacjentów doznało poprawy o >30 do 60 metrów oraz poprawy od 0 do 30 metrów.

Pogorszenie wyniku 6MWT względem wartości wyjściowych dla 3 lat obserwacji w grupie EPO+SIL odnotowano u 1 pacjenta o >60 metrów, u 2 pacjentów o od >30 do 60 metrów oraz u 1 pacjenta o od >30 do 60 metrów.

#### 6.4.2. Analiza przeżycia

Jedynie na podstawie długoterminowego badania PACES-2 analizowano całkowite przeżycie 265 pacjentów, a także 134 pacjentów, którzy w PACES-1 byli w grupie EPO+SIL w okresie obserwacji do 3 lat, na podstawie krzywych Kaplana-Meiera. Wyniki przedstawiono jako odsetki pacjentów, którzy przeżyli 1, 2 i 3 rok. Dodatkowo w podgrupie pacjentów z wyjściowym wynikiem 6MWT<325 metrów (w PACES-1) autorzy podają wyniki odnośnie wpływu pogorszenia w ocenie dystansu w 6MWT (zmiana 6MWT≤0 metrów) na przeżycie pacjentów dla okresu pierwszych 20 tygodni leczenia EPO+SIL (niezależnie czy było ono rozpoczęte w PACES-1 czy PACES-2). Wyniki te przedstawiono jako hazard względny (HR (95% CI)).

Poniżej w tabeli zebrano wskaźniki przeżycia dla kolejnych lat terapii EPO+SIL.

**Tabela 35. Wskaźniki przeżycia u 265 pacjentów z PAH; EPO+SIL (PACES-2)**

Badanie	Punkt końcowy	N	Wskaźnik przeżycia	GRADE
<b>Cała populacja</b>				
PACES-2	Całkowite przeżycie	265	1-roczone	91%
			2-letnie	81%
			3-letnie	74%
<b>Pacjenci leczeni EPO+SIL w PACES-1</b>				
PACES-2	Całkowite przeżycie	134	1-roczone	92%
			2-letnie	81%
			3-letnie	74%

#brak danych odnośnie miary rozrzutu wartości

Autorzy podkreślają, że z uwagi na brakujące dane (pacjenci utraceni z badania) wartości te mogą być zawyżone. Wiadomo było że w 1 roku odnotowano 24 zgony (9%), w drugim 48 zgonów (18%), natomiast 3 roku odnotowano 64 zgony (24%). Również w 3 roku 10% pacjentów utracono z okresu obserwacji po przerwaniu leczenia.

Na podstawie krzywych przeżycia oszacowano wskaźniki dla 1, 2, 3 lat leczenia 265 pacjentów, które wyniosły odpowiednio 91%, 81% i 74%. Jeśli chodzi o wskaźniki przeżyciu u pacjentów, którzy od początku (*PACES-1*) byli leczeni EPO+SIL, były one podobne i wyniosły 92%, 81% i 74% odpowiednio w 1, 2, i 3 roku. Dodatkowo autorzy przedstawili graficznie analizy przeżycia w podgrupach względem ich wyjściowego dystansu w 6MWT i stwierdzili, iż w podgrupie pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą PAH (z 6MWT<325 metrów) odnotowano gorsze wskaźniki przeżycia, niż w grupie z 6MWT≥325 metrów.

Oszacowany hazard względny w grupie pacjentów z pogorszeniem się zdolności wysikowej (6MWT) podczas pierwszych 20 tygodni leczenia EPO+SIL równy HR=0,274 (95% CI: 0,141; 0,531) wskazuje na znacząco gorsze przeżycie tych pacjentów.

Autorzy badania wskazują 13 parametrów wyjściowych, które wpływały na wskaźniki przeżycia u pacjenów poddanych leczeniu EPO+SIL w analizowanym okresie obserwacji, do których należały: 6MWT, parametry hemodynamiczne (RAP, SvO<sub>2</sub>, częstość bicia serca, skurczowe SAP, PVR/SVR, mSAP, ciśnienie pulsowe, PVR, PVRI, CI, pojemność minutowa serca) oraz FC-WHO.

### 6.4.3. Zgony, przeszczepy płuc, pogorszenie kliniczne

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia zgonów i przeszczepów płuc przedstawiono w obu badaniach: *PACES-1* i *PACES-2* dla krótkiego 16-tygodniowego i długiego do 3 lat okresu obserwacji. Natomiast w badaniu *PACES-1* przedstawiono dodatkowo dane dla pogorszenia klinicznego (definiowanego jako wystąpienie zgonu, przeszczepu płuc, hospitalizacji wskutek PAH, rozpoczęcie terapii BOS lub zmiana dawkowania EPO o >10% dawki podstawowej) w okresie obserwacji równym 16 tygodni. Wyniki w postaci liczb i odsetków pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Zgony, przeszczepy płuc i pogorszenie kliniczne; EPO+SIL (*PACES-1*, *PACES-2*)**

Badanie	Punkt końcowy	N	n (%)	Okres obserwacji/leczenia	GRADE
<i>PACES-1</i>	Zgony	134	0 (0,0)	16 tygodni	wysoka
<i>PACES-2</i>		265	64 (24)	3 lata	wysoka
<i>PACES-1</i>	Przeszczepy płuc	134	0 (0,0)	16 tygodni	wysoka
<i>PACES-2</i>		265	7 (2,6*)^	3 lata	wysoka
<i>PACES-1</i>	Pogorszenie kliniczne	134	8 (6,0)	16 tygodni	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^u 3 pts przeprowadzono przeszczepy płuc, a u 4 pts przeszczepy płuc/serca

W czasie trwania 16-tygodniowego badania *PACES-1* łącznie spośród 134 pacjentów poddanych terapii EPO+SIL nie odnotowano ani zgonów ani przeszczepów płuc. Natomiast wśród tych pacjentów w grupie EPO+SIL odnotowano pogorszenie kliniczne u 8 pacjentów (6%) z powodu hospitalizacji wskutek PAH (8 pts) oraz z powodu zmiany dawkowania EPO (2pts).

W okresie 3 lat badania *PACES-2* odnotowano łącznie 64 zgony (24%), z których 49 przypadków dotyczyło pacjentów otrzymujących SIL (lub w okresie ≤7 dni od ostatniej dawki SIL). W ocenie badacza 2 przypadki zgonu,

które były spowodowane zawałem serca, były związane z zastosowanym leczeniem EPO+SIL i wystąpiły u tych pacjentów, którzy w pierwotnym badaniu PACES-1 otrzymywali leczenie EPO+SIL. Autorzy tego badania odnotowali również 3 przeszczepy płuc oraz 4 przeszczepy płuc/serca podczas 3 lat trwania badania.

#### 6.4.4. Ocena sprawności FC-WHO

Jedynie w długoterminowym badaniu PACES-1 przedstawiono dane odnośnie oceny sprawności FC według WHO. Wyniki przedstawiono jako liczby i odsetki pacjentów z poprawą lub pogorszeniem o 1 lub 2 klasy czynnościowe (FC-WHO) lub z brakiem zmiany FC-WHO. Szczegółowe dane dotyczące tego punktu końcowego dla 3 lat zebrano w tabeli.

**Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiednia zmiana FC-WHO; EPO+SIL (PACES-2)**

Badanie	Zmiana FC-WHO <sup>^</sup>	N	n (%)	Okres obserwacji	GRADE
<b>Wszyscy pacjenci łącznie w grupie EPO+SIL</b>					
<b>PACES-2</b>	<b>Poprawa o 2 klasy</b>	265	5 (2)	1 rok	wysoka
		265	5 (2)	2 lata	wysoka
		265	5 (2)	3 lata	wysoka
	<b>Poprawa o 1 klasę</b>	265	73 (28)	1 rok	wysoka
		265	55 (21)	2 lata	wysoka
		265	42 (16)	3 lata	wysoka
	<b>Brak zmiany</b>	265	116 (44)	1 rok	wysoka
		265	97 (37)	2 lata	wysoka
		265	76 (29)	3 lata	wysoka
	<b>Pogorszenie o 1 klasę</b>	265	10 (4)	1 rok	wysoka
		265	12 (5)	2 lata	wysoka
		265	9 (3)	3 lata	wysoka
	<b>Pogorszenie o 2 klasy</b>	265	1 (<1)	1 rok	wysoka
		265	0 (0)	2 lata	wysoka
			265	1 (<1)	3 lata
<b>Pacjenci EPO+SIL z wyjściowym 6MWT&lt;325 m</b>					
<b>PACES-2</b>	<b>Poprawa o 2 klasy</b>	85	0 (0)	1 rok	wysoka
		85	0 (0)	2 lata	wysoka
		85	0 (0)	3 lata	wysoka
	<b>Poprawa o 1 klasę</b>	85	10 (12)	1 rok	wysoka

Badanie	Zmiana FC-WHO <sup>^</sup>	N	n (%)	Okres obserwacji	GRADE
		85	6 (7)	2 lata	wysoka
		85	5 (6)	3 lata	wysoka
	<b>Brak zmiany</b>	85	37 (44)	1 rok	wysoka
		85	31 (36)	2 lata	wysoka
		85	17 (20)	3 lata	wysoka
	<b>Pogorszenie o 1 klasę</b>	85	2 (2)	1 rok	wysoka
		85	1 (1)	2 lata	wysoka
		85	2 (2)	3 lata	wysoka
	<b>Pogorszenie o 2 klasy</b>	85	1 (1)	1 rok	wysoka
		85	0 (0)	2 lata	wysoka
		85	0 (0)	3 lata	wysoka

<sup>^</sup>zmiana względem wartości wyjściowych

Analizując wyniki dotyczące zmiany klasy czynnościowej według WHO w subpopulacji pacjentów z bardziej zaawansowanym PAH (85 pacjentów z 6MWT<325 metrów), największy odsetek pacjentów miał utrzymywaną tą samą FC-WHO w 1 roku badania (44%), w drugim roku badania (36%) oraz w trzecim roku badania (20%). Poprawa o 1 klasę czynnościową wystąpiła u 10 pacjentów (12%) w pierwszym roku badania, natomiast w 2 i 3 roku badania taką poprawę odnotowano u odpowiednio 6 i 5 pacjentów. Pogorszenie o 1 FC-WHO wystąpiło jedynie u 2 pacjentów w 1 i 3 roku badania oraz u 1 pacjenta w 2 roku badania. W badaniu nie wystąpiła w tej subpopulacji poprawa o 2 klasy czynnościowe w czasie wszystkich 3 lat obserwacji, natomiast pogorszenie o 2 klasy wystąpiło jedynie u 1 pacjenta w pierwszym roku badania.

#### 6.4.5. Ocena duszności w skali Borga

W badaniu *PACES-1* autorzy jedynie określili, że w obu grupach terapeutycznych, a więc i EPO+SIL mediana liczby punktów w ocenie duszności w skali Borga wynosiła na wyjściu 3 (umiarkowana duszność) i utrzymywała się niezmiennie na wszystkich wizytach w 16 tygodniowym okresie obserwacji.

#### 6.4.6. Parametry hemodynamiczne

Szczegółowe dane dotyczące zmiany w zakresie parametrów hemodynamicznych na podstawie badania *PACES-1* przedstawiono poniżej. Wyniki podano jako średnie zmiany względem wartości wyjściowych jedynie dla subpopulacji z wyjściowym 6MWT<325 metrów (populacja bardziej zbliżona do analizowanej).

**Tabela 38. Ocena parametrów hemodynamicznych w subpopulacji z wyjściowym 6MWT<325 metrów; EPO+SIL (*PACES-1*)**

Punkt końcowy	Badanie	N	Średnia (95% CI) na wyjściu	Średnia zmiana <sup>^</sup> (95% CI)	GRADE
<b>Pacjenci EPO+SIL z wyjściowym 6MWT&lt;325 m</b>					
mRAP [mm Hg]	<i>PACES-1</i>	35	9,5 (7,5; 11,6)	-0,4 (-2,0; 1,2)	średnia#

Punkt końcowy	Badanie	N	Średnia (95% CI) na wyjściu	Średnia zmiana <sup>^</sup> (95% CI)	GRADE
PAP [mm Hg]		35	47,6 (44,6; 50,5)	-0,1 (-2,4; 2,2)	średnia#
mSAP [mm Hg]		28	85,0 (80,5; 89,4)	-4,5 (-8,8; -0,1)	średnia#
Częstość akcji serca [uderzenia/min]		34	89,1 (84,3; 93,8)	-2,2 (-5,9; 1,5)	średnia#
Pojemność minutowa serca [litr/min]		26	4,3 (3,9; 4,8)	0,9 (0,4; 1,4)	średnia#
SVRI [dyna/s/cm <sup>5</sup> /cm <sup>2</sup> ]		19	2657,3 (2438,7; 2875,9)	-203,9 (-535,6; 127,7)	średnia#
SVR [dyna/s/cm <sup>5</sup> ]		19	1542,4 (1369,5; 1715,4)	-142,5 (-346,4; 61,4)	średnia#
PVRI [dyna/s/cm <sup>5</sup> /cm <sup>2</sup> ]		26	1390,9 (1195,0; 1586,8)	-253,6 (-437,1; -70,1)	średnia#
PVR [dyna/s/cm <sup>5</sup> ]		26	794,6 (672,5; 916,7)	-149,2 (-255,3; -43,1)	średnia#
SvO <sub>2</sub> [%]		32	62,6 (58,8; 66,4)	1,1 (-2,0; 4,2)	średnia#

<sup>\*</sup>Względem wartości wyjściowej;  
#nie zachowana analiza ITT

## 6.5. Bezpieczeństwo

Autorzy włączonych prób klinicznych przedstawili w ramach profilu bezpieczeństwa dane dotyczące:

- liczb i odsetków pacjentów, u których wystąpiły AEs ogółem, AEs związane z leczeniem EPO+SIL;
- liczb i odsetków pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AEs) odnotowane u co najmniej 10% pacjentów – PACES-1, oraz odnotowane u co najmniej 15% pacjentów – PACES-2;
- liczb i odsetków pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz ciężkie AEs związane z leczeniem EPO+SIL;
- liczb i odsetków pacjentów, którzy przerwali leczenie ogółem i z powodu wystąpienia AEs.

Ocena zgonów została przedyskutowana w analizie skuteczności, w nawiązaniu do pogorszenia klinicznego.

W ocenie wszystkich ww. punktów końcowych zachowano analizę ITT (analiza obejmowała wszystkich zrandomizowanych do badań pacjentów).

### 6.5.1. AEs

W badaniu PACES-1 przedstawiono AEs występujące u co najmniej 10% pacjentów, natomiast w badaniu PACES-2 u co najmniej 15% pacjentów. Szczegółowe dane dotyczące najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie EPO+SIL w krótkim (16 tygodni) okresie badania PACES-1 i leczenia oraz w 3 letnim okresie badania PACES-2 przedstawiono poniżej.



Tabela 39. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiły najczęstsze zdarzenia niepożądane (AEs) w okresie 16 tygodni i 3 lat; EPO+SIL (PACES-1, PACES-2)

Badanie (okres obserwacji)	PACES-1 (16 tygodni)					PACES-2 (3 lata)				
	N	n (%)^	GRADE	N	Ogółem n (%)^^	Łagodnie n	Umiarkowane n	Poważne n	GRADE	
Ogółem co najmniej 1 AEs	134	124 (92,5)	wysoka	265	265 (100)	bd	bd	bd	wysoka	
Związane z leczeniem EPO+SIL										
Ogółem	134	92 (69)	wysoka	bd	bd	bd	bd	bd	-	
Ból głowy	134	76 (57)	wysoka	265	130* (49)	bd	bd	bd	wysoka	
Niestrawność	134	21 (16)	wysoka	-	-	-	-	-	-	
Ból w kończynach	134	34 (25)	wysoka	-	-	-	-	-	-	
Biegunka	134	34 (25)	wysoka	-	-	-	-	-	-	
Nagłe zaczerwienienie twarzy ( <i>flushing</i> )	134	26 (19)	wysoka	265	58* (22)	bd	bd	bd	wysoka	
Ból szczyki	134	14 (10)	wysoka	-	-	-	-	-	-	
Zmęczenie	134	27 (20)	wysoka	-	-	-	-	-	-	
Nudności	-	-	-	265	45* (17)	bd	bd	bd	wysoka	
Inne ogółem										
Ból głowy	-	-	-	265	170 (64)	61	72	37	wysoka	
Biegunka	-	-	-	265	125 (47)	56	49	20	wysoka	
Duszność	-	-	-	265	119 (45)	27	64	28	wysoka	
Zmęczenie	-	-	-	265	105 (40)	40	53	12	wysoka	

Badanie (okres obserwacji)	PACES-1 (16 tygodni)				PACES-2 (3 lata)				
	N	n (%) <sup>^</sup>	GRADE	N	Ogółem n (%) <sup>^^</sup>	Łagodnie n	Umiarkowane n	Poważne n	GRADE
Nagłe zaczerwienienie twarzy (flushing)	-	-	-	265	84 (32)	39	36	9	wysoka
Nudności	134	34 (25)	wysoka	265	118 (45)	54	52	12	wysoka
Obrzęk obwodowy	134	19 (14)	wysoka	265	77 (29)	43	29	5	wysoka
Obrzęk	134	17 (13)	wysoka	265	44 (17)	23	14	7	wysoka
Infekcje górnych dróg oddechowych	134	14 (10)	wysoka	265	96 (36)	52	42	2	wysoka
Wymioty	134	20 (15)	wysoka	265	74 (28)	31	40	3	wysoka
Ból w klatce piersiowej	134	19 (14)	wysoka	265	68 (26)	27	31	10	wysoka
Wysypka	134	15 (11)	wysoka	265	66 (25)	36	28	2	wysoka
Zawroty głowy	134	28 (21)	wysoka	265	103 (39)	67	35	1	wysoka
Kaszel	-	-	-	265	77 (29)	51	22	4	wysoka
Ból w kończynach	-	-	-	265	77 (29)	37	32	8	wysoka
Palpitacje	-	-	-	265	66 (25)	38	24	4	wysoka
Nadciśnienie płucne	-	-	-	265	61 (23)	5	30	26	wysoka
Krwawienie z nosa	-	-	-	265	58 (22)	30	23	5	wysoka
Infekcja związana z cewnikiem	-	-	-	265	56 (21)	9	28	19	wysoka
Niestrawność	-	-	-	265	52 (20)	25	23	4	wysoka
Ból pleców	-	-	-	265	49 (18)	18	22	9	wysoka

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Badanie (okres obserwacji)	PACES-1 (16 tygodni)				PACES-2 (3 lata)				
	N	n (%) <sup>^</sup>	GRADE	N	Ogółem n (%) <sup>^^</sup>	Łagodnie n	Umiarkowane n	Poważne n	GRADE
Ból w podbrzuszu	-	-	-	265	47 (18)	10	27	10	wysoka
Anemia	-	-	-	265	47 (18)	15	22	10	wysoka
Zapalenie oskrzeli	-	-	-	265	44 (17)	17	24	3	wysoka
Hipokalemia	-	-	-	265	43 (16)	28	11	4	wysoka
Bóle stawów	-	-	-	265	43 (16)	8	26	9	wysoka
Ból szczyki	-	-	-	265	42 (16)	20	22	0	wysoka
Gorączka	-	-	-	265	42 (16)	23	17	2	wysoka
Niedociśnienie	-	-	-	265	40 (15)	12	17	11	wysoka
Zapalenie nosogardzieli	-	-	-	265	40 (15)	23	16	1	wysoka

<sup>\*</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup>AEs występujące u co najmniej 5% pacjentów

<sup>^^</sup>AEs występujące u co najmniej 15% pacjentów

W badaniu PACES-1 u 124 pacjentów w grupie EPO+SIL raportowano 960 zdarzeń niepożądanych, z których większość miała charakter łagodny bądź umiarkowany. Ogółem odnotowano 290 związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych u 92 pacjentów (69%). Wśród najczęściej występujących w tym okresie związanych z leczeniem EPO+SIL AEs odnotowano ból głowy (57%), biegunkę (25%), ból w kończynach (25%) i zmęczenie (20%). Z pozostałych AEs najczęściej występowały nudności (25%) i zawroty głowy (21%).

W ocenie AEs w długim okresie obserwacji odnotowano u wszystkich pacjentów co najmniej 1 AEs w okresie do 3 lat. Najczęstszymi AEs związanymi z zastosowanym leczeniem były bóle głowy (49%), nagle zaczerwienienie twarzy (22%) oraz nudności (17%). Ogółem najczęstszymi AEs były bóle głowy (64%), biegunka (47%), duszność (45%), nudności (45%), zmęczenie (40%), zawroty głowy (39%), infekcje górnych dróg oddechowych (36%) i nagle zaczerwienienie twarzy (32%). Autorzy również przedstawili stopień nasilenia AEs występujących ogólnie w 3-letnim okresie obserwacji. Wśród najczęściej występujących poważnych AEs można wymienić ból głowy (37 pts), duszność (28 pts), nadciśnienie płucne (26 pts), biegunka (20 pts) oraz infekcję związaną z cewnikowaniem (19 pts). Większość AEs miała jednak charakter łagodny i umiarkowany.

### 6.5.2. Ciężkie AEs ogółem

Poniżej w tabeli zebrano dane odnośnie częstości występowania ciężkich AEs ogółem oraz tych związanych z leczeniem EPO+SIL, które raportowano w krótkim (16 tyg) i długim okresie obserwacji wynoszącym do 3 lat.

**Tabela 40. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie AEs ogółem i ciężkie AEs związane z leczeniem EPO+SIL w okresie 16 tyg i 3 lat; EPO+SIL (PACES-1, PACES-2)**

Ciężkie AEs	N	n (%)	Okres obserwacji	GRADE
<b>Ciężkie AEs</b>				
Ciężkie AEs ogółem	134	29 (21,6)	16 tygodni	wysoka
	265	204* (77)	3 lata	wysoka
<b>Ciężkie AEs związane z leczeniem EPO+SIL</b>				
Ciężkie AEs ogółem	134	3 (2,2)	16 tygodni	wysoka
	265	19* (7)	3 lata	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu PACES-1 ciężkie AEs odnotowano ogółem u 29 pacjentów (22%) w okresie 16 tygodni leczenia, z czego u jedynie 3 pacjentów były one związane z zastosowanym leczeniem EPO+SIL (u 1 pt było to niedotlenienie, a u 2 pozostałych – niedociśnienie).

W 3-letnim okresie obserwacji ciężkie AEs odnotowano łącznie u 204 pacjentów (77%), z czego u jedynie 19 (7%) miały one związek z zastosowanym leczeniem EPO+SIL.

### 6.5.3. Przerwanie leczenia

W omawianej próbie klinicznej PACES-1 i fazie *extension* PACES-2 przedstawiono dane odnośnie liczby i odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie ogółem i skutek wystąpienia AEs w okresie odpowiednio 16 tygodni i do 3 lat.

Dane dla ocenianych punktów końcowych w grupie EPO+SIL zebrano w poniższej tabeli.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

**Tabela 41. Liczba i odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie ogółem i z powodu AEs w okresie 16 tygodni i 3 lat; EPO+SIL (PACES-1, PACES-2)**

Badanie	Punkt końcowy	N	n (%)	GRADE
<b>Okres obserwacji: 16 tygodni</b>				
<b>PACES-1</b>	<b>Przerwanie leczenia z powodu AEs</b>	134	7 (5,2)	wysoka
<b>Okres obserwacji: 3 lata</b>				
<b>PACES-2</b>	<b>Przerwanie leczenia/badania ogółem<sup>^</sup></b>	265	83 (31*)	wysoka
	<b>Przerwanie leczenia z powodu AEs</b>	265	50* (19)	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup>z uwzględnieniem 15 zgonów, potwierdzonych przed 3 rokiem

Podczas 16 tygodni leczenia 7 pacjentów przerwało wcześniej leczenie z powodu wystąpienia AEs (5,2%), natomiast w długim okresie leczenia i obserwacji (PACES-2) 50 pacjentów (19%) przerwało leczenie z powodu AEs w czasie do 3 lat. Dodatkowo autorzy PACES-2 odnotowali ogółem 83 przypadki dyskontynuacji ogółem (31%), z których 15 stanowiły potwierdzone zgony występujące przed 3 rokiem, 41 – potwierdzonych żyjących w 3 roku oraz 27 – utraconych z okresu obserwacji. Warto dodać, że dodatkowo 49 zgonów (z łącznej liczby 64) wystąpiło w grupie stosującej SIL lub osób które stosowały SIL co najmniej 7 dni od wcześniej.

Nie odnotowano natomiast żadnych przypadków przerwania leczenia z powodu odchyłań w parametrach życiowych i laboratoryjnych w 3-letnim okresie obserwacji.

## 7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TRE+SIL U LECZONYCH WCZEŚNIEJ DOROSŁYCH Z PAH W IV FC-WHO/NYHA

### 7.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla komparatora TRE+SIL zidentyfikowano jedno retrospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej: *Sriprasart 2013* [20], oceniające efektywność treprostynilu podawanego w skojarzeniu z ERA lub/i PDE-5i u wcześniej leczonych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w okresie do 12 miesięcy. Wyniki tego badania zostały przedstawione jedynie w postaci abstraktu.

Z uwagi na charakter populacji, oraz na związaną z tym trudność przeprowadzenia badań dodatkowo autorzy niniejszej analizy postanowili przedstawić także dowody odnoszące się do nieco szerszej populacji, na podstawie badań, w których stosowano treprostynil w monoterapii lub terapii skojarzonej z SIL (nawet jeśli odsetek pacjentów stosujących terapię skojarzoną TRE+SIL był niewielki). Dodatkowo należy zauważyć, że treprostynil nie jest zarejestrowany u pacjentów w IV FC wg WHO/NYHA w Europie, oraz że zalecaną przez najaktualniejsze Wytyczne ESC 2015 prostacyliną u pacjentów z PAH jest epoprostenol. Oba fakty mogą wpływać na niską liczbę dowodów dla pacjentów leczonych w IV FC z zastosowaniem TRE.

Odnaleziono zatem jedno, pierwotne, wieloośrodkowe badanie z randomizacją (RCT) oraz podwójnym zaślepieniem, w którym porównywano efekty leczenia treprostynilem (TRE) podawanym w ciągłym wlewie podskórnym (s.c.) + konwencjonalna terapia (BSC) z placebo (PL) +BSC w populacji pacjentów z PAH: *Simonneau 2002* [16]. Dodatkowo odnaleziono 2 badania retrospektywne obejmujące pacjentów włączonych do próby klinicznej *Simonneau 2002: Oudiz 2004* [17] i *Barst 2006* [18]. W szczególności retrospektywne badania obejmowały:

- subpopulację 90 pacjentów z eksperymentu *Simonneau 2002* z CTD-PAH w II-IV FC-NYHA – *Oudiz 2004*;
- populację 860 pacjentów z próby *Simonneau 2002* oraz z badania RCT *McLaughlin 2003* z IPAH oraz IPAH związanym z różnymi schorzeniami (CTD, HIV, nadciśnieniem wrotnym) w II-IV FC-NYHA – *Barst 2006*.

### 7.2. Badanie *Sriprasart 2013*

#### 7.2.1. Charakterystyka badania *Sriprasart 2013*

Tabela 42. Charakterystyka badania (*Sriprasart 2013*)

Badanie	<i>Sriprasart 2013</i>
Ocena w skali NICE	bd
Liczba ośrodków	bd
Typ badania	Badanie retrospektywne, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC
Oceniane w badaniu punkty końcowe	W badaniu <i>Sriprasart 2013</i> oceniano następujące punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zgony;</li> <li>▪ ocena stanu sprawności wg WHO;</li> <li>▪ 6MWT;</li> <li>▪ utrata pacjentów z badania.</li> </ul>
Analiza ITT	Niezachowana, za wyjątkiem zgonów.
Utrata pacjentów z badania	Żaden pacjent nie został utracony z badania z powodu bólu miejscowego lub zdarzeń niepożądanych. W trakcie trwania badania odnotowano 3 przypadki zgonów,

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Badanie	<i>Sriprasart 2013</i>
Źródła finansowania	bd
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Sriprasart 2013</i>
Identyfikatory do badania	bd

bd-brak danych

### 7.2.2. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniu *Sriprasart 2013*

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Sriprasart 2013* przedstawiono poniżej.

**Tabela 43. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania *Sriprasart 2013***

Badanie	<i>Sriprasart 2013</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wcześniej leczeni pacjenci;</li> <li>Kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym płucnym (PAH, grupa I wg klasyfikacji WHO) oraz przewlekłym nadciśnieniem płucnym zakrzepowo-zatorowym (CTEPH grupa IV wg klasyfikacji WHO);</li> <li>Chorzy w III/IV klasie czynnościowej wg WHO.</li> </ul>
Kryteria wyłączenia	bd

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *Sriprasart 2013*.

**Tabela 44. Wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania *Sriprasart 2013***

Parametr	<i>Sriprasart 2013</i>	
	Populacja ogółem	
Liczebność populacji	21	
Płeć, n (%)	Kobiety	17 (81)*
	Mężczyźni	4 (19)*
Pacjenci z PAH (1 grupa wg klasyfikacji WHO)	20 (95)*	
Pacjenci z CTEPH (2 grupa wg klasyfikacji WHO)	1 (5)*	
Etiologia PAH, n (%)	Idiopatyczne	5 (25)*
	Związane z chorobami tkanki łącznej	5 (25)*
	Związane ze stosowaniem leków anorektycznych	5 (25)*
	Związane ze stosowaniem leków (metamfetaminy, kokainy)	5 (25)*
Klasyfikacja NYHA, n (%)	III	15 (71)*
	IV	6 (29)*
Parametry hemodynamiczne płuc, średnia (SD)	Średnie ciśnienie w prawym przedsionku, mRAP [mm Hg]	16,45 (7,8)
	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mPAP [mm Hg]	55,14 (14,35)
	Wskaźnik sercowy, CI [litr/min/m <sup>2</sup> powierzchni ciała]	2,15 (0,71)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

### 7.2.3. Charakterystyka interwencji

W badaniu *Sripasart 2013 20* (N=21) pacjentów przyjmowało terapię skojarzoną: 19 pacjentów otrzymywało TRE podawany w skojarzeniu z PDE-5i, 3 chorych przyjmowało TRE w skojarzeniu z ERA, natomiast 2 pacjentów otrzymywało TRE w skojarzeniu z PDE-5i oraz ERA.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanej w badaniu *Sripasart 2013*.

**Tabela 45. Charakterystyka interwencji we włączonym badaniu (*Sripasart 2013*)**

Badanie	Interwencja	Schemat dawkowania	Forma podania leku	Czas trwania badania
<i>Sripasart 2013</i>	TRE+PDE-5i	Treprostinil: średnia dawka podczas trwania badania wynosiła 28,47 ng/kg/min	Ciągła infuzja podskórna (s.c.)	Średni czas trwania leczenia TRE: 18,25 miesięcy
	TRE+ERA			
	TRE+PDE-5i+ERA	PDE-5i	Doustnie	
		ERA	Doustnie	

### 7.2.4. Skuteczność kliniczna

Należy podkreślić, że w badaniach zakwalifikowanych po stronie komparatora poszukiwano i analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach włączonych do analizy dotyczącej ocenianej interwencji. Ocenę punktów końcowych przeprowadzono w okresie do 12 miesięcy.

#### 7.2.4.1. Zgony

W badaniu *Sripasart 2013* oceniano częstość występowania zgonów.

**Tabela 46. Zgony (*Sripasart 2013*)**

Badania	Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<i>Sripasart 2013</i>	Zgony związane z nadciśnieniem płucnym	12 miesięcy	21	2 (9,5)*	wysoka
	Zgony niezwiązane z nadciśnieniem płucnym	12 miesięcy	21	1 (4,8)*	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W trakcie trwania badania *Sripasart 2013* odnotowano 3 przypadki zgonów, z czego 2 zostały uznane za związane z nadciśnieniem płucnym natomiast 1 zgon nie miał związku z chorobą.

#### 7.2.4.2. Ocena stanu sprawności wg klasyfikacji WHO

W próbie klinicznej *Sripasart 2013* analizowano poprawę w zakresie stanu sprawności wg WHO o co najmniej jedną klasę FC po 9 oraz 12 miesiącach od rozpoczęcia badania.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawia tabela poniżej.



*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

**Tabela 47. Poprawa w klasie czynnościowej FC-WHO (Sriprasart 2013)**

Badania	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<i>Sriprasart 2013</i>	9 miesięcy	17	10 (59)	średnia#
	12 miesięcy	17	10 (59)	

#Analiza ITT niezachowana

W analizowanym badaniu podczas trwania leczenia treprostinilem w skojarzeniu z PDE-5i lub/i ERA u 10 pacjentów odnotowano wystąpienie poprawy w zakresie klasy czynnościowej FC-WHO (redukcja o przynajmniej jedną klasę FC) zarówno po 9, jak i 12 miesiącach terapii.

#### 7.2.4.3. 6MWT

W 6MWT dłuższy dystans pokonany przez chorego w ciągu 6 minut świadczy o skuteczności leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 48. 6MWT [m] (Sriprasart 2013)**

Badania	Okres leczenia	N	Średnia (SD)	Wartość p	GRADE
<i>Sriprasart 2013</i>	Wartość wyjściowa	12	246 (bd)	-	średnia#
	Wartość po 9 miesiącach	12	309,11 (bd)	0,018	
	Wartość po 12 miesiącach	12	342,44 (bd)	0,028	

#Analiza ITT niezachowana

Podczas trwania leczenia wśród pacjentów otrzymujących treprostinil w skojarzeniu z PDE-5i lub/i ERA odnotowano istotne wydłużenie dystansu przebytego w czasie sześciominutowego marszu po 9 ( $p=0,018$ ) oraz 12 ( $p=0,028$ ) miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej.

#### 7.2.5. Bezpieczeństwo

W pracy *Sriprasart 2013* przedstawiono została informacja na temat utraty pacjentów z badania. Autorzy badania podali, iż żaden pacjent nie został utracony z badania z powodu bólu miejscowego lub zdarzeń niepożądanych.

W analizowanym badaniu nie przedstawiono informacji na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

### **7.3. Badania *Simonneau 2002, Oudiz 2004, Barst 2006***

#### **7.3.1. Charakterystyka badań *Simonneau 2002, Oudiz 2004, Barst 2006***

W prospektywnym badaniu *Simonneau 2002* populacja obejmowała 470 pacjentów z 40 ośrodków z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (IPAH), PAH związanym z chorobami tkanki łącznej (CTD-PAH) lub PAH związanym z wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym, będących w II-IV FC wg NYHA, oraz którzy w okresie od listopada 1998 roku do października 1999 roku byli randomizowani do grup TRE+BSC i PL+BSC. Terapia konwencjonalna (BSC) mogła obejmować doustne leki rozszerzające naczynia (zatem i sildenafil), doustne leki przeciwzakrzepowe, leki moczopędne i/lub digoksynę. Badanie obejmowało okres leczenia trwający 12 tygodni, w którym oceniano efekty leczenia TRE+BSC vs PL+BSC.

W retrospektywnej analizie *Oudiz 2004* dane dla subpopulacji pacjentów z ww. badania z CTD-PAH II-IV FC-NYHA przedstawiono dla okresu 12-tygodniowego.

Retrospektywne badanie *Barst 2006* dostarcza wartościowych danych dotyczących długiego okresu obserwacji do 4 lat.

Poniżej charakterystyka prospektywnego badania *Simonneau 2002* oraz badań retrospektywnych *Oudiz 2004* i *Barst 2006*.

Tabela 49. Charakterystyka badań włączonych do analizy (Simimoneau 2002, Oudiz 2004, Barst 2006)

Badanie	Simonneau 2002	Oudiz 2004	Barst 2006
Ocena wg zaleceń <i>Cochrane Collaboration</i>	Zastosowana metodologia badania pozwala na redukcję lub uniknięcie błędów selekcji ( <i>selection bias</i> ) związanego z doborem chorych do porównywalnych grup, błędów pomiaru ( <i>detection bias</i> ) oraz błędów związanego z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania ( <i>attrition bias</i> ), a także błędów wynikającego z wybiórczego raportowania wyników badania ( <i>reporting bias</i> ). Natomiast brak danych odnośnie możliwości oceny błędów przeprowadzenia ( <i>performance bias</i> ).	nd	nd
Ocena w skali Jadad	4/5 pkt*	nd	nd
Ocena w skali NOS/NICE	nd	9/9 w skali NOS	5/8 w skali NICE
Liczba ośrodków	40 ośrodków łącznie: 24 ośrodki w Północnej Ameryce i 16 ośrodków w innych krajach (Australia, Austria, Belgia, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Polska, Hiszpania, Wielka Brytania)	40 ośrodków	wieloośrodkowe
Typ badania	Randomizowane badanie kliniczne (RCT) w schemacie grup równoległych ( <i>podtyp IIA wg AOTM</i> )	Analiza retrospektywna (podtyp AOTM)	Badanie retrospektywne (podtyp IVC wg AOTM)
Opis randomizacji	Randomizacja blokowa (losowo permutowane bloki) ze stratyfikacją względem wydolności wysiłkowej oraz etiologii PAH na wyjściu; 1:1 do dwóch grup terapeutycznych TRE+BSC i PL+BSC	nd	nd
Zasłепienie	Tak, podwójne ( <i>double-blind</i> ) – zastosowanie testu 6MWD przez zasłепionego badacza względem leczenia i niezaangażowanego w codzienną opiekę pacjenta Brak opisu metody	nd	Nie, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	Opisowo, badanie typu <i>superiority</i> (celem wykazania przewagi interwencji badanej nad kontrolną)	nd	nd
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowe:</u> • 6MWT;	<u>Skuteczność:</u> • 6MWT;	<u>Skuteczność:</u> • przeżycie

Badanie	Simonneau 2002	Oudiz 2004	Barst 2006
	<p><u>Podstawowe wzmacniające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony;</li> <li>• ocena objawów PAH w 16-punktowej skali;</li> <li>• ocena duszności i zmęczenia (punkty w skali DFR, ang. <i>dyspnoe fotique rating</i>);</li> <li>• przeszczepty płuc</li> <li>• przerwanie badania z powodu pogorszenia stanu klinicznego</li> </ul> <p><u>Długorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena duszności w skali Borga (BDS, ang. <i>Borg Dyspnoe Score</i>)</li> <li>• parametry hemodynamiczne sercowo-płucne (SVRI, ocena tętna; mRAP, mPAP, Ci, PVRI, mSAP, SVO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>)</li> <li>• jakość życia (MLHFQ, ang. <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>)</li> <li>• profil bezpieczeństwa (AEs, parametry laboratoryjne).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony;</li> <li>• ocena duszności i zmęczenia (punkty w skali DFR, ang. <i>dyspnoe fotique rating</i>);</li> <li>• ocena duszności w skali Borga (BDS, ang. <i>Borg Dyspnoe Score</i>)</li> <li>• parametry hemodynamiczne sercowo-płucne (SVRI, ocena tętna; mRAP, mPAP, Ci, PVRI, mSAP, SVO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>)</li> <li>• jakość życia (MLHFQ, ang. <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>)</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs;</li> <li>• przerwanie leczenia/badania;</li> <li>• przerwanie badania z powodu AEs.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony;</li> <li>• przeszczepty;</li> <li>• przerwanie badania z powodu pogorszenia stanu klinicznego</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs;</li> <li>• przerwanie leczenia/badania;</li> <li>• przerwanie badania z powodu AEs;</li> <li>• parametry laboratoryjne.</li> </ul>
Analiza ITT	<p>ITT zachowana, poza 1 pts, który nie otrzymał zaplanowanego leczenia</p> <p>Utracono 1 pacjenta, który nie otrzymał leczenia w grupie PL- wykluczony z analizy;</p> <p>Ponadto w badaniu 14 pts zmarło (po 7 pts w każdej grupie) w czasie leczenia, 5 pts dodatkowych (2 pts w grupie TRE i 3 pts w grupie PL) zmarło podczas badania ale po wcześniejszym przenwaniu leczenia;</p> <p>6 pts w każdej grupie przerwało badanie z powodu pogorszenia stanu klinicznego.</p>	<p>ITT zachowana w ocenie bezpieczeństwa, ale nie zachowana w ocenie skuteczności</p> <p>łącznie utracono 4 pacjentów w grupie TRE+BSC (3 -przerwanie badania wskutek AEs, 1 pt zmarł). W grupie PL+BSC 3 pacjentów zmarło</p>	<p>ITT zachowana</p> <p>łącznie utracono 506 pacjentów (59%), którzy przedwcześnie przerwali badanie wskutek zgonu (136 pts), transplantacji (11 pts), pogorszenia klinicznego/terapii ratunkowej (117 pts), wycofania zgody na badanie (29 pts), AEs (199 pts), naruszenia protokołu badania (10 pts) oraz utraty z okresu obserwacji (4 pts)</p>
Źródła finansowania	United Therapeutics Corporation, Research Triangle Park, Północna Karolina	United Therapeutics Corporation, Research Triangle Park, Północna Karolina	bd
Publikacje do badania/inne źródła	Simonneau 2002 [20]	Oudiz 2004 [22]	Barst 2006 [23]

\*brak opisu metody zaślepienia nd – nie dotyczy; bd – brak danych

### 7.2.1. Charakterystyka wyjściowa populacji

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z włączonych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 50. Kryteria włączenia i wykluczenia

Badanie	<i>Simonneau 2002, Oudiz 2004*</i>	<i>Borst 2006</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku od 8 do 75 lat;</li> <li>pierwotne nadciśnienie płucne (IPAH) lub PAH związane z chorobami tkanki łącznej (CTD-PAH) lub PAH związane z wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym;</li> <li>II-IV FC-NYHA;</li> <li>znaczące nadciśnienie płucne zdefiniowane jako: średnie ciśnienie w tętnicy płucnej w spoczynku <math>\geq 25</math> mm Hg, średnie ciśnienie zaklinowania w tętniczkach płucnych <math>\leq 15</math> mm Hg oraz opór naczyniowy płucny powyżej 3 mm Hg/l/min.;</li> <li>wykluczenie choroby zakrzepowo-zatorowej przy użyciu skyntygrafii perfuzyjnej i wentylacyjnej lub angiografii płuc;</li> <li>Pisemna zgoda na udział w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z badań <i>Simonneau 2002</i> i <i>McLaughlin 2003</i>;</li> <li>Pacjenci nowo zdiagnozowani: <ul style="list-style-type: none"> <li>II, III, IV FC-NYHA;</li> <li>PAH idiopatyczne (IPAH) lub związane z chorobami tkanki łącznej (CTD-PAH);</li> <li>CHD, Nadciśnienie wrotne lub HIV;</li> </ul> </li> <li>Pacjenci z wieku od 8 lat i więcej;</li> <li>średnie ciśnienie w tętnicy płucnej w spoczynku <math>\geq 25</math> mm Hg,</li> <li>średnie ciśnienie zaklinowania w tętniczkach płucnych <math>\leq 15</math> mm Hg;</li> <li>opór naczyniowy płucny <math>&gt;3</math> jednostki (zmierzone lub obliczone przez cewnikowanie prawokomorowe serca);</li> <li>Dystans w 6MWT wynoszący od 50 do 450 m;</li> <li>Pisemna zgoda na udział w badaniu</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>znaczące miąższowe zapalenie płuc wykazane za pomocą badań czynnościowych płuc lub wysokiej rozdzielczości CT;</li> <li>nadciśnienie płucne związane z nadciśnieniem wrotnym lub wirusem HIV;</li> <li>niekontrolowany bezdech senny;</li> <li>choroba lewej części serca w wywiadzie;</li> <li>inne choroby związane z nadciśnieniem płucnym, np. niedokrwistość sierpowata, schistosomatoza;</li> <li>wydolność wysiłkowa na początku badania poniżej 50 m lub powyżej 450 m w badaniu 6MWT;</li> <li>stosowanie dodatkowo nowego rodzaju przewlekłej terapii nadciśnienia płucnego w czasie ostatniego miesiąca;</li> <li>przerwanie przyjmowania jakiegokolwiek leku w ciągu ostatniego tygodnia (z wyjątkiem antykoagulantów);</li> <li>przyjmowanie pochodnych prostaglandyny w czasie ostatnich 30 dni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wcześniejsze przyjmowanie prostaglandyny lub pochodnych prostaglandyny</li> </ul>

\*Analiza *Oudiz 2004* obejmowała jedynie subpopulację pacjentów z badania *Simonneau 2002* z PAH związanym z chorobami tkanki łącznej (CTD-PAH); pozostałe kryteria bez zmian

Kryteria włączenia i wykluczenia z badania *Simonneau 2002* zostały szczegółowo sprecyzowane. Do eksperymentu włączano pacjentów w wieku od 8 do 75 lat, z udokumentowanym PAH o różnej etiologii (IPAH, CTD-PAH i PAH związane ze wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym) będących w klasie czynnościowej II, III i IV. W ciągu ostatniego miesiąca chorzy nie mogli otrzymywać pochodnych prostaglandyn, ani żadnej nowej terapii przewlekłej PAH.

Do analizy *Oudiz 2004* włączono pacjentów z badania *Simonneau 2002*, jedynie z etiologią PAH związanego z chorobami tkanki łącznej (SLE – toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa rozproszona, twardzina układowa ograniczona, mieszana choroba tkanki łącznej/zespół nakładania) będących w II-IV FC-NYHA.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Do retrospektywnego badania *Barst 2006* włączono pacjentów z badań wcześniejszych RCT *Simonneau 2002* i *McLaughlin 2003* oraz nowo zdiagnozowanych spełniających podobne kryteria włączenia i wykluczenia.

Poniżej zestawiono charakterystyki pacjentów włączonych do badania *Simonneau 2002*, *Oudiz 2004* i *Barst 2006*.

Tabela 51. Wyjściowa charakterystyka pacjentów (Simonneau 2002, Oudiz 2004, Barst 2006)

Parametr	Simonneau 2002			Oudiz 2004			Barst 2006		
	TRE+B5C	PL+B5C	TRE+B5C	TRE+B5C	PL+B5C	TRE+B5C	PL+B5C	TRE+B5C	
Liczebność populacji	233	236	41	49	860				
Kobiety, n (%)	197 (85)	185 (78)	38 (93)	43 (88)	653 (76)				
Wiek, średnia (SE*) [lata]	44,6 (1,0)	44,4 (0,9)	54 (2)	48 (2)	46 [zakres:5 – 84]**				
Czas od diagnozy PAH do włączenia, średnia (SE*) [lata]	4,3 (0,5)	3,3 (0,5)	bd	bd	42 miesiące (74 miesięcy^^)				
Rasa, n (%)									
Biała	198 (85)	198 (84)	bd	bd	711 (83)				
Czarna	13 (6)	8 (3)	bd	bd	48 (6)				
Inna	22 (9)	30 (13)	bd	bd	101 (11)^				
IPAH	134 (58)	136 (58)	0 (0)	0 (0)	412 (48)				
CTD-PAH	41 (17)	49 (20)	41 (100)	49 (100)	166 (19#)				
PAH związane z wrodzonym przebiegiem systemowo-płucnym	58 (25)	51 (22)	0 (0)	0 (0)	177 (21)				
HIV-PAH	-	-	-	-	13 (1)				
Nadciśnienie wrotne	-	-	-	-	43 (5)				
Choroba zakrzepowo-zatorowa	-	-	-	-	49 (6)				
Klasyfikacja NYHA, n (%)									
II	25 (11)	28 (12)	3 (7)	6 (12)	128 (15)				
III	190 (82)	192 (81)	29 (71)	38 (78)	654 (76)				
IV	18 (8)	16 (7)	9 (22)	5 (10)	78 (9)				
Dystans przebyty w ramach 6MWT, średnia (SE*) [metry]	326 (5)	327 (6)	280 (13)	296 (13)	bd				
Parametry hemodynamiczne									
Średnie ciśnienie w prawym przedsionku, mRAP [mm Hg]	10 (0,4)	10 (0,4)	12 (1)	11 (1)	10 (5^^)				
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mPAP [mm Hg]	62 (1)	60 (1)	52 (2)	55 (2)	59 (13^^)				

Parametr	Simonneau 2002			Oudiz 2004			Borst 2006		
	TRE+BSC	PL+BSC	TRE+BSC	TRE+BSC	PL+BSC	TRE+BSC	TRE+BSC	PL+BSC	TRE+BSC
Częstość akcji serca [uderzenia / min]	82 (1)	82 (1)	83 (2)	83 (2)	87 (2)	87 (2)	bd		bd
Średnie ciśnienie zaklinowania we włośniczkach płucnych, PcWP [mm Hg]	10 (0,3)	9 (0,2)	10 (1)	10 (1)	8 (1)	8 (1)	bd		bd
Średnie ogólnoustrojowe ciśnienie tętnicze, mSAP [mm Hg]	90 (1)	91 (1)	90 (2)	90 (2)	93 (2)	93 (2)	bd		bd
Wskaźnik ogólnoustrojowego oporu naczyniowego, SVRI [litr/min]	38 (1)	39 (1)	bd	bd	bd	bd	bd		bd
Wskaźnik sercowy, CI [litr/min/m <sup>2</sup> ]	2,4 (0,1)	2,3 (0,1)	2,1 (0,1)	2,1 (0,1)	2,1 (0,1)	2,1 (0,1)	2,2 (0,7 <sup>^^</sup> )		2,2 (0,7 <sup>^^</sup> )
Wskaźnik naczyniowego oporu płucnego, PVRt [j/m <sup>2</sup> ]	26 (1)	25 (1)	25 (3)	25 (3)	24 (1)	24 (1)	bd		bd
Wysycenie krwi żyłnej tlenem, SvO <sub>2</sub> [%]	62 (1)	60 (1)	61 (2)	61 (2)	61 (2)	61 (2)	bd		bd
Wysycenie krwi tętniczej tlenem, SaO <sub>2</sub> [%]	92 (0,5)	91 (0,5)	94 (1)	94 (1)	93 (1)	93 (1)	bd		bd
Ocena objawów PH w skali 16-punktowej, średnia (SE*) [punkty]	7,6 (0,5)	7,5 (0,4)	bd	bd	bd	bd	bd		bd
Ocena duszności i zmęczenia, średnia (SE*) [punkty]	4,2 (0,1)	4,4 (0,1)	3,6 (0,3)	3,6 (0,3)	4,1 (0,3)	4,1 (0,3)	bd		bd
Ocena duszności w skali Borga, średnia (SE*) [punkty]	4,3 (0,2)	4,4 (0,2)	bd	bd	bd	bd	bd		bd

\*Nie sprecyzowano miary dyspersji, ale na podstawie Oudiz 2004 [22] można stwierdzić, że jest to błąd standardowy (SE);

\*\*z czego 32 (4%) pacjentów było w wieku 16 lat lub mniej; a 21 (2%) pacjentów w wieku 75 lat lub więcej;

<sup>^^</sup>Wśród innych ras 63 (7%) było rasy hiszpańskiej, 23 (3%) – stanowili Azjaci, 11 (1%) – inne rasy, a 4 (<1%) to byli natywni Amerykanie;

<sup>^^^</sup>SD;

#Obliczono na podstawie dostępnych danych

bd – brak danych



Populacja włączona do badania *Simonneau 2002* była szersza niż wnioskowana, obejmowała pacjentów z IPAH i CTD-PAH (którzy stanowili 75% - 78% całej populacji). Ale populacja również obejmowała 25% pacjentów z PAH związanym z wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym (którzy charakteryzują się lepszym rokowaniem względem innych etiologii). W badaniu dominowali pacjenci będący w III FC-NYHA (82%). Jedynie mały odsetek pacjentów był w IV klasie czynnościowej-NYHA (8%), lecz mogło to być związane z tym, że większość pacjentów w tak zaawansowanym stadium choroby zgodnie z zaleceniami jest leczonych prostacykliną epoprostenolem. Trudność w dostępie do danych i w ogóle możliwości przeprowadzenia takiego badania jedynie dla wyszczególnionej populacji sprawia, iż nawet dane zawierające niewielki odsetek pacjentów w IV klasie czynnościowej (min 8%) są wartościowe dla niniejszej analizy.

Biorący udział w badaniu pacjenci mieli średnio 44 lata i w większości byli białej rasy (85%). Obie porównywane ramiona terapeutyczne były podobne pod względem cech demograficznych i klinicznych. W grupie TRE+BSC średni czas od zdiagnozowania PAH wynosił nieco ponad 4 lata, w porównaniu do ponad 3 lat w grupie PL+BSC. Parametry hemodynamiczne płuc na wyjściu były podobne w obu porównywanych grupach terapeutycznych. Pacjenci na wyjściu byli zdolni do przebycia średnio 326 - 327 metrów w 6MWT.

Subpopulacja analizowana w ramach badania *Oudiz 2004* obejmowała już jedynie pacjentów z CTD-PAH (zgodnie z populacją wnioskowaną), choć jedynie 22% pacjentów w grupie TRE+BSC miało IV FC-NYHA.

Populacja pacjentów włączonych do retrospektywnego badania *Barst 2006* obejmowała 423 (49%) pacjentów uczestniczących w badaniach RCT *Simonneau 2002* i *McLaughlin 2003* (z czego 205 pacjentów otrzymywało TRE a 218 pacjentów było w grupie PL), oraz 437 (51%) pacjentów nowych (*de novo*). Populacja w szczególności obejmowała 48% pacjentów z IPAH i 19% z CTD-PAH oraz 33% pacjentów inną etiologią PH. Spośród wszystkich włączonych pacjentów 9% pacjentów miało zaawansowaną postać choroby (IV FC-NYHA), a większość było III FC-NYHA. Średnia wieku pacjentów wynosiła 46 lat i 76% stanowiły kobiety, większość było rasy białej (83%).

### 7.2.1. Charakterystyka interwencji

W badaniu *Simonneau 2002* pacjenci z PAH zrandomizowani do grupy TRE+BSC przyjmowali TREs.c.w skojarzeniu z terapią konwencjonalną (BSC), która mogła obejmować doustne leki rozszerzające naczynia, doustne leki przeciwzakrzepowe, leki moczopędne i/lub digoksynę. Natomiast pacjenci w grupie PL+BSC przyjmowali analogicznie placebo (*s.c.*) w podobnej dawce jak TRE, wraz z terapią konwencjonalną (analogicznie jak w grupie ocenianej). Wszystkie terapie były podawane w okresie do 12 tygodni.

Ponieważ analiza *Oudiz 2004* stanowiła retrospektywną analizę subpopulacji z badania *Simonneau 2002* interwencje były podawane w ten sam sposób i w tych samych dawkach.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych we włączonych badaniach.

**Tabela S2. Charakterystyka interwencji we włączonych badaniach (*Simonneau 2002, Oudiz 2004, Barst 2006*)**

Badanie	Interwencja	Schemat dawkowania	Forma podania leku	Czas trwania badania
<i>Simonneau 2002, Oudiz 2004</i>	TRE+BSC	TRE podawany w dawce początkowej: 1,25 ng/kg/min. Podczas 12 tyg. badania dawkę zwiększano do maksymalnej dawki, przy której poprawiały się objawy PH przy jednoczesnym akceptowalnym profilu zdarzeń niepożądanych. Maksymalna dopuszczalna dawka w 12 tyg. wynosiła 22,5 ng/kg/min.* BSC – analogicznie, jak w grupie kontrolnej	Ciągła infuzja podskórna ( <i>s.c.</i> )	12 tygodni
	PL+BSC	Placebo podawane w analogiczny sposób jak dla ocenianej interwencji.	PL w infuzji <i>s.c.</i> BSC - doustnie	

Badanie	Interwencja	Schemat dawkowania	Forma podania leku	Czas trwania badania
		BSC obejmowało doustne leki rozszerzające naczynia, doustne leki przeciwzakrzepowe, leki moczopędne i/lub digoksynę.		
<b>Barst 2006</b>	<b>TRE+BSC</b>	<p><u>Pacjenci stosujący we wcześniejszych badaniach PL oraz de novo</u>: TRE podawany w dawce początkowej: 1,25 ng/kg/min. Podczas trwania badania dawkę zwiększano stopniowo w oparciu o występowanie objawów PAH i efekty uboczne.</p> <p><u>Pacjenci wcześniej włączeni do RCT</u> rozpoczęli TRE od dawki stosowanej na końcu wcześniejszego badania, a następnie dawka była dostosowywana w ocenie badacza. BSC obejmowało leki przeciwzakrzepowe, doustne leki rozszerzające naczynia, glikozydy nasercowe, diuretyki, suplementację tlenem</p>	Ciągła infuzja podskórna (s.c.)	do 4 lat

\*Dawka była ustalana na podstawie równoważnych efektów, które można osiągnąć stosując prostacykliny.

W badaniu *Simonneau 2002* TRE był podawany w infuzji podskórnej (przy zastosowaniu pompy do mikroinfuzji MiniMed, Sylmar, CA) w dawce początkowej równej 1,25 ng/kg/min. Podczas 12 tygodniowego badania dawka TRE była zwiększana do dawki maksymalnej przy której objawy nadciśnienia płucnego ulegały poprawie przy jednoczesnym akceptowalnym profilu zdarzeń niepożądanych. Maksymalna dopuszczalna dawka TRE w 12 tygodniu wynosiła 22,5 ng/kg/min. Dawki te były ustalane na podstawie w przybliżeniu równoważnych efektów hemodynamicznych, które można było osiągnąć stosując prostacykliny. Identyczny schemat dawkowania dotyczy badania *Oudiz 2004*.

Pod koniec 12 tygodnia średnia dawka podawanego treprostynilu wynosiła 9,3 ng/kg/min w badaniu *Simonneau 2002* oraz  $8,4 \pm 0,7$  ng/kg/min w analizie *Oudiz 2004* (u pacjentów, którzy nie przegrali leczenia).

Analogicznie do TRE było podawane placebo (podskórnie w podobnej dawce) w drugiej grupie terapeutycznej w obu badaniach. Dodatkowo w obu grupach można było podawać terapie konwencjonalne (BSC) wyszczególnione j.w.

W badaniu retrospektywnym *Barst 2006* wszyscy włączeni pacjenci byli poddani leczeniu TRE+BSC, przy czym TRE był podawany w ciągłej infuzji podskórnej przy użyciu pompy mikroinfuzyjnej. BSC obejmowało leki przeciwzakrzepowe, doustne leki rozszerzające naczynia, glikozydy nasercowe, diuretyki, suplementację tlenem. Lekarze w badaniu byli zaślepieni pod względem stosowanej terapii BSC. Pacjenci, którzy byli zrandomizowani do wcześniejszych badań otrzymywali TRE w tej samej dawce co na końcu badania RCT, dawka później była dostosowywana w uznaniu badacza. Acjenci, którzy otrzymywali wcześniej placebo i nowi pacjenci (*de novo patients*) rozpoczęli stosowanie TRE od dawki początkowej 1,25 ng/kg/min, a następnie w oparciu o objawy PAH i efekty uboczne leku dawka była stopniowo zwiększana.

W badaniu *Barst 2006* średni czas trwania leczenia dla 354 pacjentów, którzy nie przegrali badania wynosił  $135 \pm 41$  tygodni. Wszyscy pacjenci rozpoczęli terapię TRE. Łącznie 98 pacjentów (11%) rozpoczęło leczenie inną alternatywną prostacykliną (84 pts – i.v. EPO, 8 pts – ILO (inhalacje), 6 pts – doustnie beraprost), spośród których 97 pts zmieniło leczenie z TRE na inną prostacyklinę, a 1 pt otrzymywał dodatkowo inhalację ILO (TRE+ILO) w czasie trwania badania (przerwane po 8 dniach). W czasie trwania leczenia TRE 105 pacjentów (12%) otrzymywało dodatkowo BOS, a u 25 pts (3%) otrzymywało dodatkowo SIL. Żaden z tych pacjentów nie otrzymywał SIL +BOS łącznie z TRE. Jeśli chodzi o ciągłe leczenie TRE w 1, 2, 3 i 4 roku było ono stosowane u odpowiednio 538 (63%), 312 (36%), 135 (17%) i u 13 (2%) pacjentów. Na końcu badania (*cut-off*: 1 grudzień 2003) pacjenci otrzymywali TRE w czasie 1419 pacjento-lat, z ekspozycją do 4,5 lat. Dawka początkowa wzrosła do średnio 26, 36, 42 i 42 ng/kg/min w latach odpowiednio 1,2,3, i 4.

### **7.2.1. Skuteczność kliniczna**

Analiza skuteczności klinicznej na podstawie badania *Simonneau 2002* została przeprowadzona na podstawie oceny pierwszorzędowych, wzmacniających i drugorzędowych punktów końcowych w 12 tygodniowym okresie leczenia i obserwacji. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla punktów końcowych z zakresu skuteczności ocenianych w badaniach retrospektywnych: *Oudiz 2004* i *Barst 2006*.

Analiza ITT w ocenie skuteczności została zachowana w badaniu *Simonneau 2002* poza 1 pts, który nie otrzymał zaplanowanego leczenia, a także w badaniu *Barst 2006*.

Z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej z ocenianą interwencją (EPO+PDE-5i+ERA), wyniki które przedstawiono w niniejszym opracowaniu dotyczą jedynie wyników dla grupy TRE+BSC

Tabela 53. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Simonneau 2002, Oudiz 2004, Barst 2006)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Badanie</b>				
<b>Simonneau 2002, Oudiz 2004</b>				
6MWT	6MWT polega na zmierzeniu maksymalnego dystansu, który chory jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut. Im dłuższy dystans pokonany przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie; na wyjściu i w 12 tyg.	Mediana zmiany (zakres jako 25 i 75 percentyl)	-	-
<b>Barst 2006</b>				
Analiza przeżycia	-	-	Wskaźniki przeżycia dla kolejnych lat (1, 2, 3, 4) na podstawie krzywych Kaplana-Meiera. Ocena obejmowała czas od rozpoczęcia leczenia TRE do wystąpienia zgonu lub daty cut-off.	Odsetki (95% CI)
Zgony	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon w czasie do 12 tygodni	Liczba pacjentów n (%)	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon w czasie do 4 lat	Liczba pacjentów n (%)
Przeszczepy płuc <sup>^</sup>	Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep płuc do 12 tygodnia	Liczba pacjentów n (%)	Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep płuc do 4 lat	Liczba pacjentów n (%)
Pogorszenie kliniczne <sup>^</sup>	Liczba i odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie, a więc i leczenie, wskutek pogorszenia ich stanu klinicznego w 12 tygodniu	Liczba pacjentów n (%)	Liczba i odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie, a więc i leczenie, wskutek pogorszenia ich stanu klinicznego lub/i otrzymali leczenie ratunkowe do 4 lat	Liczba pacjentów n (%)
Ocena objawów PAH <sup>^</sup>	Ocena łączna objawów PAH w 16 punktowej skali w punktach na wyjściu i w 12 tyg. Im większa liczba punktów tym lepszy stan chorego.	Średnia liczba punktów (błąd standardowy (SE*)), średnia zmiana	-	-
Ocena duszności i zmęczenia	Ocena duszności i zmęczenia w punktach w skali <i>Dyspneo Fatigue Rating</i> na wyjściu i w 12 tyg. Im większa liczba punktów tym lepszy stan chorego.	Średnia (SE*), średnia zmiana	-	-
Ocena duszności w skali Borga	Ocena duszności zaraz po wykonanym 6MWT w punktach na wyjściu i w 12 tyg. Mniejsza liczba punktów odpowiada lepszej ocenie – mniejszej duszności.	Średnia końcowa (SE*), średnia zmiana	-	-

**Veltri® (epaprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej**

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Badanie</b>	<i>Simonneau 2002, Oudiz 2004</i>		<i>Barst 2006</i>	
Jakość życia	Poprawa jakości życia w skali MLHFQ (ang. <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i> ) w punktach w odniesieniu do stanu ogólnego, fizycznego i emocjonalnego w 12 tygodniu	Wartość p dla porównania TRE+BSC vs PL+BSC	-	-
Średnie ciśnienie w prawym przedsionku, mRAP [mm Hg]			-	
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mPAP [mm Hg]			-	
Częstość akcji serca [uderzenia /min]			-	
Wskaźnik sercowy (CI) [litr/min/m <sup>2</sup> ]			-	
Średnie ogólnoustrojowe ciśnienie tętnicze, mSAP [mm Hg]			-	
Wskaźnik ogólnoustrojowego oporu naczyniowego, SVRI [litr/min]^			-	
Wskaźnik naczyniowego oporu płucnego, PVRI [j/m <sup>2</sup> ]			-	
Wysycenie krwi żyłnej tlenem, SvO <sub>2</sub> [%]			-	
Wysycenie krwi tętniczej tlenem, SaO <sub>2</sub> [%]^			-	
Parametry hemodynamiczne	Parametry mierzone przez prawostronne serca na wyjściu i w 12 tygodniu	Średnia zmiana (SE*)		

\*Brak danych odnośnie błędu, jednak na podstawie innych źródeł np. badania Oudiz 2004 [22] określono, że jest to błąd standardowy (SE);

^nie oceniono w badaniu Oudiz 2004;

 ^^nie oceniono w badaniu *Simonneau 2002*

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

### 7.3.5. 6MWT

Dystans pokonany w teście 6-minutowego marszu (6MWT) został oceniony jedynie w badaniach *Simonneau 2002* i *Oudiz 2004* w 12 tygodniowym okresie obserwacji. Dłuższy dystans pokonany przez chorego w ciągu 6 minut świadczy o lepszej skuteczności leczenia.

Tabela S4. 6MWT; TRI+BSC (*Simonneau 2002, Oudiz 2004*)

Badania	Osiągnięta dawka [ng/kg/min]	N	Średnia (SE*) na wyjściu [m]	Średnia zmiana^ (SE*) [m]	Okres obserwacji/leczenia	GRADE
<i>Simonneau 2002</i>	9,3	233	326 (5)	10 (-24; 47)^^	12 tygodni	wysoka
	bd	18#	<150	51 (16)		średnia@
<i>Oudiz2004</i>	8,4	37	280 (13)	24 (12)**	12 tygodni	średnia@
<b>Pomiar w zależności od poziomu osiągniętej dawki (kwartylu)</b>						
<i>Simonneau 2002</i>	<5	45	bd	3,3 (10)	12 tygodni	średnia@
	5 - ,8,2	55	bd	1,4 (9)		średnia@
	8,2 -<13,8	49	bd	20 (8)		średnia@
	>13,8	53	bd	36,1 (10)		średnia@
<i>Oudiz 2004</i>	<3,8	7	bd	-14,9	12 tygodni	średnia@
	3,8 – 6,8	10	bd	14,5		średnia@
	6,8 – 9,0	9	bd	14,4		średnia@
	>9,0	11	bd	37,2		średnia@

\*brak danych odnośnie błędu, jednak na podstawie innych źródeł np. badania Oudiz 2004 [22] określono, że jest to błąd standardowy (SE)

\*\*mediana zmiany względem wartości wyjściowych wynosiła 10 metrów;

^zmiana względem wartości wyjściowych

^^Mediana zmiany względem wartości wyjściowych (zakres);

bd – brak danych

#zgodnie z wytycznymi pacjenci w IV FC-WHO/NYHA mają wynik 6MWD <165m zatem przyjęto, że liczba pacjentów z ciężką postacią PAH (u których dystans <150 m) równa jest liczbie pacjentów PAH w IV FC-NYHA

@nie zachowana analiza ITT

Analizując jedynie pacjentów z ciężką postacią PAH (IV FC-NYHA) średnia zmiana dystansu przebytego w 6MTW w grupie analizowanej TRE+BSC wyniosła 51 ± 16 metrów, zatem pacjenci uzyskali znaczną poprawę sprawności wysiłkowej. Należy tu zwrócić uwagę na niskie średnie dawki TRE stosowane w badaniu.

### 7.3.6. Analiza przeżycia

Jedynie na podstawie długoterminowego badania retrospektywnego *Barst 2006* analizowano przeżycie pacjentów w okresie obserwacji do 4 lat, na podstawie krzywych Kaplana-Meiera. Wyniki przedstawiono jako odsetki pacjentów, którzy przeżyli 1, 2, 3 i 4 rok badania spośród pacjentów narażonych na ciągłą ekspozycję TRE.

Poniżej w tabeli zebrano wskaźniki przeżycia dla kolejnych lat terapii treprostynilem+BSC.

*Veletri® (epaprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

**Tabela 55. Wskaźniki przeżycia u 860 pacjentów z PAH; TRE+BSC (Barst 2006)**

Badania	Punkt końcowy	N w grupie ryzyka	Wskaźnik przeżycia (95% CI)	GRADE	
<i>Barst 2006</i>	Przeżycie	1-roczone	538	87% (84; 89)	wysoka
		2-letnie	312	78% (75; 81)	
		3-letnie	135	71% (67; 75)	
		4-letnie	13	68% (63; 73)	

Autorzy na podstawie krzywych przeżycia oszacowali wskaźniki dla 1, 2, 3 i 4 lat leczenia 860 pacjentów, które wyniosły odpowiednio 87%, 78%, 71% i 68%. W kolejnych latach liczba pacjentów znajdujących się w grupie ryzyka (ciągła ekspozycja TRE) wynosiły odpowiednio 538, 312, 135 i 13 pacjentów dla 1, 2, 3 i 4 roku.

Dodatkowo przedstawiono poniżej wskaźniki przeżycia dla pacjentów będących w IV FC-NYHA dla 3 kolejnych lat ekspozycji na leczenie treprostynilem.

**Tabela 56. Wskaźniki przeżycia u 78 pacjentów z PAH w IV FC-NYHA; TRE+BSC (Barst 2006)**

Badania	Punkt końcowy	N w grupie ryzyka	Wskaźnik przeżycia (95% CI)	GRADE	
<i>Barst 2006</i>	Przeżycie	1-roczone	38	71% (58; 81)	wysoka
		2-letnie	23	62% (48; 73)	
		3-letnie	2	52% (36; 66)	

Autorzy na podstawie krzywych przeżycia oszacowali wskaźniki dla 1, 2, 3 lat leczenia 78 pacjentów z PAH IV FC-NYHA, które wyniosły odpowiednio 71%, 62%, 52%. W kolejnych latach liczba pacjentów znajdujących się w grupie ryzyka (ciągła ekspozycja TRE) wynosiły odpowiednio 38, 23, 2 i 0 pacjentów dla 1, 2, 3 i 4 roku.

### 7.3.7. Zgony, przeszczepy płuc, pogorszenie kliniczne

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia zgonów, przeszczepów płuc i pogorszenia klinicznego (utrata pacjentów z badania z powodu pogorszenia stanu klinicznego) w okresie obserwacji równym 12 tygodni przedstawiono poniżej.

**Tabela 57. Zgony, przeszczepy płuc i utrata pacjentów z badania z powodu pogorszenia klinicznego; TRE+BSC (Simonneau 2002, Oudiz 2004, Barst 2006)**

Badanie	Punkt końcowy	N	n (%)	Okres obserwacji/leczenia	GRADE
<i>Simonneau 2002</i>	Zgony	233	9 (3,9*)	12 tygodni	wysoka
<i>Oudiz 2004</i>		41	1 (2,4*)		wysoka
<i>Barst 2006</i>		860	168 (20*)		4 lata
<i>Simonneau 2002</i>	Przeszczepy płuc	233	0 (0,0)	12 tygodni	wysoka
<i>Barst 2006</i>		860	11 (1)		4 lata

Badanie	Punkt końcowy	N	n (%)	Okres obserwacji/leczenia	GRADE
<i>Simonneau 2002</i>	Utrata pacjentów z badania z powodu pogorszenia stanu klinicznego	233	6 (2,6*)	12 tygodni	wysoka
<i>Barst 2006</i>		860	117 (14)	4 lata	wysoka
<i>Simonneau 2002</i>	Łącznie: zgony, transplantacje, przerwanie badania wskutek pogorszenia klinicznego	233	13 (5,6*)	12 tygodni	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W czasie trwania badania łącznie spośród 233 pacjentów uczestniczących w próbie *Simonneau 2002* odnotowano 9 zgonów w grupie stosujących TRE+BSC. Spośród tych zgonów 7 pacjentów zmarło w czasie stosowania ocenianego leczenia, natomiast 2 pacjentów w tej grupie zmarło po wcześniejszym przerwaniu terapii TRE+BSC. Łącznie 6 pacjentów w grupie TRE+BSC przerwało badanie z powodu wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego, z czego 5 pacjentom zmieniono leczenie na epoprostenol (EPO) stosowany dożylnie.

W subpopulacji pacjentów z CTD-PAH (*Oudiz 2004*) podczas 12 tygodni obserwacji w grupie TRE+BSC zmarł 1 pacjent.

W długoterminowym (ponad 4-letnim) badaniu retrospektywnym *Barst 2006* odnotowano łącznie 168 zgonów (20%), z czego 136 zgonów (16%) prowadziło do przerwania badania, 11 przeszczepów (1%) oraz pogorszenie kliniczne, którego rezultatem było przerwanie badania u 117 pacjentów (14%). W ocenie badacza jeden zgon był związany z zastosowanym leczeniem TRE i był spowodowany progresją PAH.

### 7.3.8. Oceny: objawów PAH, duszności i zmęczenia, duszności w skali Borga, jakości życia wg MLHFQ

Szczegółowe dane dotyczące oceny objawów PAH, oceny duszności i zmęczenia, oceny duszności w skali Borga oraz jakości życia wg kwestionariusza MLHFQ z badania *Simonneau 2002* w okresie obserwacji równym 12 tygodni przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki przedstawiono jako średnie liczby punktów na wejściu i średnie końcowe.

W badaniu *Oudiz 2004* przedstawiono średnie końcowe i średnie zmiany w ocenie duszności i zmęczenia oraz średnie zmiany w ocenie duszności w skali Borga i jakości życia wg MLHFQ dla 12-tygodniowego okresu obserwacji.

**Tabela 58. Ocena objawów PAH, duszności i zmęczenia oraz duszności w skali Borga i jakości życia wg MLHFQ; TRE+BSC (*Simonneau 2002, Oudiz 2004*)**

Punkt końcowy	N	Średnia baseline (SE*) [pkt]	Średnia końcowa (SE*) [pkt]	Średnia zmian (SE*) [pkt]	Okres obserwacji/leczenia	GRADE
<i>Simonneau 2002</i>						
Ocena łączna objawów PAH	233	7,6 (0,5)	8,5 (0,5)	0,9 (bd)	12 tygodni	wysoka
Ocena duszności i zmęczenia	233	4,2 (0,1)	5,4 (0,2)	1,2 (bd)		wysoka



Punkt końcowy	N	Średnia baseline (SE*) [pkt]	Średnia końcowa (SE*) [pkt]	Średnia zmian (SE*) [pkt]	Okres obserwacji/leczenia	GRADE
<i>Simonneau 2002</i>						
Ocena duszności w skali Borga	233	4,3 (0,2)	3,2 (0,2)	-1,1 (bd)		wysoka
<i>Oudiz 2004</i>						
Ocena duszności i zmęczenia	37	3,6 (0,3)	4,4 (0,4)	0,9 (0,2)		średnia@
Ocena duszności w skali Borga	37	bd	bd	-0,6 (0,5)	12 tygodni	średnia@
Jakość życia wg MLHFQ <sup>^</sup>	37	bd	bd	-5,6 (1,8)		średnia@

\*Nie sprecyzowano w badaniu miary rozrzutu wartości średniej; na podstawie badania Oudiz 2004 [22] określono, że jest to prawdopodobnie błąd standardowy (SE);

bd – brak danych;

<sup>^</sup>dotyczy punktów w ocenie funkcjonowania fizycznego

@nie zachowana analiza ITT

W 12 tygodniu leczenia w grupie TRE+BSC odnotowano poprawę w odniesieniu do oceny objawów PAH o 0,9 punkta oraz w ocenie duszności i zmęczenia o 1,2 punkta (*Simonneau 2002*) i o 0,9 punkta (*Oudiz 2004*). Również w ocenie duszności w skali Borga odnotowano poprawę o 1,1 punkta (-1,1; *Simonneau 2002*), oraz o 0,6 punkta (-0,6; *Oudiz 2004*), gdzie spadek liczby punktów oznaczał poprawę.

Jakość życia wg MLHFQ została przez autorów *Simonneau 2002* oceniona w porównaniu do grupy placebo, zatem podano wartości p dla różnicy zmian między grupami terapeutycznymi TRE+BSC vs PL+BSC. Odnotowano istotną poprawę jakości życia w grupie TRE+BSC w ocenie funkcjonowania fizycznego w 12 tygodniu (p=0,0064) oraz odnotowano poprawę w ocenie łącznej jakości życia w tej grupie, ale bez istotnych różnic względem grupy PL+BSC (p=0,17).

W badaniu *Oudiz 2004* odnotowano korzystny wpływ leczenia TRE+BSC na funkcjonowanie fizyczne oceniane w jakości życia, średnia zmiana liczby punktów wyniosła -5,6.

### 7.3.9. Parametry hemodynamiczne

Szczegółowe dane dotyczące zmiany w zakresie parametrów hemodynamicznych na podstawie badań *Simonneau 2002* i *Oudiz 2004* przedstawiono poniżej.

Tabela S9. Parametry hemodynamiczne; TRE+BSC (*Simonneau 2002*, *Oudiz 2004*)

Punkt końcowy	Badanie	N	Średnia wyjściowa (SE)	Średnia zmiana (SE)	GRADE
mRAP [mm Hg]	<i>Simonneau 2002</i>	233	10 (0,4)	-0,5 (0,4)	wysoka
	<i>Oudiz 2004</i>	37	12 (1)	-2 (1)	średnia@
mPAP [mm Hg]	<i>Simonneau 2002</i>	233	62 (1)	-2,3 (0,5)	wysoka
	<i>Oudiz 2004</i>	37	52 (2)	-3 (1)	średnia@

Punkt końcowy	Badanie	N	Średnia wyjściowa (SE)	Średnia zmiana (SE)	GRADE
mSAP [mm Hg]	<i>Simonneau 2002</i>	233	90 (1)	-1,7 (0,9)	wysoka
	<i>Oudiz 2004</i>	37	90 (2)	-1 (2)	średnia@
Częstość akcji serca [uderzenia /min]	<i>Simonneau 2002</i>	233	82 (1)	-0,5 (0,8)	wysoka
	<i>Oudiz 2004</i>	37	83 (2)	0 (2)	średnia@
Wskaźnik sercowy (CI)[litr/min/m <sup>2</sup> ]	<i>Simonneau 2002</i>	233	2,4 (0,1)	0,12 (0,04)	wysoka
	<i>Oudiz 2004</i>	37	2,1 (0,1)	0,2 (0,1)	średnia@
SVRI [litr/min]	<i>Simonneau 2002</i>	233	38 (1)	-3,5 (0,9)	wysoka
PVR [j/m <sup>2</sup> ]	<i>Simonneau 2002</i>	233	26 (1)	-3,5 (0,6)	wysoka
	<i>Oudiz 2004</i>	37	25 (3)	-4 (2)	średnia@
SvO <sub>2</sub> [%]	<i>Simonneau 2002</i>	233	62 (1)	2,0 (0,8)	wysoka
	<i>Oudiz 2004</i>	37	61 (2)	0 (2)	średnia@
SaO <sub>2</sub> [%]	<i>Oudiz 2004</i>	37	94 (1)	0 (1)	średnia@

\*Względem wartości wyjściowej

@nie zachowana analiza ITT

Porównując grupę TRE+BSC z grupą PL+BSC w badaniu *Simonneau 2002* odnotowano istotne statystycznie różnice zmian na korzyść interwencji w ocenie wszystkich parametrów hemodynamicznych za wyjątkiem częstości akcji serca oraz średniego ogólnoustrojowego ciśnienia tętniczego w okresie obserwacji równym 12 tygodni.

W badaniu *Oudiz 2004* porównując obie grupy terapeutyczne odnotowano trend w kierunku poprawy parametrów hemodynamicznych dla grupy TRE+BSC odnośnie: mPAP ( $p=0,095$ ) i mRAP ( $p=0,056$ ) oraz znaczącą istotnie różnicę na korzyść TRE+BSC dla wskaźnika sercowego ( $p=0,007$ ) i dla PVR ( $p=0,006$ ) w 12 tygodniowym okresie obserwacji.

## 7.4. Bezpieczeństwo

Autorzy włączonych prób klinicznych i badań retrospektywnych przedstawili w ramach profilu bezpieczeństwa dane dotyczące:

- liczb i odsetków pacjentów, u których wystąpiły najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (AEs) – *Simonneau 2002, Barst 2006*; w badaniu *Oudiz 2004* jedynie dane dla bólu w miejscu iniekcji;
- liczb i odsetków pacjentów, u których wystąpiły AEs związane z leczeniem TRE – *Barst 2006*;
- liczb i odsetków pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane oraz ciężkie AEs związane z leczeniem TRE – *Oudiz 2004* (opisowo) i *Barst 2006*;
- TEAEs (*treatment emergent adverse events*) występujące u co najmniej 10% pts – *Barst 2006*;
- liczb i odsetków pacjentów, którzy przerwali leczenie ogółem i z powodu wystąpienia nietolerowanych AEs *Oudiz 2004, Barst 2006*;

- liczb i odsetków pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu wystąpienia nietolerowanego bólu brzuszego w miejscu infuzji – *Simonneau 2002*;
- zmian w parametrach hematologicznych i biochemicznych- *Simonneau 2002 i Borst 2006*

w okresie *follow-up*.

W ocenie wszystkich ww. punktów końcowych zachowano analizę ITT (analiza obejmowała wszystkich zrandomizowanych do badania pacjentów), poza 1 pt który nie otrzymał leczenia w badaniu *Simonneau 2002*.

#### 7.4.1. AEs

Szczegółowe dane dotyczące najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie TRE+BSC w krótkim (12 tygodni) okresie badania i leczenia przedstawiono poniżej.

**Tabela 60. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiły najczęstsze zdarzenia niepożądane (AEs) w okresie 12 tygodni; TRE+BSC (*Simonneau 2002, Oudiz 2004*)**

Badanie	AE	N	n (%)	GRADE
<i>Simonneau 2002</i>	Ból w miejscu wstrzyknięcia	233	200 (85)	wysoka
<i>Oudiz 2004</i>		41	34* (83)	wysoka
<i>Simonneau 2002</i>	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	233	196 (83)	wysoka
	Krwawienie/zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	233	79 (34)	wysoka
	Ból głowy	233	64 (27)	wysoka
	Biegunka	233	58 (25)	wysoka
	Nudności	233	52 (22)	wysoka
	Wysypka	233	32 (14)	wysoka
	Ból szczęki	233	31 (13)	wysoka
	Rozszerzenie naczyń	233	25 (11)	wysoka
	Zawroty głowy	233	21 (9)	wysoka
	Obrzęk	233	21 (9)	wysoka
Wymioty	233	12 (5)	wysoka	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Należy zauważyć, że w badaniu *Simonneau 2002* jak i *Oudiz 2004* stosowano niskie średnie dawki TRE, więc można się spodziewać lepszego profilu bezpieczeństwa dla tej terapii w porównaniu z terapią trójlekową. W badaniu *Simonneau 2002* raportowano, że grupie TRE+BSC w okresie 12 tygodni wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych odnotowano ból w miejscu iniekcji (85% osób), reakcję w miejscu iniekcji (83% osób), krwawienia/zasinienia w miejscu iniekcji (34% osób), ból głowy (27% osób), biegunkę (25% osób), nudności (22% osób), wysypkę (14% osób), ból szczęki (13% osób), wazodylatację – rozszerzenie naczyń krwionośnych (11% osób), zawroty głowy (9% osób), obrzęk (9% osób), wymioty (5% osób). Ponadto w grupie przyjmującej treprostynil odnotowano krwawienie z przewodu pokarmowego u 3 pacjentów (1,3% osób), w

tym: smoliste stolce (3 pts), krwawe wymioty (1 pt), krwawienie z odbytu (1 pt). U 2 z tych pacjentów niezbędne było przetoczenie krwi. Podczas leczenia treprostynilem obrzęk kończyn dolnych występował częściej w grupie TRE+BSC w porównaniu do grupy PL+BSC. W czasie badania nie 100rugorząd infekcja w miejscu podania. urządzenia do wykonywania infuzji wystąpiła u 24% osób.

Autorzy *Oudiz 2004* wymieniają następujące AEs, które były przyczyną ograniczenia wzrostu dawki TRE: ból i reakcje w miejscu iniekcji, biegunka, ból głowy, nudności, ból szczęki, ból w klatce piersiowej, ból pleców oraz niepokój.

Poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów u których wystąpiły AEs (u >3% pts) oraz AEs o ciężkiej intensywności związane z leczeniem (występujących u co najmniej 1% pts) w długim (4 lata) okresie obserwacji. Na podstawie badania *Barst 2006*.

**Tabela 61. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiły AEs ogółem, najczęstsze (u >3% pacjentów) zdarzenia niepożądane (AEs) i AEs o ciężkiej intensywności związane z leczeniem w okresie 4 lat; TRE+BSC (*Barst 2006*)**

AE	N	n (%)	GRADE
<b>Ogółem</b>	860	415	wysoka
<b>Ból w miejscu wstrzyknięcia</b>	860	792 (92)	wysoka
<b>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia</b>	860	700 (81)	wysoka
<b>Krwawienie/zasinienie w miejscu wstrzyknięcia</b>	860	170 (20)	wysoka
<b>Infekcja</b>	860	35 (4)	wysoka
<b>AEs o ciężkiej intensywności związane z leczeniem</b>			
<b>Ból głowy</b>	860	15 (2)	wysoka
<b>Biegunka</b>	860	11 (1)	wysoka
<b>Nudności</b>	860	10 (1)	wysoka
<b>Ból</b>	860	12 (1)	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Barst 2006* raportowano, że najczęściej występowały ból w miejscu wstrzyknięcia (92%) oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia (81%). Ponadto występowały krwawienia i zasinienia w miejscu iniekcji (20%) oraz infekcje (4%), które były związane z zastosowanym leczeniem. Ponadto wśród AEs o ciężkiej intensywności, które były związane z leczeniem można było zaliczyć ból gowy, biegunkę, nudności i ból.

Autorzy *Barst 2006* podają dodatkowo, że komplikacje związane z zestawem do wykonywania infuzji wystąpiły u 30% osób.

#### 7.4.2. Ciężkie AEs

Poniżej w tabeli zebrano dane odnośnie częstości występowania ciężkich AEs ogółem oraz tych związanych z leczeniem TRE, które raportowano w długim okresie obserwacji wynoszącym ponad 4 lata.

**Tabela 62. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie AEs ogółem i ciężkie AEs związane z leczeniem TRE w okresie 4 lat; TRE+BSC (Barst 2006)**

Ciężkie AEs	N	n (%)	GRADE
<b>Ciężkie AEs ogółem</b>			
Ciężkie AEs ogółem	860	415 (48)	wysoka
Niewydolność serca	860	122 (14)	wysoka
Nadciśnienie płucne	860	76 (9)	wysoka
Omdlenie	860	38 (4)	wysoka
Zapalenie płuc	860	37 (4)	wysoka
Duszność	860	28 (3)	wysoka
<b>Ciężkie AEs związane z leczeniem TRE</b>			
Infekcje w miejscu iniekcji	860	9 (1)	wysoka
Systemowe nadciśnienie	860	8 (1)	wysoka
Ból miejscowy	860	7 (1)	wysoka
Duszność	860	4 (<1)	wysoka
Omdlenie	860	4 (<1)	wysoka
Niewydolność serca	860	4 (<1)	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Barst 2006* odnotowano ogółem 48% pacjentów u których wystąpiły ciężkie AEs, w szczególności najczęściej wystąpiły : niewydolność serca (14%), nadciśnienie płucne (9%). Wśród ciężkich Aes związanych z leczeniem TRE wystąpiły infekcje i ból związane z iniekcją, systemowe nadciśnienie, duszność, omdlenie i niewydolność serca.

Autorzy *Oudiz 2004* podają, iż ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły z podobną częstością w obu grupach terapeutycznych i żadne z nich nie było związane z zastosowanym leczeniem.

### 7.4.3. TEAEs

Autorzy *Barst 2006* raportują również TEAE, które definiują jako te dobrze scharakteryzowane działania uboczne prastacyklin i ich analogów, które występowały u co najmniej 10% pacjentów. Poniżej wyszczególniono w tabeli dane dotyczące omawianego punktu końcowego w długim okresie obserwacji (4 lata).

**Tabela 63. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły najczęstsze (u  $\geq 10\%$  pts) TEAEs w okresie 4 lat; TRE+BSC (Barst 2006)**

TEAE	N	n (%)	GRADE
Ból głowy	860	214 (25)	wysoka

*Veletri® (epaprastenal) stasawany w terapii skajarzonej z inhibitarem PDE-5 oraz antaganistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

TEAE	N	n (%)	GRADE
Biegunka	860	365 (42)	wysoka
Nudności	860	235 (27)	wysoka
Ból szczęki	860	195 (23)	wysoka
Ból	860	139 (16)	wysoka
Rozszerzenie naczyń	860	115 (13)	wysoka
Anoreksja	860	89 (10)	wysoka
Wysypka	860	88 (10)	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu Barst 2006 odnotowano wśród TEAE najczęściej biegunki (42%), nudności (27%), ble głowy (25%) i ból szczęki (23%) podczas 4-letniego okresu obserwacji.

#### 7.4.4. Przerwanie leczenia

W omawianej próbie klinicznej *Simonneau 2002* przedstawiono dane odnośnie liczby i odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie wskutek wystąpienia bólu brzuszego w miejscu iniekcji w okresie 12 tygodni obserwacji. Dodatkowo w analizie *Oudiz 2004* i *Bart 2006* autorzy prezentują liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie ogółem i wskutek nietolerowanych AEs w okresie odpowiednio 12 tygodni i do 4 lat.

Dane dla ocenianych punktów końcowych w grupie TRE+BSC zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 64.** Liczba i odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie ogółem, z powodu AEs, z powodu wystąpienia bólu brzuszego w miejscu iniekcji w okresie 12 tygodni i 4 lat; TRE+BSC (*Simonneau 2002, Oudiz 2004*)

Badanie	Punkt końcowy	N	n (%)	GRADE
<b>Okres obserwacji: 12 tygodni</b>				
<i>Simonneau 2002</i>	Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia bólu brzuszego w miejscu iniekcji	233	18 (8)	wysoka
<i>Oudiz 2004</i>	Przerwanie leczenia ogółem	41	4 (9,8*)	wysoka
	Przerwanie leczenia z powodu AEs	41	3 (7,3*)	wysoka
<b>Okres obserwacji: 4 lata</b>				
<i>Barst 2006</i>	Przerwanie leczenia ogółem	860	506 (59)	wysoka
	Przerwanie leczenia z powodu AEs	860	199 (23)	wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

8% pacjentów w grupie TRE+BSC przerwało leczenie na skutek bólu brzuszego w miejscu iniekcji w okresie do 12 tygodni leczenia. Ogółem badanie przerwało 10% pacjentów, a 7% przerwało z powodu występujących AEs.

W długim okresie obserwacji (ponad 4 lata) badanie *Barst 2006* przerwało 59% pacjentów, z czego z powodu AEs aż 23% pacjentów. Inne powody przerwania badania obejmowały zgony (16%), transplantacje (1%), pogorszenie kliniczne (14%), wycofanie zgody na badanie (3%), naruszenie protokołu badania (1%) oraz utratę

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

z okresu obserwacji (<1%). Wśród AEs, które prowadziły do przerwania badania, oprócz tych związanych z iniekcją, można wymienić jedynie ból głowy, który u 5 pts prowadził do przerwania badania i leczenia.

#### **7.4.5. Parametry laboratoryjne i życiowe**

Autorzy *Simonneau 2002* potwierdzają, że nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w ocenie parametrów laboratoryjnych (hematologicznych i biochemicznych) w obu obserwowanych ramionach terapeutycznych w okresie 12 tygodni.

W analizie retrospektywnej *Barst 2006* również potwierdzono, że wszystkie średnie wartości dotyczące parametrów chemicznych, hematologicznych, związanych z koagulacją i analizą moczu były w zakresie prawidłowym przez cały 4-letni okres terapeutyczny.

## 8. ZESTAWIENIE WYNIKÓW Z BADAŃ DLA OCENIANEGO SCHEMATU TERAPEUTYCZNEGO ORAZ KOMPARATORÓW

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano adekwatnych badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego EPO+SIL w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych. Zatem wszystkie przedstawione w niniejszym rozdziale wyniki badań włączonych dotyczą populacji pacjentów wcześniej leczonych z PAH.

### 8.1. Zestawienie wyników EPO+PDE-Si+ERA vs EPO+SIL oraz EPO+PDE-Si+ERA vs TRE+SIL u pacjentów z PAH wcześniej leczonych

Poniżej zestawiono wyniki z badań dla ocenianego schematu terapeutycznego (EPO+PDE-Si+ERA) z wynikami badań dla komparatorów (EPO+SIL, TRE+SIL oraz TRE+BSC) dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa. Ocenę przeprowadzono dla zbliżonych okresów obserwacji.

Należy podkreślić, że w poniższej tabeli w przypadku badań zakwalifikowanych po stronie komparatora zestawiono wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji oraz okresu obserwacji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach włączonych do ocenianego schematu terapeutycznego.

Tabela 65. Wskaźniki przeżycia – zestawienie danych; EPO +PDE-Si+ERA vs EPO+SIL vs TRE+BSC

Badanie	Punkt końcowy	N	Wskaźnik przeżycia (95% CI)	
<b>EPO+PDE-Si+ERA</b>				
<i>Bergot 2014</i>	Całkowite przeżycie	1-roczone	24	76% (bd)
		2-letnie	14	58% (bd)
		3-letnie	3	53% (bd)
<i>Ogawa 2014</i>	Całkowite przeżycie	1-letnie	54	98% (bd)
		2-letnie	50	96% (bd)
		3-letnie	42	96% (bd)
<b>EPO+SIL</b>				
<i>PACES-2</i>	Całkowite przeżycie	1-roczone		92% (bd)
		2-letnie	134	81% (bd)
		3-letnie		74% (bd)
<b>TRE+BSC</b>				
<i>Barst 2006</i>	Całkowite przeżycie	1-roczone	38	71% (58; 81)
		2-letnie	23	62% (48; 73)
		3-letnie	2	52% (36; 66)



*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

**Tabela 66. Zgony oraz przeszczepy - zestawienie danych dla zbieżnych okresów obserwacji 8-24 tyg oraz 12-36 m-cy; EPO+PDE-Si+ERA vs EPO+SIL vs TRE+BSC**

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	N	n (%)
<b>Zestawienie danych dla 8-24 tygodniowego okresu obserwacji</b>					
<i>Bergot 2014</i>	12 tygodni			35	3 (8,6)
<i>EPITOME-1*</i>	8 tygodni	EPO+PDE-5i+ERA		20	3 (15)
<i>Conficoni</i>	24 tygodnie			40	2 (5)
<i>PACES-1</i>	16 tygodni	EPO+SIL	<b>Zgony</b>	134	0 (0)
<i>Simonneau 2002</i>	12 tygodni	TRE+BSC		233	9 (3,9)
<i>Oudiz 2004</i>	12 tygodni			41	1 (2,4)
<i>Bergot 2014</i>	12 tygodni	EPO+PDE-5i+ERA		35	1 (2,9)
<i>PACES-1</i>	16 tygodni	EPO+SIL	<b>Przeszczepy płuc</b>	134	0 (0)
<i>Simonneau 2002</i>	12 tygodni	TRE+BSC		233	0 (0)
<b>Zestawienie danych dla 12-36 miesięcznego okresu obserwacji</b>					
<i>Bergot 2014</i>	20 miesięcy	EPO+PDE-5i+ERA		35	14 (40)
<i>PACES-2</i>	3 lata	EPO+SIL	<b>Zgony</b>	265	64 (24)
<i>Sripasart 2013</i>	12 miesięcy	TRE+SIL		21	3 (14,3)
<i>Bergot 2014</i>	20 miesięcy	EPO+PDE-5i+ERA		35	4 (11,4)
<i>PACES-2</i>	3 lata	EPO+SIL	<b>Przeszczepy płuc</b>	265	7 (2,6)

\*Dla badania *EPITOME-1* przedstawiono wyniki łącznie dla okresu leczenia wynoszącego 28 dni oraz dla trwającego 30 dni okresu obserwacji dla profilu bezpieczeństwa

Tabela 67. 6MWT oraz parametry hemodynamiczne; zestawienie danych dla zbieżnych okresów obserwacji 12-24 tyg oraz 12-36 m-cy; EPO+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL vs TRE+BSC vs TRE+SIL

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	N	Wartość wyjściowa*	Wartość końcowa*	Zmiana względem wartości wyjściowej*
Zestawienie danych dla 12-24 tygodniowego okresu obserwacji							
Bergot 2014	16 tygodni	EPO+PDE-5i+ERA		19	298 (210)	-	41 (75)
Conficoni 2012	24 tygodnie			38	361 (134)	465 (100)	-
PACES-1	16 tygodni	EPO+SIL	6MWT [m]	133	350,5 (338,7; 362,4) <sup>^</sup>	-	29,8 (18,5; 41,2) <sup>^</sup>
Simonneau 2002	12 tygodni			233	326 (5)**	-	10 (-24; 47) <sup>^</sup> **
Oudiz 2004	12 tygodni	TRE+BSC		37	280 (13)	-	24 (12)
Bergot 2014	16 tygodni	EPO+PDE-5i+ERA		18	10,7 (3,9)	-	-0,2 (4,0)
PACES-1	16 tygodni	EPO+SIL		35	9,5 (7,5; 11,6) <sup>^</sup>	-	-0,4 (-2,0; 1,2) <sup>^</sup>
Simonneau 2002	12 tygodni			233	10 (0,4)**	-	-0,5 (0,4)**
Oudiz 2004	12 tygodni	TRE+BSC		37	12 (1)**	-	-2 (1)**
Bergot 2014	16 tygodni	EPO+PDE-5i+ERA		20	53,1 (7,4)	-	-2,3 (6,0)
Conficoni 2012	24 tygodnie			38	65 (17)	61 (14)	-
PACES-1	16 tygodni	EPO+SIL	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej [mm Hg]	35	47,6 (44,6; 50,5) <sup>^</sup>	-	-0,1 (-2,4; 2,2) <sup>^</sup>
Simonneau 2002	12 tygodni			233	62 (1)**	-	-2,3 (0,5)**
Oudiz 2004	12 tygodni	TRE+BSC		37	52 (2)**	-	-3 (1)**
Bergot 2014	16 tygodni	EPO+PDE-5i+ERA		20	1,9 (0,7)	-	0,5 (0,7)

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	N	Wartość wyjściowa*	Wartość końcowa*	Zmiana względem wartości wyjściowej*
<i>Conficoni 2012</i>	24 tygodnie			38	2,2 (0,4)	3,0 (0,6)	0,8#
<i>Simonneau 2002</i>	12 tygodni	TRE+BSC	Wskaźnik sercowy [litr/min/m <sup>2</sup> ]	233	2,4 (0,1)**	-	0,12 (0,04)**
<i>Oudiz 2004</i>	12 tygodni			37	2,1 (0,1)	-	0,2 (0,1)**
<i>Bergot 2014</i>	16 tygodni	EPO+PDE-Si+ERA	Naczyniowy opór płucny [dyna/sek/cm <sup>5</sup> ]	20	1064 (422)	-	-299 (461)
<i>Conficoni 2012</i>	24 tygodnie			38	15,6 (5,7)&	10,3 (3,4)&	-
<i>PACES-1</i>	16 tygodni	EPO+SiL		26	794,6 (672,5; 916,7) <sup>^^</sup>	-	-149,2 (-255,3; -43,1) <sup>^^</sup>
<i>Conficoni 2012&amp;</i>	24 tygodnie	EPO+PDE-Si+ERA		38	57 (8)	63 (11)	-
<i>PACES-1</i>	16 tygodni	EPO+SiL	Wysycenie krwi żyłnej tlenem [%]	32	62,6 (58,8; 66,4) <sup>^^</sup>	-	1,1 (-2,0; 4,2)
<i>Simonneau 2002</i>	12 tygodni			233	62 (1)**	-	2,0 (0,8)**
<i>Oudiz 2004</i>	12 tygodni	TRE+BSC		37	61 (2)**	-	0 (2)**
<b>Zestawienie danych dla 24-52 tygodniowego okresu obserwacji</b>							
<i>Conficoni 2012</i>	24 tygodnie	EPO+PDE-Si+ERA	6MWT [m]	38	361 (134)	465 (100)	104#
<i>Sripasart 2013</i>	12 miesięcy	TRE+SiL		12	246 (bd)	309,11 (bd)	63,11#

\*Średnia (SD)

<sup>^</sup>95% CI

<sup>\*\*</sup>5E

<sup>^^</sup>Mediana (zakres)

&W badaniu *Conficoni 2012* PVR wyrażony został w jednostkach Wooda

#Obliczono na podstawie dostępnych danych

*Veletri® (epoprostenal) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Tabela 68. Bezpieczeństwo; zestawienie danych dla zbieżnych okresów obserwacji; EPO+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL vs TRE+BSC

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	N	n (%)
<b>Zestawienie danych dla 8-16 tygodniowego okresu obserwacji</b>					
<i>EPITOME-1</i>	8 tygodni	EPO+PDE-5i+ERA	Ciężkie zdarzenia niepożądane	20	5 (25)
<i>PACES-1</i>	16 tygodni	EPO+SIL		134	3 (2,2)
<i>EPITOME-1</i>	8 tygodni	EPO+PDE-5i+ERA	Ból szczęki	20	15 (75)
<i>PACES-1</i>	16 tygodni	EPO+SIL		134	14 (10)
<i>Simonneau 2002</i>	12 tygodni	TRE+BSC		233	31 (13)
<i>EPITOME-1</i>	8 tygodni	EPO+PDE-5i+ERA	Nudności	20	10 (50)
<i>Simonneau 2002</i>	12 tygodni	TRE+BSC		233	52 (22)
<i>EPITOME-1</i>	8 tygodni	EPO+PDE-5i+ERA	Ból głowy	20	13 (65)
<i>PACES-1</i>	16 tygodni	EPO+SIL		134	76 (57)
<i>Simonneau 2002</i>	12 tygodni	TRE+BSC		233	64 (27)
<i>EPITOME-1</i>	8 tygodni	EPO+PDE-5i+ERA	Biegunka	20	6 (30)
<i>PACES-1</i>	16 tygodni	EPO+SIL		134	34 (25)
<i>Simonneau 2002</i>	12 tygodni	TRE+BSC		233	58 (25)
<i>EPITOME-1</i>	8 tygodni	EPO+PDE-5i+ERA	Uderzenie gorąca	20	9 (45)
<i>PACES-1</i>	16 tygodni	EPO+SIL		134	26 (19)
<i>EPITOME-1</i>	8 tygodni	EPO+PDE-5i+ERA	Wymioty	20	3 (15)
<i>Simonneau 2002</i>	12 tygodni	TRE+BSC		233	12 (5)
<i>EPITOME-1</i>	8 tygodni	EPO+PDE-5i+ERA	Bóle kończyn	20	3 (15)
<i>PACES-1</i>	16 tygodni	EPO+SIL		134	34 (25)

## 8.2. Konkluzje z wyników z odniesieniem do charakterystyk populacji uwzględnionych w porównywanych badaniach

Wyciągając wnioski z przedstawionych w niniejszym rozdziale wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, zestawionych w tabelach dla porównania EPO+PDE-5i+ERA z odpowiednimi komparatorami (EPO+SIL i TRE+SIL) w zbieżnych okresach obserwacji, należy rozpatrzyć ewentualną heterogeniczność kliniczną występującą w porównywanych badaniach.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

W ocenie przeżycia pacjentów w okresach obserwacji dla 1 roku, 2 lat i 3 lat można zaobserwować najwyższe wskaźniki całkowitego przeżycia w badaniu *Ogawa 2014* dla ocenianej interwencji wynoszące w kolejnych latach 98%, 96% i 96%. Zatem można stwierdzić, że uzyskano lepsze całkowite przeżycie dla EPO+PDE-5i+ERA w porównaniu do EPO+SIL (*PACES-2*), gdzie wskaźniki przeżycia wyniosły odpowiednio 92%, 81% i 74%, a także w porównaniu do TRE+BSC (*Barst 2006*), gdzie wskaźniki te u wszystkich pacjentów ogółem wyniosły 87%, 78% i 71%, natomiast u pacjentów w IV FC-WHO/NYHA wyniosły odpowiednio 71%, 62% i 52%. Jednak w drugim badaniu włączonym po stronie analizowanej interwencji trójlekowej *Bergot 2014* uzyskano patrząc na same wyniki dotyczące przeżywalności niższe wskaźniki odpowiednio dla 1, 2 i 3 lat wynoszące 76%, 58% i 53%.

Rozpatrując jednak charakterystyki populacji włączonych do powyższych badań należy zauważyć, że w badaniu *Bergot 2014* uczestniczyło aż 54% chorych z PAH w bardzo zaawansowanym stadium (IV FC-WHO/NYHA), w drugim badaniu po stronie ocenianej interwencji (*Ogawa 2014*) - około 29% pacjentów PAH IV FC-WHO/NYHA, natomiast w badaniach po stronie komparatorów odsetki pacjentów w tak zaawansowanym stadium PAH były znacząco mniejsze i wynosiły 8% w badaniu *PACES* oraz 9% w badaniu *Barst 2006*.

Mimo, że w badaniu *PACES-2* przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z wynikiem 6MWT <325 metrów, to należy podkreślić, że w badaniu *Bergot 2014* średni dystans pokonany w 6MWT na wyjściu wynosił 278 metrów, co świadczy o tym, że pacjenci stosujący terapię EPO+PDE-5i+ERA byli wyjściowo w gorszym stanie klinicznym niż pacjenci stosujący w badaniach terapię dwulekową. W związku z powyższym nie tylko można spodziewać się gorszego przeżycia wśród pacjentów po stronie ocenianej terapii, a więc większej liczby zgonów, ale również możliwej większej liczby wykonanych przeszczepów u tych pacjentów (w tym przypadku 1 pt vs 0 pts dla terapii trójlekowej vs dwulekowej dla krótkiego okresu obserwacji).

Rzeczywiście w ocenie zgonów w krótkim okresie obserwacji (8-24 tyg) odnotowano największy odsetek zgonów u pacjentów stosujących terapię trójlekową (15% w badaniu *EPITOME-1* i 8,6% w badaniu *Bergot 2014*), natomiast u pacjentów stosujących EPO+SIL nie zaobserwowano zgonów w okresie 16 tyg (*PACES-1*), a u stosujących TRE+BSC odnotowano 3,9% (*Simonneau 2002*) i 2,4% (*Oudiz 2004*) przypadków zgonów. Choć w badaniu *EPITOME-1* 15% pacjentów było w IV klasie czynnościowej wg WHO/NYHA (a więc mniej w porównaniu do 54% pacjentów w tej klasie w badaniu *Bergot 2014*), to względem badania *Simonneau 2002*, do którego włączano również pacjentów w II FC-WHO/NYHA (gdzie 8% pacjentów IV FC-WHO/NYHA, 82% w III FC i 11% w II FC) jest to wyższy odsetek pacjentów, u których bardziej prawdopodobne jest wystąpienie zgonu, niż u pacjentów w lepszym stanie klinicznym. Tu również warto zauważyć, że w odniesieniu do badania *Oudiz 2004*, w którym już 22% pacjentów miało IV FC-WHO/NYHA (czyli nieco więcej), odnotowano jednak mniej zgonów niż dla ocenianej interwencji. Jednak biorąc pod uwagę wyniki przedstawiane łącznie populacja w grupie ocenianej interwencji (EPO+PDE-5i+ERA) obejmowała pacjentów z PAH w III –IV FC-WHO/NYHA, natomiast populacja w badaniu *Oudiz 2004* ogółem wciąż była w lepszym stanie klinicznym, gdyż obejmowała też 11% pacjentów z II FC-WHO/NYHA, u których prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu jest znacznie mniejsze niż u pacjentów w IV FC.

W okresie obserwacji od 12 do 36 miesięcy (1-3 lat) odnotowano 14 zgonów (40%) w badaniu *Bergot 2014* (EPO+PDE-5i+ERA) natomiast w badaniach po stronie komparatorów 64 zgony (24%) dla EPO+SIL (*PACES-2*) oraz 3 zgony (14%) dla TRE+SIL (*Sriprasart 2013*). Również tutaj nie należy podsumowywać wyników bez wglądu w charakterystykę populacji włączonych do porównania. Zgodnie z ww. opisem stan kliniczny pacjentów w badaniu *Bergot 2014* był nieporównywalnie gorszy od pacjentów z badaniu *PACES*, natomiast w badaniu *Sriprasart 2013* także jedynie 29% pacjentów była w IV FC-WHO/NYHA, a większość (71%) w III FC-WHO/NYHA. Zatem porównując odsetki odnotowanych zgonów w tych badaniach należy uwzględnić poprawkę na stan kliniczny uczestniczących w próbach pacjentów, który był nieporównywalnie gorszy w badaniu dla ocenianej interwencji.

Przeszczepy płuc w dłuższym okresie obserwacji również częściej wystąpiły po stronie EPO+PDE-5i+ERA (11,4%) względem EPO+SIL (2,6%), czego można się było spodziewać rozważając stan zdrowia tych pacjentów

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

w badaniach *Bergot 2014* i *PACES-2*. Nie jest to jednak wynik który wskazuje na brak skuteczności analizowanej terapii trójlekowej, jeśli populacje nie były zbieżne w odniesieniu do stanu klinicznego, który jak wykazano w wielu badaniach ma duży impact na szybkie pogorszenie i gorszy wskaźnik przeżycia pacjentów.

Mimo powyższych wyników dotyczących przeżycia pacjentów, w ocenie sprawności wysiłkowej, a więc dystansu przebytego w teście 6MWT można mówić o przewadze, a w kontekście uwzględnianych populacji nawet o znacznej przewadze ocenianej interwencji trójlekowej (EPO+PDE-Si+ERA) w porównaniu do terapii dwulekowych EPO+SIL i TRE+BSC. Uzyskane zmiany w dystansie 6MWT względem wartości wyjściowych wyniosły poprawa o 41 metrów vs 30 metrów dla porównania z EPO+SIL oraz 41 metrów vs 24 metry (*Oudiz 2004*) dla TRE+BSC w krótkim okresie obserwacji. Natomiast dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 6-12 miesięcy odnotowano również znaczącą poprawę sprawności wysiłkowej (o 104 metry) po zastosowaniu terapii trójlekowej (EPO+PDE-Si+ERA) w porównaniu do terapii dwulekowej (TRE+SIL: dla której ta poprawa była mniejsza i wynosiła 63 metry). Zmiana dystansu wyniku 6MWT nie ma znaczenia rokowniczego dla oceny długoterminowej, natomiast istotny jest wynik końcowy, wobec czego uzyskany w badaniu *Conficoni 2012* wynik dystansu 465 m jest istotny rokowniczo w oparciu o Wytyczne ESC 2015.

Zestawienie parametrów hemodynamicznych było możliwe jedynie dla 12-24 tygodniowego okresu leczenia. W przypadku analizy parametrów hemodynamicznych stosunkowo zbieżne wartości pomiędzy ocenianym schematem terapeutycznym a komparatorami obserwowano dla: ciśnienia w prawym przedsionku, średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz wskaźnika sercowego. Natomiast terapia EPO+ERA+PDE-Si okazała się być skuteczniejsza w odniesieniu do EPO+SIL w przypadku naczyniowego oporu płucnego oraz w odniesieniu do EPO+SIL oraz TRE+BSC w odniesieniu do wysycenia tlenem krwi żyłnej.

W ocenie bezpieczeństwa dla okresu 8-16 tygodni odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u pacjentów stosujących ocenianą interwencję (5 pacjentów, 25%) niż u pacjentów stosujących EPO+SIL (3 pts, 2,2%), jednak należy mieć na uwadze dość znaczące różnice w wielkości porównywanych prób, gdzie N=20 pts vs 134 pts odpowiednio dla EPO+PDE-Si+ERA vs EPO+SIL, a także w stopniu zaawansowania choroby między pacjentami włączonymi. Zatem wyniki mogą być niemiernodajne.

## 9. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

### 9.1. Cel dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest produkt leczniczy Veletri® (substancja czynna: epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 i antagonistą receptorów endoteliny (ERA), 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 [2] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Veletri® (substancja czynna: epoprostenol) stosowanego w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 i antagonistą receptorów endoteliny (ERA) u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) o etiologii PAH (samoistne PAH; ang. *idiopathic pulmonary arterial hypertension*), HPAH (wrodzone PAH ang. *heritable PAH*) lub CTD-PAH (związane z chorobami tkanki łącznej, ang. *connective tissue disease PAH*), będących w IV klasie czynnościowej wg. klasyfikacji WHO/NYHA, u których zgodnie z najnowszymi Wytycznymi ESC/ERS 2015 występuje konieczność zastosowania schematu trójlekowego zawierającego dożylną prostacyklinę (grupa wysokiego ryzyka), w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz poprawy rokowania (ryzyka zgonu w ciągu roku).

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Veletri® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 24.11.2016, pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

### 9.2. Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

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

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Veletri®, 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>) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>].

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 [1].

### 9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Veletri®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Veletri® [1].

Częstość występowania działań niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji: bardzo często  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ); często  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  i  $< 10\%$ ); niezbyt często  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  i  $< 1\%$ ); rzadko  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$  ( $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ ); bardzo rzadko  $< 1/10\ 000$  ( $< 0,01\%$ ) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 69. Częstość występowania działań związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Veletri® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [1]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania						
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Posocznica (przeważnie związana z systemem do podawania produktu Veletri®)		+					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie liczby płytek, krwawienie o różnej lokalizacji (np. płucne, z przewodu pokarmowego, z nosa, wewnątrzczaszkowe, pozabiegowe, zaotrzewnowe)		+					
Zaburzenia endokrynologiczne	Nadczynność tarczycy					+		
Zaburzenia psychiczne	Lęk, nerwowość		+					
	Pobudzenie					+		
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	+						
Zaburzenia serca	Częstoskurcz**, rzadkoskurcz^		+					
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca na twarzy (widoczne nawet u znieczulonych pacjentów)	+						
	Niedociśnienie		+					
	Bładość					+		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Obrzęk płuc						+	
Zaburzenia oka	Zaćma i jaskra							
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka	+						
	Kolka brzuszna, niekiedy zgłaszana jako uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej		+					
	Suchość w jamie ustnej			+				



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania						
		Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		+					
	Nadmierna potliwość			+				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból szczęki	+						
	Bóle stawów		+					
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból (nieokreślony)	+						
	Ból w miejscu wstrzyknięcia <sup>^^</sup> , ból w klatce piersiowej		+					
	Miejscowe zakażenie <sup>^^</sup>				+			
	Rumień w okolicy wkłucia <sup>^^</sup> , zatkanie długiego cewnika dożylnego <sup>^^</sup> , męczliwość, ucisk w klatce piersiowej						+	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi						+	

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

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

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

<sup>^^</sup>Związane z systemem do podawania epoprostenolu

### Zmniejszenie ryzyka zakażenia krwi związanego z cewnikiem

Szczególną uwagę należy zwrócić na zalecenia podane poniżej, bowiem ich przestrzeganie może zmniejszyć ryzyko zakażeń krwi związanych z cewnikiem. Pielęgnacja centralnego cewnika żylnego i miejsca wyjścia cewnika powinna być zgodna z przyjętymi zasadami medycznymi. Wolno stosować wyłącznie zestawy infuzyjne z przepływowym filtrem 0,22 mikrona umieszczonym pomiędzy pompą infuzyjną a centralnym cewnikiem żylnym. Zaleca się stosowanie filtrów z hydrofilową membraną z polieterosulfonu. Zestaw do infuzji i filtr przepływowy muszą wymieniane co 48 godzin lub częściej.

Firma Actelion w ramach RSI dostarcza wszystkim pacjentom (poprzez dostawę do szpitala) adekwatną liczbę rekomendowanych zestawów do infuzji z filtrem przepływowym, które pozwalają na wymianę zestawu co 24 godziny.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wartość pH rozcieńczonego, gotowego do podania roztworu maleje wraz z rozcieńczeniem, i wynosi od 12,0 dla stężenia 90 000 ng/ml przez 11,7 dla stężenia 45 000 ng/ml do 11,0 dla stężenia 3 000 ng/ml. W związku z tym podawanie do żył obwodowych powinno być ograniczone do krótkiego okresu, z zastosowaniem małego stężenia.

Z powodu wysokiego pH końcowego roztworu do infuzji podczas podawania leku należy zachować szczególną ostrożność, aby uniknąć podania leku poza światło naczynia, co grozi uszkodzeniem otaczających tkanek.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. praktycznie nie zawiera sodu.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Produkt Veletri® jest lekiem silnie rozszerzającym naczynia krwionośne, zarówno krążenia płucnego jak i systemowego. Działanie leku na układ krążenia zanika w ciągu 30 minut od zakończenia infuzji.

Produkt Veletri® jest silnym inhibitorem agregacji płytek, dlatego należy brać pod uwagę zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych, w szczególności u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka krwawienia.

W przypadku nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi podczas podawania produktu leczniczego Veletri®, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać infuzję. W razie przedawkowania produktu, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi może być znaczne i może prowadzić do utraty świadomości.

Podczas podawania produktu leczniczego Veletri® należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca.

Produkt Veletri® może spowodować zarówno spowolnienie jak i przyspieszenie rytmu serca. Uważa się, że zmiany te zależą zarówno od początkowej częstości akcji serca, jak i od szybkości infuzji produktu leczniczego Veletri®.

Wpływ produktu leczniczego Veletri® na częstość akcji serca może być maskowany przez równoczesne stosowanie leków wpływających na odruchy sercowo-naczyniowe.

Należy zachować wyjątkową ostrożność u pacjentów z chorobą wieńcową.

Zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia glukozy w surowicy.

#### Tętnicze nadciśnienie płucne

U niektórych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, w czasie krótkotrwałego podawania produktu w celu określenia zakresu dawek, dochodzi do wystąpienia obrzęku płuc, który może być związany z żylno-okluzyjną chorobą płuc. Produktu Veletri® nie wolno stosować długotrwanie u pacjentów, u których w czasie określania zakresu dawek wystąpił obrzęk płuc.

Należy unikać nagłego odstawienia leku lub przerwania infuzji, z wyjątkiem sytuacji zagrożenia życia pacjenta. Nagłe przerwanie leczenia może wywołać nawrót tętniczego nadciśnienia płucnego (efekt odbicia), prowadzący do zawrotów głowy, osłabienia, nasilenia duszności i mogący prowadzić do zgonu pacjenta.

Produkt Veletri® podawany jest w ciągłej infuzji przez założony na stałe centralny dostęp żylny, za pomocą małej przenośnej pompy infuzyjnej. Tym samym leczenie produktem wymaga zaangażowania samego pacjenta w sterylne przygotowywanie leku, jego podawanie i dbałość o założony na stałe centralny dostęp żylny, jak również wymaga zapewnienia pacjentowi dostępu do intensywnej i nieustannej edukacji.

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

#### Hemodializa

Działanie produktu Veletri® obniżające ciśnienie tętnicze krwi może być nasilone przez zastosowanie buforu octanowego w płynie dializacyjnym podczas hemodializy. Podczas hemodializy z zastosowaniem produktu Veletri® należy upewnić się, że pojemność minutowa serca utrzymywana jest na poziomie zapewniającym niezmnieszony transport tlenu do tkanek obwodowych.

Produkt Veletri® nie jest typowym lekiem przeciwkrzepliwym. Epoprostenol był z powodzeniem stosowany zamiast heparyny podczas hemodializy, jednakże w niewielkim odsetku dializ nastąpiło krzepnięcie krwi w obiegu dializatora, wymagające przerwania dializy. Podczas stosowania samego epoprostenolu, pomiary takich parametrów jak aktywowany czas krzepnięcia krwi, mogą być mało wiarygodne.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Zaleca się standardowe monitorowanie parametrów krzepnięcia krwi u pacjentów, którzy podczas podawania produktu Veletri® otrzymują równocześnie leki przeciwkrzepliwe.

Rozszerzające naczynia działanie produktu Veletri® może nasilać lub ulegać nasileniu przez równoczesne stosowanie innych produktów rozszerzających naczynia.

Podobnie jak odnotowano w przypadku innych analogów prostaglandyn, produkt Veletri® może zmniejszać skuteczność trombolityczną tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) poprzez zwiększenie jego klirensu wątrobowego.

W razie równoczesnego stosowania produktu Veletri® i NLPZ lub innych leków wpływających na agregację płytek, może dojść do zwiększenia ryzyka krwawienia.

U pacjentów otrzymujących digoksynę po rozpoczęciu stosowania produktu Veletri® może dojść do zwiększenia stężenia digoksyny, które – chociaż przemijające – może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów podatnych na toksyczne działanie digoksyny.

### **Przeciwwskazania**

Produkt Veletri® jest przeciwwskazany u pacjentów:

- ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- z zastoinową niewydolnością serca spowodowaną ciężką dysfunkcją lewej komory.

Produktu Veletri® nie wolno stosować długotrwale u pacjentów, u których w czasie określania zakresu dawek wystąpił obrzęk płuc.

### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoprostenolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję. Wobec braku alternatywnych leków epoprostenol może być stosowany u kobiet, które zdecydują się na kontynuację ciąży, pomimo znanego zagrożenia związanego z tętniczym nadciśnieniem płucnym w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy epoprostenol lub jego metabolity przenikają do mleka matki. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia produktem Veletri® należy przerwać karmienie piersią.

#### Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu epoprostenolu na płodność u ludzi. Badania wpływu na reprodukcję na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność.

## **9.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPLW MiPB**

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3], przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>).

Na stronie FDA odnaleziono dokument z 2012 r. dotyczący oceny bezpieczeństwa stosowania terapii epoprostenolem [37].

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

W niniejszym dokumencie analizowano zdarzenia niepożądane, które zostały sklasyfikowane następująco:

- zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie terapii dawką początkową lub podczas zwiększania dawki leku;
- zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas długotrwałego podawania leku;
- zdarzenia niepożądane związane z systemem podawania leku.

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

W fazie wczesnych badań klinicznych, dawkę epoprostenolu zwiększano o 2 ng/kg/min do czasu wystąpienia objawów braku tolerancji na lek. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ograniczających możliwość zwiększenia dawki leku należały zdarzenia związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych, głównie wywołane epoprostenolem. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych ograniczających dawkę leku (występujące u  $\geq 1\%$  pacjentów) należały: nudności, wymioty, bóle głowy, niedociśnienie i zaczerwienienie skóry, a także ból w klatce piersiowej, niepokój, zawroty głowy, bradykardia, duszność, ból brzucha, bóle mięśniowo-szkieletowe i tachykardia.

W poniższej tabeli zestawiono zdarzenia niepożądane, które odnotowano u co najmniej 1% pacjentów podczas terapii dawką początkową lub podczas zwiększania dawki leku.

**Tabela 70. Zdarzenia niepożądane, które odnotowano u co najmniej 1% pacjentów podczas terapii dawką początkową epoprostenolu lub podczas zwiększania dawki leku**

Zdarzenia niepożądane	N=391 Częstość występowania [%]
Uderzenia gorąca	58
Ból głowy	49
Nudności/wymioty	32
Niedociśnienie	16
Niepokój, nerwowość, pobudzenie	11
Ból w klatce piersiowej	11
Zawroty głowy	8
Bradykardia	5
Ból brzucha	5
Ból mięśniowo-szkieletowy	3
Duszność	2
Ból pleców	2
Nadmierne pocenie się	1

Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej

Zdarzenia niepożądane	N=391	
	Częstość występowania [%]	
Niestrawność	1	
Hipestezja/parestezje	1	
Tachykardia	1	

#### Zdarzenie niepożądane, które wystąpiły podczas długotrwałego podawania epoprostenolu

Interpretację zdarzeń niepożądanych u pacjentów z PAH komplikują cechy kliniczne jednostki zdrowotnej, które są zbliżone do niektórych skutków farmakologicznych działania epoprostenolu (np. zawroty głowy, omdlenia). Do zdarzeń niepożądanych, które mogą być związane z obrazem choroby podstawowej można zaliczyć: duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, obrzęk, niedotlenienie, niewydolność prawej komory serca i błądź. Natomiast niektóre zdarzenia niepożądane są jednoznacznie związane ze stosowaniem epoprostenolu. Należy do nich zaliczyć: niedociśnienie, bradykardię, tachykardię, obrzęk płuc, krwawienie w różnych miejscach, trombocytopenię, ból głowy, ból brzucha, ból (nieokreślony), pocenie się, wysypkę, ból stawów, ból szczęki, zaczerwienienie twarzy, biegunkę, nudności i wymioty, objawy grypopodobne, lęk/nerwowość i pobudzenie. Ponadto, w trakcie trwania terapii epoprostenolem u pacjentów wystąpiły: ból w klatce piersiowej, zmęczenie oraz błądź, przy których nie można było wykluczyć wpływu epoprostenolu na ich wystąpienie.

#### Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas długotrwałego stosowania epoprostenolu u chorych z IPAH lub HPAH

W celu odróżnienia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem od zdarzeń niepożądanych dotyczących choroby podstawowej w poniższej tabeli zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które występowały w kontrolowanych badaniach klinicznych o co najmniej 10% częściej u pacjentów przyjmujących epoprostenol w porównaniu do terapii konwencjonalnej (BSC) u pacjentów z IPAH lub HPAH.

**Tabela 71. Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych z IPAH lub HPAH otrzymujących EPO w porównaniu do BSC**

Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych wg MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania [%]	
		EPO N=52	BSC N=54
Zaburzenia ogólne	Dreszcze/gorączka/posocznica/objawy grypopodobne	25	11
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	Tachykardia	35	24
	Uderzenia gorąca	42	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Biegunka	37	6
	Nudności/wymioty	67	48
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	Ból szczęki	54	0
	Bóle mięśni	44	31

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych wg MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania [%]	
		EPO N=52	BSC N=54
	Niespecyficzny ból mięśniowo-szkieletowy	35	15
	Niepokój/nerwowość/drzenia	21	9
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	83	70
	Ból głowy	83	33
	Hipestezja, przeczulica, parestezje	12	2

Natomiast trombocytopenia była odnotowana u pacjentów przyjmujących epoprostenol w niekontrolowanych badaniach klinicznych.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas długotrwałego stosowania epoprostenolu u chorych z nadciśnieniem tętniczym płucnym występującym w przebiegu twardziny układowej (SSD-PAH)

W celu odróżnienia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem od zdarzeń niepożądanych dotyczących choroby podstawowej w poniższej tabeli zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które występowały w kontrolowanych badaniach klinicznych o co najmniej 10% częściej u pacjentów przyjmujących epoprostenol w porównaniu do terapii konwencjonalnej (BSC) u pacjentów z SSD-PAH.

**Tabela 72. Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych z SSD-PAH otrzymujących EPO w porównaniu do BSC**

Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych wg MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania [%]	
		EPO N=56	BSC N=55
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	Uderzenia gorąca	23	0
	Niedociśnienie	13	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Anoreksja	66	47
	Nudności/wymioty	41	16
	Biegunka	50	5
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	Ból szczęki	75	0
	Ból/ból szyi/bóle stawów	84	65
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	46	5
	Owrzodzenie skóry	39	24

Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych wg MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania [%]	
		EPO N=56	B5C N=55
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk/wysypka/pokrzywka	25	4

Ponadto u kilku pacjentów odnotowano wystąpienie zatoru płucnego i niewydolności wątroby (nie ustalono jednak związku pomiędzy ich wystąpieniem a zastosowaniem epoprostenolu).

### Zdarzenie niepożądane związane z systemem podawania leku

Długotrwała ciągła infuzja epoprostenolu podawana jest za pomocą małej, przenośnej pompy infuzyjnej przez cewnik umieszczony w żyłę centralnej. Podczas badań kontrolowanych trwających do 12 tygodni, w których uczestniczyli pacjenci z PAH, wskaźnik częstości występowania infekcji miejscowych wynosił ok. 18%, natomiast wskaźnik częstości występowania bólu wynosił ok. 11%. W czasie długoterminowego okresu obserwacji u pacjentów leczonych epoprostenolem stosunek częstości występowania posocznicy wyniósł 0,3 infekcji/pacjenta/rok. Wskaźnik ten był wyższy w porównaniu do wskaźnika odnotowanego u pacjentów żywiących się pozajelitowo z użyciem cewników dożylnych, natomiast był niższy niż u chorych z nowotworami, którzy stosowali te cewniki. Nieprawidłowe działanie systemu dostarczającego lek w postaci bolusa było powodem niezamierzonego dostarczenia bolusa epoprostenolu pacjentowi, a co za tym idzie – pojawienia się objawów związanych z nadmierną lub niewystarczającą dawką podanego epoprostenolu.

### Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane po dopuszczeniu do obrotu

Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane po dopuszczeniu do obrotu są zgłaszane przez chorych dobrowolnie z populacji o nieznanym rozmiarze w związku z czym niemożliwe jest oszacowanie częstości ich występowania.

Odnotowano następujące zdarzenia niepożądane po dopuszczeniu epoprostenolu do obrotu:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: anemia, hypersplenizm, pancytopenia, powiększenie śledziony.
- zaburzenia endokrynologiczne i metaboliczne: nadczynność tarczycy.

Na stronach EMA oraz URPLW MiPB nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji jaką jest epoprostenol (Veletri®).

## 9.5. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Z powodu braku możliwości przeprowadzenia ilościowego porównania pomiędzy epoprostenolem stosowanym w skojarzeniu z ERA oraz PDE-5i a treprostinilem (TRE+SIL) autorzy niniejszej analizy zdecydowali się na poszerzenie kryteriów włączenia w zakresie interwencji w przypadku dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dodatkowo pracę (Barst 2007) przedstawiającą dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania epoprostenolu w porównaniu do treprostinilu, która została opisana poniżej.

### 9.5.1. Badanie Barst 2007

Badanie Barst 2007 [38] było wielośrodkowym, retrospektywnym badaniem obserwacyjnym. W przypadku treprostinilu dane pochodziły z 7 ośrodków, łączne podawanie treprostinilu wynosiło 51 183 dni. Natomiast w przypadku epoprostenolu dane pochodziły z 5 ośrodków a łączne podawanie leku wynosiło 201 158 dni. W analizowanym badaniu oba leki podawane były dożylnie.

U pacjentów poddanych terapii epoprostenolem lub treprostinilem odnotowano łącznie 144 zakażeń krwi.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skąjowanej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zakażeń krwi.

**Tabela 73. Częstość występowania zakażeń krwi na podstawie badania Barst 2007**

Zakażenia	EPO		TRE		Rate ratio (95% CI)	
	n zdarzeń	Częstość zakażeń na 1000 dni terapii	n zdarzeń	Częstość zakażeń na 1000 dni terapii		
Zakażenia krwi ogółem	87	0,43	57	1,11	2,57 (1,81; 3,64)	
Zakażenia krwi bakteriami Gram-ujemnymi	bd	0,06	bd	0,76	12,77 (6,55; 26,80)	
Szczepy bakterii wywołujące zakażenia krwi	Gram-dodatnie	9	bd	7	bd	bd
	Gram-ujemne	4	bd	10	bd	bd
	Pałeczki kwasooporne	1	bd	1	bd	bd
Szczepy wyzolowane od pacjentów z zakażeniami krwi*	Koagulazo-ujemne bakterie z rodzaju <i>Staphylococcus</i>	2	bd	8	bd	bd
	<i>Micrococcus sp.</i>	18	bd	bd	bd	bd
	<i>Staphylococcus aureus</i>	12	bd	bd	bd	bd
	<i>Pseudomonas sp.</i>	bd	bd	11	bd	bd
	<i>Enterobacter sp.</i>	bd	bd	9	bd	bd

\*W badaniu Barst 2007 przedstawiono 3 najczęstsze szczepy wyizolowane z bakterii Gram-ujemnych w grupie pacjentów leczonych epoprostenolem oraz w grupie otrzymującej treprostynil

W badaniu Barst 2007 prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia krwi ogółem, jak również prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia krwi bakteriami Gram-ujemnymi było większe w grupie otrzymującej treprostynil w porównaniu do tego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów otrzymujących epoprostenol (dla zakażeń krwi ogółem, rate ratio: 2,57 [95% CI: 1,81; 3,64]; dla zakażeń krwi bakteriami Gram-ujemnymi, rate ratio: 12,77 [95% CI: 6,55; 26,80]). Autorzy publikacji sugerują, iż różnica w otrzymanych wynikach może być spowodowana przez różnice w przygotowywaniu i przechowywaniu obu leków, różnice w sposobach pielęgnacji cewników lub różnice w działaniu przeciwzapalnym obu leków.



## 10. WNIOSKI

### 10.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Velettri® (substancja czynna: epoprostenol) stosowanego w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 i antagonistą receptorów endoteliny (ERA) u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) o etiologii IPAH (samoistne PAH; ang. *idiopathic pulmonary arterial hypertension*), HPAH (wrodzone PAH ang. *heritable PAH*) lub CTD-PAH (związane z chorobami tkanki łącznej, ang. *connective tissue disease PAH*), będących w IV klasie czynnościowej wg. klasyfikacji WHO/NYHA, u których występuje konieczność zastosowania schematu trójlekowego, w celu poprawy wydolności wysiłkowej, z epoprostenolem lub treprostinilem stosowanymi w terapii skojarzonej z sildenafilem.

Populację docelową w szczególności stanowią dorośli pacjenci (>18 roku życia) ze zdiagnozowanym i udokumentowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH):

- nieleczeni wcześniej (*treatment-naive*) i będący w IV FC-WHO/NYHA w momencie rozpoznania choroby;
- leczeni wcześniej, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC-WHO/NYHA oraz wystąpiła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia.

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia epoprostenolem (Velettri®) stosowanym dożylnie, w skojarzeniu z doustnie podawanymi: inhibitorem PDE-5i (np. sildenafil, SIL) i antagonistą receptorów endoteliny (bosentan lub ambrisentan lub macytentan) z epoprostenolem stosowanym dożylnie w terapii dwulekowej z sildenafilem (EPO+SIL) ani z treprostinilem podawanym dożylnie lub podskórnie w terapii skojarzonej z SIL, ani z żadnym innym lekiem stosowanym w PAH w ocenianej populacji pacjentów (oprócz jednego badania RCT *EPITOME-1*, w którym porównywano dwie formy epoprostenolu AM i GM, zawierające różne nieaktywne substancje pomocnicze, a w którym 50% i 20% pts odpowiednio stosowało terapię 3-lekową). Uwzględniając powyższe, nie można było przeprowadzić porównania bezpośredniego, ani pośredniego ocenianej terapii z interwencją alternatywną, analiza efektywności klinicznej została oparta o zestawienie wyników z dostępnych badań dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatora.

W wyniku wyszukiwania dla ocenianego schematu terapeutycznego zidentyfikowano:

- 2 badania obserwacyjne (*Bergot 2014, Sitbon 2014*) przeprowadzone w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z PAH;
- 1 badanie RCT (*EPITOME-1*) oraz 3 badania obserwacyjne (*Conficoni 2012, Ogawa 2012, Bergot 2014*) przeprowadzone w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH.

W celu odnalezienia dowodów naukowych dla komparatora tj. epoprostenolu stosowanego dożylnie w skojarzeniu z sildenafilem (EPO+SIL) skorzystano z przeprowadzonego szerzej wyszukiwania dla EPO (w którym jako interwencję przyjęto EPO+SIL, natomiast w przypadku drugiego komparatora: treprostinilu stosowanego dożylnie lub podskórnie w terapii skojarzonej z sildenafilem (TRE+SIL) należało przeprowadzić oddzielne dla tej terapii wyszukiwanie systematyczne. Kryteria włączenia/wykluczenia badań z przeglądu dla komparatorów są zbieżne z kryteriami przedstawionymi powyżej dla ocenianej interwencji pod względem populacji, wyników zdrowotnych, typu badań oraz statusu publikacji. Interwencją w wyszukiwaniu dla komparatora był treprostinil s.c. lub i.v. stosowany w terapii skojarzonej z sildenafilem i podawany w dawce zgodnej z ChPL Remodulin®.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego EPO+SIL w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych.

Natomiast w przypadku populacji pacjentów wcześniej leczonych w wyniku wyszukiwania dla komparatorów EPO+SIL i TRE+SIL do niniejszej analizy efektywności klinicznej włączono:

- 1 badanie RCT (*PACES-1*) z podwójnym zaślepieniem, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego EPO+SIL z EPO+PL w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH;
- 1 *open-label extension* do badania *PACES-1*, w którym oceniono leczenie EPO+SIL stosowane w 3-letnim okresie obserwacji (*PACES-2*);
- 1 badanie obserwacyjne (*Sripasart 2013*) oceniające efektywność treprostynilu podawanego w skojarzeniu z ERA lub/i PDE-5i u wcześniej leczonych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Z uwagi na charakter populacji, oraz na związaną z tym trudność przeprowadzenia badań na tak sprecyzowanej populacji dodatkowo autorzy niniejszej analizy postanowili przedstawić także dowody odnoszące się do nieco szerszej populacji, na podstawie badań, w których stosowano treprostynil w monoterapii lub terapii skojarzonej z SIL (nawet jeśli odsetek pacjentów stosujących terapię skojarzoną TRE+SIL był niewielki). Odnaleziono zatem jedno, pierwotne, wieloośrodkowe badanie z randomizacją (RCT) oraz podwójnym zaślepieniem, w którym porównywano efekty leczenia treprostynilem (TRE) podawanym w ciągłym wlewie podskórnym (s.c.) + konwencjonalna terapia (BSC) z placebo (PL) +BSC w populacji pacjentów z PAH: *Simonneau 2002*. Terapią konwencjonalną (BSC), była terapia która mogła obejmować doustne leki rozszerzające naczynia (a więc i SIL), doustne leki przeciwzakrzepowe, leki moczopędne i/lub digoksynę. Dodatkowo odnaleziono 2 badania retrospektywne obejmujące pacjentów włączonych do próby klinicznej *Simonneau 2002*: *Oudiz 2004* i *Barst 2006*.

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).

#### **Analiza efektywności klinicznej EPO+PDE-5i+ERA u nieleczonych wcześniej dorosłych z PAH w FC IV wg WHO/NYHA**

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 prace, w których oceniano efekty leczenia skojarzonego EPO+PDE-5i+ERA w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym w FC IV wg WHO: *Bergot 2014* oraz *Sitbon 2014*.

Praca *Bergot 2014* jest prospektywnym badaniem obserwacyjnym, natomiast praca *Sitbon 2014* jest badaniem retrospektywnym bez grupy kontrolnej.

W badaniu *Sitbon 2014* terapia trójlekowa z zastosowaniem dożylnego epoprostenolu, bosentanu i sildenafilu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej III lub IV skutkowałą najwyższym możliwym przeżyciem (100%) w obserwacji 1, 2 i 3 letniej. Natomiast w badaniu *Bergot 2014* wskaźniki przeżycia dla 1 i 3 lat wyniosły odpowiednio 92% oraz 88%. W związku z powyższym w badaniu *Sitbon 2014* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, natomiast w badaniu *Bergot 2014* u 4 pacjentów odnotowano zgon, z czego 2 pacjentów zmarło w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

W próbie klinicznej *Bergot 2014* w czasie trwania badania 4 pacjentów przeszło transplantację płuc, z czego 1 pacjent w czasie pierwszych trzech miesięcy leczenia. Natomiast autorzy publikacji *Sitbon 2014* podali informacje, z powodu braku poprawy podczas otrzymywania terapii skojarzonej w trzecim miesiącu leczenia u 20-letniej kobiety z idiopatycznym PAH oraz ciężkimi zaburzeniami klinicznymi i hemodynamicznymi na wejściu do badania przeprowadzono nagły, zakończony powodzeniem przeszczep płuco-serca.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

W badaniu *Bergot 2014* u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną nastąpiła poprawa w zakresie klasy czynnościowej wg klasyfikacji NYHA (przeszli oni do klasy I i II FC). Tylko dwóch pacjentów pozostało w klasie III FC. U 17 pacjentów w badaniu *Sitbon 2014* nastąpiła poprawa w zakresie klasy czynnościowej wg klasyfikacji NYHA podczas terapii EPO+BO5+5IL (przeszli oni do klasy I i II FC). Tylko jeden pacjent pozostał w klasie III FC.

W przypadku oceny 6MWT u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną nastąpiło wydłużenie dystansu przebytego w czasie sześciominutowego marszu we wszystkich analizowanych okresach.

Leczenie ocenianym schematem terapeutycznym związane jest również z poprawą wartości większości analizowanych parametrów hemodynamicznych.

Leczenie ocenianym schematem terapeutycznym charakteryzuje dobry profil bezpieczeństwa. Najwięcej występujących zdarzeń niepożądanych była typowa dla terapii związanej zastosowaniem prostacyklin – tu epoprostenolu (ból szczęki, ból głowy do opanowania, biegunka lub uderzenia gorąca).

#### **Analiza efektywności klinicznej EPO+PDE-5i+ERA u leczonych wcześniej dorosłych z PAH z FC IV wg WHO**

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 4 prace, w których oceniano efekty leczenia skojarzonego EPO+PDE-5i+ERA w populacji leczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym w FC IV wg WHO: *Bergot 2014*, *Conficoni 2012* *EPITOME-1* oraz *Ogawa 2014*. Praca *Bergot 2014* jest prospektywnym badaniem obserwacyjnym, natomiast badanie *EPITOME-1* jest badaniem RCT. Badanie *Ogawa 2014* jest retrospektywnym badaniem, w którym zbierano dane medyczne pochodzące od pacjentów z idiopatycznym oraz dziedzicznym nadciśnieniem płucnym leczonych w ośrodku w Japonii. Natomiast badanie *Conficoni 2012* jest badaniem dostępnym wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. W abstrakcie nie przedstawiono informacji odnośnie metodyki badania.

W pracy *Bergot 2014* wskaźniki przeżycia dla 1, 2 i 3 lat wyniosły odpowiednio 76%, 58% oraz 53%. Natomiast w badaniu *Ogawa 2014* wskaźniki przeżycia dla 1, 2, 3, 5 i 10 lat wyniosły odpowiednio 98%, 96%, 96%, 96% oraz 78%. Autorzy wspominają, iż tak wysokie odsetki przeżycia mogły być spowodowane wysokim wskaźnikiem przepisywania EPO w krajach azjatyckich oraz jego stosowaniem w długim okresie czasu w wysokich dawkach. Należy również mieć na uwadze, iż badanie to dotyczy populacji azjatyckiej, w której możliwe jest osiągnięcie wyższych wskaźników przeżycia niż w populacji kaukazkiej, co może mieć podłoże genetyczne. W próbie *Ogawa 2014* przedstawiono również dane dotyczące przeżycia dla populacji pacjentów będących w klasie III/IV FC wg WHO, które wyniosły 94%, 88%, 88%, 88% oraz 37% odpowiednio dla 1, 2, 3, 5 i 10 lat.

Częstość występowania zgonów w analizowanych badaniach była niska. W badaniu *Bergot 2014* u 14 pacjentów odnotowano zgon, z czego 3 pacjentów zmarło w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia, w próbie *Conficoni 2012* 2 pacjentów zmarło w trakcie trwania leczenia. Natomiast w badaniu *EPITOME-1* w grupie pacjentów otrzymujących *Veletri®* odnotowano 3 zgony. Zgony te nie były związane ze stosowanym leczeniem, jednak 1 ze zgonów mógł być związany z pompą infuzyjną.

Częstość przeprowadzania transplantacji płuc analizowano w badaniu *Bergot 2014*. 4 pacjentów przeszło transplantację, z czego 1 pacjent w czasie pierwszych trzech miesięcy leczenia.

Leczenie ocenianym schematem terapeutycznym związane jest z poprawą w zakresie klasy czynnościowej wg klasyfikacji NYHA oraz wydłuża dystans przebyty w czasie sześciominutowego marszu we wszystkich analizowanych okresach. Ponadto zastosowanie terapii trójlekowej w leczeniu pacjentów z PAH przyczynia się do poprawy większości parametrów hemodynamicznych oraz klinicznych.

Leczenie ocenianym schematem terapeutycznym charakteryzuje dobry profil bezpieczeństwa. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą: ból szczęki, ból głowy, nudności, uderzenia gorąca, wymioty oraz ból kończyn.

### Zestawienie wyników z badań dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatorów

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano adekwatnych badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego EPO+SIL w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych. Zatem przeprowadzone zestawienie odnosi się jedynie dla wcześniej leczonych populacji pacjentów z PAH. Zestawienie danych przeprowadzono dla zbliżonych okresów obserwacji.

Wyciągając wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania EPO+PDE-5i+ERA z odpowiednimi komparatorami (EPO+SIL i TRE+SIL) w zbieżnych okresach obserwacji, należy rozpatrzyć występującą heterogeniczność kliniczną pomiędzy porównywanymi badaniami (zwłaszcza w odniesieniu do różnic we włączonych populacjach, które dla ocenianej interwencji były w bardziej zaawansowanym stadium choroby PAH). Należy zatem zwrócić uwagę, zwłaszcza przy interpretacji wyników, iż pacjenci włączeni do badań dla ocenianej interwencji znajdowali się w gorszym stanie klinicznym choroby PAH (dużo większe odsetki pacjentów w IV FC-WHO/NYHA) w porównaniu do pacjentów włączonych w badaniach dla komparatorów, gdzie przewagę stanowili pacjenci z PAH w III FC-WHO/NYHA. Zatem można się spodziewać, że lepszy stan kliniczny pacjentów wiąże się z lepszą przeżywalnością pacjentów, a więc i mniejszą liczbą zgonów.

W ocenie przeżycia pacjentów w okresach obserwacji dla 1 roku, 2 lat i 3 lat można zaobserwować najwyższe wskaźniki całkowitego przeżycia w badaniu *Ogawa 2014* dla ocenianej interwencji wynoszące w kolejnych latach 98%, 96% i 96%. Zatem można stwierdzić, że uzyskano lepsze całkowite przeżycie dla EPO+PDE-5i+ERA w porównaniu do EPO+SIL (*PACES-2*), gdzie wskaźniki przeżycia wyniosły odpowiednio 92%, 81% i 74%, a także w porównaniu do TRE+BSC (*Barst 2006*), gdzie wskaźniki te u wszystkich pacjentów ogółem wyniosły 87%, 78% i 71%, natomiast u pacjentów w IV FC-WHO/NYHA wyniosły odpowiednio 71%, 62% i 52%. Jednak w drugim badaniu włączonym po stronie analizowanej interwencji trójlekowej *Bergot 2014* uzyskano patrząc na same wyniki dotyczące przeżywalności niższe wskaźniki odpowiednio dla 1, 2 i 3 lat wynoszące 76%, 58% i 53%.

Rozpatrując jednak charakterystyki populacji włączonych do powyższych badań należy zauważyć, że w badaniu *Bergot 2014* uczestniczyło aż 54% chorych z PAH w bardzo zaawansowanym stadium (IV FC-WHO/NYHA), w drugim badaniu po stronie ocenianej interwencji (*Ogawa 2014*) - około 29% pacjentów PAH IV FC-WHO/NYHA, natomiast w badaniach po stronie komparatorów odsetki pacjentów w tak zaawansowanym stadium PAH były znacząco mniejsze i wynosiły 8% w badaniu *PACES* oraz 9% w badaniu *Barst 2006*. Mimo, że w badaniu *PACES-2* przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z wynikiem 6MWT <325 metrów, to należy podkreślić, że w badaniu *Bergot 2014* średni dystans pokonany w 6MWT na wyjściu wynosił 278 metrów, co świadczy o tym, że pacjenci stosujący terapię EPO+PDE-5i+ERA byli wyjściowo w gorszym stanie klinicznym niż pacjenci stosujący w badaniach terapię dwulekową. W związku z powyższym nie tylko można spodziewać się gorszego przeżycia wśród pacjentów po stronie ocenianej terapii, a więc większej liczby zgonów, ale również możliwej większej liczby wykonanych przeszczepów u tych pacjentów (w tym przypadku 1 pt vs 0 pts dla terapii trójlekowej vs dwulekowa dla krótkiego okresu obserwacji).

Rzeczywiście w ocenie zgonów w krótkim okresie obserwacji (8-24 tyg) odnotowano największy odsetek zgonów u pacjentów stosujących terapię trójlekową (15% w badaniu *EPITOME-1* i 8,6% w badaniu *Bergot 2014*), natomiast u pacjentów stosujących EPO+SIL nie zaobserwowano zgonów w okresie 16 tyg (*PACES-1*), a u stosujących TRE+BSC odnotowano 3,9% (*Simonneau 2002*) i 2,4% (*Oudiz 2004*) przypadków zgonów. Choć w badaniu *EPITOME-1* 15% pacjentów było w IV klasie czynnościowej wg WHO/NYHA (a więc mniej w porównaniu do 54% pacjentów w tej klasie w badaniu *Bergot 2014*), to względem badania *Simonneau 2002*, do którego włączano również pacjentów w II FC-WHO/NYHA (gdzie 8% pacjentów IV FC-WHO/NYHA, 82% w III FC i 11% w II FC) jest to wyższy odsetek pacjentów, u których bardziej prawdopodobne jest wystąpienie zgonu, niż u pacjentów w lepszym stanie klinicznym. Tu również warto zauważyć, że w odniesieniu do badania *Oudiz 2004*, w którym już 22% pacjentów miało IV FC-WHO/NYHA (czyli nieco więcej), odnotowano jednak mniej zgonów niż dla ocenianej interwencji. Jednak biorąc pod uwagę wyniki przedstawiane łącznie populacja w grupie ocenianej interwencji (EPO+PDE-5i+ERA) obejmowała pacjentów z PAH w III –IV FC-WHO/NYHA, natomiast populacja

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

w badaniu *Oudiz 2004* ogółem wciąż była w lepszym stanie klinicznym, gdyż obejmowała też 11% pacjentów z II FC-WHO/NYHA, u których prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu jest znacznie mniejsze niż u pacjentów w IV FC.

W okresie obserwacji od 12 do 36 miesięcy (1-3 lat) odnotowano 14 zgonów (40%) w badaniu *Bergot 2014* (EPO+PDE-Si+ERA) natomiast w badaniach po stronie komparatorów 64 zgony (24%) dla EPO+SIL (*PACES-2*) oraz 3 zgony (14%) dla TRE+SIL (*Sripasart 2013*). Również tutaj nie należy podsumowywać wyników bez wglądu w charakterystykę populacji włączonej do porównania. Zgodnie z ww. opisem stan kliniczny pacjentów w badaniu *Bergot 2014* był nieporównywalnie gorszy od pacjentów z badaniu *PACES*, natomiast w badaniu *Sripasart 2013* także jedynie 29% pacjentów była w IV FC-WHO/NYHA, a większość (71%) w III FC-WHO/NYHA. Zatem porównując odsetki odnotowanych zgonów w tych badaniach należy uwzględnić poprawkę na stan kliniczny uczestniczących w próbach pacjentów, który był nieporównywalnie gorszy w badaniu dla ocenianej interwencji, co bezpośrednio przekłada się na większą liczbę zgonów.

Przeszczepy płuc w dłuższym okresie obserwacji również częściej wystąpiły po stronie EPO+PDE-Si+ERA (11,4%) względem EPO+SIL (2,6%), czego można się było spodziewać rozważając stan zdrowia tych pacjentów w badaniach *Bergot 2014* i *PACES-2*. Nie jest to jednak wynik który wskazuje na brak skuteczności analizowanej terapii trójlekowej, jeśli populacje nie były zbieżne w odniesieniu do stanu klinicznego, który jak wykazano w wielu badaniach ma duży impact na szybkie pogorszenie i gorszy wskaźnik przeżycia pacjentów.

Mimo powyższych wyników dotyczących przeżycia pacjentów, w ocenie sprawności wysiłkowej, a więc dystansu przebytego w teście 6MWT można mówić o przewadze, a w kontekście uwzględnianych populacji nawet o znacznej przewadze ocenianej interwencji trójlekowej (EPO+PDE-Si+ERA) w porównaniu do terapii dwulekowych EPO+SIL i TRE+BSC. Uzyskane zmiany w dystansie 6MWT względem wartości wyjściowych wyniosły poprawa o 41 metrów vs 30 metrów dla porównania z EPO+SIL oraz 41 metrów vs 24 metry (*Oudiz 2004*) dla TRE+BSC w krótkim okresie obserwacji. Natomiast dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 6-12 miesięcy odnotowano również znaczącą poprawę sprawności wysiłkowej (o 104 metry) po zastosowaniu terapii trójlekowej (EPO+PDE-Si+ERA) w porównaniu do terapii dwulekowej (TRE+SIL: dla której ta poprawa była mniejsza i wynosiła 63 metry).

Zestawienie parametrów hemodynamicznych było możliwe jedynie dla 12-24 tygodniowego okresu leczenia. W przypadku analizy parametrów hemodynamicznych stosunkowo zbieżne wartości pomiędzy ocenianym schematem terapeutycznym a komparatorami obserwowano dla: ciśnienia w prawym przedsionku, średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz wskaźnika sercowego. Natomiast terapia EPO+ERA+PDE-Si okazała się być skuteczniejsza w odniesieniu do EPO+SIL w przypadku naczyniowego oporu płucnego oraz w odniesieniu do EPO+SIL oraz TRE+BSC w odniesieniu do wysycenia tlenem krwi żyłnej.

W ocenie bezpieczeństwa dla okresu 8-16 tygodni odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u pacjentów stosujących ocenianą interwencję (5 pacjentów, 25%) niż u pacjentów stosujących EPO+SIL (3 pts, 2,2%), jednak należy mieć na uwadze dość znaczące różnice w wielkości porównywanych prób, gdzie N=20 pts vs N=134 pts odpowiednio dla EPO+PDE-Si+ERA vs EPO+SIL, a także w stopniu zaawansowania choroby między pacjentami włączonymi. Zatem wyniki mogą być niemiernodajne. Należy podkreślić, że większość z obserwowanych zdarzeń niepożądanych to dobrze scharakteryzowane działania uboczne prastacyklin i ich analogów.

## 10.2. Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Veletri<sup>®</sup>, który zawiera substancję czynną epoprostenol, pierwszy lek zatwierdzony do leczenia PAH, wprowadzony do obrotu prawie 20 lat temu, jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Zgodnie z informacjami zawartymi w CHPL do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą: bóle głowy, uderzenia gorąca na twarzy, nudności, wymioty, biegunka, ból szczęki oraz ból nieokreślony.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach internetowych URPLW MiPB i EMA nie zidentyfikowano żadnych informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Veletri<sup>®</sup>.

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

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa opisano także profil bezpieczeństwa w kontekście porównania częstości zakażeń występujących po zastosowaniu epoprostenilu oraz treprostinilu na podstawie próby klinicznej *Barst 2007*. W badaniu *Barst 2007* prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia krwi ogółem, jak również prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia krwi bakteriami Gram-ujemnymi było większe w grupie otrzymującej treprostinil w porównaniu do tego prawdopodobieństwa w grupie pacjentów otrzymujących epoprostenol.

## 11. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań).

Niemniej tego, wniosek HTA dla terapii skojarzonej, trójlekowej z Veletri +ERA+PDE-5i jest wynikiem odpowiedzi firmy Actelion na niezaspokojone potrzeby medyczne lekarzy opiekujących się pacjentami z TNP będącymi w najcięższym stanie, z bardzo złym rokowaniem ze względu na stan zaawansowania choroby w klasie czynnościowej IV wg. WHO/NYHA. Ma to swoje bezpośrednie przełożenie na wnioski z jakimi zwracają się do firmy Actelion ośrodki TNP, które zgodnie z PL TNP nie mogą eskalować terapii tych pacjentów zgodnie z Wytocznymi ESC/ERS 2015 do terapii trójlekowej. Terapia trójlekowa z epoprostenolem ("najmocniejszym" lekiem w armamentarium leków swoistych w TNP) powinna być również stosowana u pacjentów zakwalifikowanych/oczekujących na przeszczep płuc/płuc-serca.

### Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań *head to head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Veletri® (epoprostenol) stosowanego dożylnie w terapii trójlekowej, w skojarzeniu z doustnie podawanymi: inhibitorem PDE-5i (np. sildenafil, SIL) i antagonistą receptorów endoteliny (ERA: bosentan lub ambrisentan lub macytentan) z epoprostenolem stosowanym dożylnie w terapii dwulejkowej z sildenafiliem (EPO+SIL), ani z treprostinilem podawanym dożylnie lub podskórnie w terapii skojarzonej z SIL (TRE+SIL), a więc niemożność przeprowadzenia porównania bezpośredniego. Ponadto, brak zidentyfikowania jakichkolwiek badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z inną opcją terapeutyczną, która mogłaby stanowić odpowiedni komparator pośredni, uniemożliwiło również przeprowadzenie porównania pośredniego EPO+PDE-5i+ERA z komparatorami. Zatem wyniki skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały zebrane i tabelarycznie oraz opisowo zestawione z wynikami efektywności wybranych komparatorów dla zbliżonych punktów końcowych w zbliżonych okresach obserwacji.

Należy w tym miejscu podkreślić, iż z uwagi na trudność prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach w chorobach rzadkich tj. PAH, często brak jest badań porównawczych, a dostępność innych doniesień naukowych jest również ograniczona. Poziom dowodów naukowych w przypadku terapii schorzeń rzadkich jest niski i ograniczony z uwagi na małą liczbę randomizowanych badań klinicznych, krótkie okresy obserwacji i leczenia, a także rzadką dostępność twardych punktów końcowych w próbach.

Populacje zdefiniowane w analizie problemu decyzyjnego obejmowały pacjentów dorosłych ze zdiagnozowanym i udokumentowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym (IPAH, HPAH i CTD-PAH):

- w IV FC-WHO/NYHA w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nowo zdiagnozowani);
- u których wystąpiło pogorszenie do IV FC-WHO/NYHA z powodu niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na dotychczasowe leczenie (pacjenci wcześniej leczeni),

dla których odpowiednie komparatory stanowiły EPO+SIL w pierwszej populacji (pacjenci nowo zdiagnozowani) oraz EPO+SIL i TRE+SIL w populacji drugiej (pacjenci wcześniej leczeni).

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono jednak żadnych badań spełniających sprecyzowane w APD kryteria PICOS w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych. Warto zauważyć, że w badaniu włączonym *Sitbon 2014* jeden pacjent stosował terapię dwulekową EPO+SIL.

Autorzy raportu, z uwagi na charakter jednostki chorobowej i zrozumią trudność przeprowadzenia badań RCT dotyczących bardzo specyficznej populacji pacjentów z PAH w zaawansowanym stadium choroby (IV FC-WHO/NYHA), do analizy głównej niniejszego raportu włączyli publikacje dostępne również jako nierandomizowane badanie prospektywne i retrospektywne, a także doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty) - choć wartość dowodowa danych pochodzących z takich źródeł jest z definicji niższa.

### Ograniczenia dostępnych danych

Z uwagi na trudność prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach w chorobach rzadkich, do analizy głównej (przeglądu systematycznego) włączone zostały badania analizujące zarówno skuteczność eksperymentalną jak i efektywność praktyczną epoprostenolu w PAH (badania randomizowane RCT, prospektywne i retrospektywne badania bez randomizacji, badania obserwacyjne, dostępne w pełnej wersji tekstowej lub na podstawie danych z abstraktów lub posterów konferencyjnych).

Należy jednak zauważyć, iż mimo poszerzenia kryteriów odnośnie rodzaju włączonych badań wszystkie opublikowane dane dotyczyły się szerszej niż wnioskowana populacji, zwykle pacjentów z PAH (o różnej etiologii), z różnym zaawansowaniem choroby (pacjenci w klasach czynnościowych od I-IV lub od II-IV lub III-IV FC-WHO/NYHA). Z uwagi na szybko postępującą chorobę pacjenci stosowali także terapie dodatkowe, albo ratunkowe, które często stanowiły ograniczenie w ocenie wyników dla danej interwencji czy komparatora.

Poniżej wypunktowano ograniczenia danych na podstawie włączonych do przeglądu badań:

- badanie *Ogawa 2014* było badaniem przeprowadzonym wyłącznie na populacji azjatyckiej (japońskiej), autorzy dodają, że stosowane w krajach azjatyckich EPO jest stosowany zwykle w wysokich dawkach i w długim okresie czasu, co mogło skutkować uzyskaniem lepszych wyników odnośnie przeżycia;
- w badaniu *Bergot 2014* w przypadku populacji pacjentów wcześniej nieleczonych terapię trójlekową otrzymywało 35% pacjentów, natomiast w przypadku populacji wcześniej leczonych pacjentów terapię trójlekową otrzymywało 6% pacjentów;
- badanie *Conficoni 2012* dostępne było jedynie w postaci abstraktu; jednakże zostało włączone do analizy z powodu interwencji, która była analizowana w badaniu (wszyscy pacjenci otrzymywali terapię trójlekową);
- w badaniu *EPITOME-1* 50% otrzymywało terapię skojarzoną;
- poza abstraktem *Spiraprasart 2013* do badania, w którym oceniano interwencję TRE+SIL, pozostałe badania włączone dla tego komparatora były ograniczone pod względem stosowanej interwencji: stosowano TRE+BSC, gdzie BSC mogła stanowić doustne leki rozszerzające naczynia, doustne leki przeciwzakrzepowe, leki moczopędne i/lub digoksynę; w badaniu *Barst 2006* 3% pacjentów stosowało TRE+SIL;
- do grupy TRE+BSC w badaniu *Simonneau 2002* włączono 25% pacjentów z CHD-PAH, których docelowa populacja nie obejmuje; w badaniu *Barst 2006* – 33% PAH o innej etiologii niż wnioskowana;



*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

- kryteria wiekowe włączenia pacjentów do badań *Simonneau 2002*, *Oudiz 2004* i *Barst 2006* były nieznacznie poszerzone – obejmowały pacjentów w wieku od 8 do 75 lat, przy czym analizowana populacja dotyczy pacjentów dorosłych;
- niewielki odsetek pacjentów będących w IV FC-WHO/NYHA: w grupie TRE+BSC wynosił 8% w badaniu *Simonneau 2002*, 22% w badaniu *Oudiz 2004* i 9% w badaniu *Barst 2006*; w grupie EPO+SIL wynosił 8% w badaniach *PACES-1* i *PACES-2*;
- 51% pacjentów włączonych do badania retrospektywnego *Barst 2006* stanowili nowo zdiagnozowani pacjenci;
- W badaniach *PACES-1* i *PACES-2* wyniki przedstawiono w subpopulacji nieco zbliżonej do analizowanej z wynikiem dystansu w 6MWT na wyjściu <325 metrów, a więc zgodnie z wytycznymi ESC zawierającej pacjentów z IV FC-WHO/NYHA u których ten parametr wynosi <150 metrów.

Niemniej należy podkreślać, iż w tak sprecyzowanej jednostce chorobowej, jaką jest tętnicze nadciśnienie płucne – choroba rzadka, a także w populacji docelowej obejmującej jedynie pacjentów w bardzo zaawansowanej fazie choroby z klasą czynnościową IV wg WHO/NYHA, nawet tak niewielkie odsetki pacjentów z IV FC prezentowane w badaniach stanowią cenne źródło danych odnośnie oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia analizowanymi terapiami.

## 12. DYSKUSJA

### 12.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących terapii dwu czy trójlekowej (wyszukiwanie przeprowadzone szeroko na interwencje podstawową – epoprostenol), czy 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.), z pewnymi wyjątkami, 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 Veletri® zastosowano ograniczenie co do jednostki chorobowej: „nadciśnienie płucne”, badań prowadzonych na ludziach oraz z wykluczeniem listów, komentarzy, notatek i przeglądów, w celu ograniczenia liczby rekordów w bazach informacji medycznej.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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, niemieckim, francuskim lub polskim. 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) nie zidentyfikowano żadnych przeglądów systematycznych, które spełniałyby sprecyzowane w APD kryteria PICOS, prawdopodobnie z uwagi na nowatorskie podejście i brak badań randomizowanych dla ocenianej interwencji trójlekowej EPO+PDE-Si+ERA.

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (EPO+PDE-Si+ERA) z wybranymi komparatorami (EPO+SIL, TRE+SIL) ani, z żadnymi innymi opcjami terapeutycznymi, które mogłyby stanowić komparatory pośrednie w przedmiotowym wskazaniu. Zatem do analizy głównej włączono badania nierandomizowane prospektywne i retrospektywne, rejestry, w celu przedstawienia dostępnych dowodów i pełnego profilu efektywności klinicznej ocenianej interwencji.

Przeprowadzono oddzielne wyszukiwanie dowodów naukowych dla wybranych komparatorów. W celu odnalezienia dowodów naukowych dla komparatora tj. epoprostenolu stosowanego dożylnie w skojarzeniu z sildenafilem (EPO+SIL) skorzystano z przeprowadzonego szerzej wyszukiwania dla EPO (w którym jako interwencję przyjęto EPO+SIL, natomiast w przypadku drugiego komparatora: treprostynilu stosowanego dożylnie lub podskórnie w terapii skojarzonej z sildenafilem (TRE+SIL) przeprowadzono oddzielne dla tej terapii wyszukiwanie systematyczne z zastosowaniem podobnych ograniczeń jak wskazano wyżej (w tym przypadku szerokie wyszukiwanie obejmowało interwencję treprostynil).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono następujące badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji:

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

- badanie rejestrowe (*Sitbon 2014*) obejmujące nowo zdiagnozowanych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym z ciężkimi objawami, którzy rozpoczęli przyjmowanie terapii skojarzonej obejmującej epoprostenol, bosentan oraz sildenafil. Średni okres obserwacji wynosił 41,2 miesiące;
- badanie *Bergot 2014*, w którym przedstawiona została zarówno grupa pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i grupa pacjentów wcześniej leczonych z PAH. Mediana czasu trwania badania wynosiła 24 miesiące;
- badanie *Conficoni 2012* trwające 6 miesięcy, w którym oceniano efektywność EPO+PDE-Si+ERA w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH;
- badanie *EPITOME-1 (Chin 2014)* będące wieloośrodkowym badaniem randomizowanym, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym nie zastosowano zaślepienia (*open-label*). Celem pracy EPITOME-1 było porównanie bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki oraz skuteczności produktów leczniczych Veletri® (epoprostenol AM) i Flolan® (epoprostenol GM).
- badanie *Ogawa 2014* będące retrospektywnym badaniem, w którym zbierano dane medyczne pochodzące od pacjentów z idiopatycznym oraz dziedzicznym nadciśnieniem płucnym leczonych w ośrodku w Japonii pomiędzy 1998 a 2012 rokiem. Badanie obejmowało wcześniej leczonych pacjentów.

Wśród badań włączonych po stronie komparatorów EPO+SIL i TRE+SIL znalazły się:

- badania *PACES-1 i PACES-2* stanowiące odpowiednio RCT i fazę *open-label extension* do PACES-1, w którym porównywano epoprostenol stosowany dożylnie w terapii dwulekowej z sildenafilem (EPO+SIL), z grupą placebo, w której stosowano terapię podstawową EPO (EPO+PL) w okresie 16 tygodni; faza extension (PACES-2) obejmowała grupę EPO+SIL monitorowaną w okresie do 3 lat;
- badanie *Sripasart 2013* będące retrospektywnym badaniem klinicznym bez grupy kontrolnej, oceniającym efektywność treprostinilu podawanego w skojarzeniu z ERA lub/i PDE-Si u wcześniej leczonych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym;
- *Simonneau 2002* – badanie RCT porównujące leczenie TRE+BSC z PL+BSC w okresie 12 tygodni leczenia;

Dodatkowo odnaleziono 2 obejmujące pacjentów włączonych do próby klinicznej *Simonneau 2002 [22]* i *Barst 2006 [23]*. W szczególności retrospektywne badania obejmowały:

- badanie retrospektywne *Oudiz 2004* obejmujące subpopulację 90 pacjentów z eksperymentu *Simonneau 2002* z CTD-PAH w II-IV FC-NYHA – porównujące leczenie TRE+BSC vs PL+BSC w 12 tygodniowym okresie;
- badanie retrospektywne *Barst 2006* obejmujące populację 860 pacjentów z próby *Simonneau 2002* oraz z badania RCT *McLaughlin 2003* z IPAH oraz IPAH związanym z różnymi schorzeniami (CTD, HIV, nadciśnieniem wrotnym) w II-IV FC-NYHA oceniające grupę TRE+BSC w długim okresie obserwacji do 4 lat (*extension* do *Simonneau 2002*).

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zidentyfikowano możliwe działania/zdarzenia niepożądane na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

## 12.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [39] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [2].

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 w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim. 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

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Veletri® właściwymi komparatorami dla ocenianej interwencji stanowiącej trójlekową terapię (EPO+PDE-Si+ERA) są:

- epoprostenol i.v. w terapii skojarzonej z sildenafilem (EPO+SIL) - w obu rozważanych populacjach;
- treprostinil stosowany podskórnie (s.c.) lub dożylnie (i.v.) w terapii skojarzonej z sildenafilem (TRE+SIL) - w populacji wcześniej leczonych pacjentów z PAH IV FC-WHO.

Należy tu podkreślić, że treprostinil choć stosowany w praktyce klinicznej, nie jest zarejestrowany u pacjentów w IV FC-WHO w Europie, z uwagi na brak wystarczających dowodów.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii jako komparatory, znajdują się w APD [5].

## 12.3. 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 rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH), obejmujących etiologie IPAH, HPAH i CTD-PAH, będących w IV FC-WHO/NYHA nowo zdiagnozowanych lub wcześniej leczonych, u których nastąpiło pogorszenie.

W 5 badaniach (*Sitbon 2014, Bergot 2014, Conficoni 2012, EPITOME-1, Ogawa 2014*) populację docelową stanowili pacjenci z PAH o różnej etiologii zawierające IPAH, HPAH i CTD-PAH, u których klasa czynnościowa wg WHO/NYHA była różna (II-IV).

W 2 badaniach włączonych po stronie komparatora EPO+SIL (*PACES-1 i PACES-2*) populację stanowili pacjenci z PAH (IPAH i CTD-PAH), będący w różnych klasach czynnościowych (66% w III FC, 25% w II FC i 8% w IV FC-WHO/NYHA).

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Natomiast w badaniach dla komparatora TRE+5iL (*Simonneau 2002, Oudiz 2004 i Barst 2006*) populację stanowili pacjenci z PAH o różnej etiologii w II-IV FC-WHO/NYHA (8%-22% IVFC-WHO/NYHA, 71-82% III FC i 7-15% II FC), a w badaniu Sriprasart 2013 71% pacjentów z PAH było w III FC, a 29% w IV FC-WHO/NYHA).

Zestawiając wyniki badań dla ocenianej interwencji i komparatorów należy świadomie wyciągać konkluzje w otrzymanych wyników w kontekście charakterystyk pacjentów włączonych do tych badań, a więc dość istotnej heterogeniczności badań. W badaniach po stronie interwencji EPO+PDE-5i+ERA uczestniczyło 54% chorych z PAH w bardzo zaawansowanym stadium (IV FC-WHO/NYHA) – *Bergot 2014*, w drugim badaniu po stronie ocenianej interwencji (*Ogawa 2014*) - około 29% pacjentów PAH IV FC-WHO/NYHA. Natomiast w badaniach po stronie komparatorów odsetki pacjentów w tak zaawansowanym stadium PAH były znacząco mniejsze i wynosiły 8% w badaniu *PACES* oraz 9% w badaniu *Barst 2006*. Mimo, że w badaniu *PACES-2* przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z wynikiem 6MWT <325 metrów, to należy podkreślić, że w badaniu *Bergot 2014* średni dystans pokonany w 6MWT na wyjściu wynosił 278 metrów, co świadczy o tym, że pacjenci stosujący terapię EPO+PDE-5i+ERA byli wyjściowo w gorszym stanie klinicznym niż pacjenci stosujący w badaniach terapię dwulekową.

54% chorych z PAH w bardzo zaawansowanym stadium (IV FC-WHO/NYHA), w drugim badaniu po stronie ocenianej interwencji (*Ogawa 2014*) - około 29% pacjentów PAH IV FC-WHO/NYHA, natomiast w badaniach po stronie komparatorów odsetki pacjentów w tak zaawansowanym stadium PAH były znacząco mniejsze i wynosiły 8% w badaniu *PACES* oraz 9% w badaniu *Barst 2006*. Mimo, że w badaniu *PACES-2* przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z wynikiem 6MWT <325 metrów, to należy podkreślić, że w badaniu *Bergot 2014* średni dystans pokonany w 6MWT na wyjściu wynosił 278 metrów, co świadczy o tym, że pacjenci stosujący terapię EPO+PDE-5i+ERA byli wyjściowo w gorszym stanie klinicznym niż pacjenci stosujący w badaniach terapię dwulekową.

Należy jednak podkreślać, iż tak sprecyzowana populacja docelowa dotycząca w dodatku choroby rzadkiej, stanowi małą liczbę rzeczywistych pacjentów, zatem przeprowadzenie badania klinicznego, czy obserwacyjnego dotyczącego jedynie pacjentów z IPAH, HPAH lub CTD-PAH w IV FC-WHO/NYHA jest niezwykle trudne i czasochłonne, a z drugiej strony należy mieć na uwadze szybko postępującą chorobę, która prowadzi do zgonu pacjenta, zatem do utraty pacjentów z badania.

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych i obserwacyjnych jest szersza i zawiera populację docelową, zdefiniowaną w APD. W miarę możliwości, jeśli wyniki były przedstawiane dla subpopulacji zbliżonej do docelowej populacji pacjentów, były one analizowane w pierwszej kolejności. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań były jasno sprecyzowane. W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach dla ocenianej interwencji można wnioskować, iż populacje wyjściowe w nich analizowane są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych. Jeśli jednak rozważyć dodatkowo charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniach dla komparatorów, należy zwrócić uwagę, zwłaszcza przy interpretacji wyników, iż pacjenci włączeni do badań dla ocenianej interwencji znajdowali się w gorszym stanie klinicznym choroby PAH (dużo większe odsetki pacjentów w IV FC-WHO/NYHA) w porównaniu do pacjentów włączonych w badaniach dla komparatorów, gdzie przewagę stanowili pacjenci z PAH w III FC-WHO/NYHA. Zatem można się spodziewać, że lepszy stan kliniczny pacjentów wiąże się z lepszą przeżywalnością pacjentów, a więc i mniejszą liczbą zgonów.

Populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy w pewnym stopniu odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego *Veletri®* w terapii trójlekowej z PDE-5i i ERA w analizowanym wskazaniu, lecz jej reprezentatywność należy ocenić na umiarkowaną.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Analizowane badania charakteryzują się odpowiednio długim okresem obserwacji (od 12 tygodni do 4 lat), który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Dokonując zestawienia danych, wyniki efektywności klinicznej przedstawiono osobno dla krótkiego oraz osobno dla długiego okresu obserwacji.

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 wytyczne *Galie 2013*, wyniki metaanalizy *Saverse 2012* oraz inne dane literaturowe [5]. Rekomendują one aby w badaniach fazy III dotyczących PAH stosować jako pierwszorzędowy punkt końcowy złożony kliniczny punkt końcowy obejmujący zgony.

We włączonych próbach klinicznych analizowano m.in. takie punkty końcowe jak: 6MWT, zgony/przeżycie, ocena duszności i zmęczenia (punkty w skali DFR, ang. *dyspnea fatigue rating*), przeszczepy płuc, pogorszenie kliniczne, przerwanie badania, ocena duszności w skali Borga (BDS, ang. *Borg Dyspnea Score*), parametry hemodynamiczne sercowo-płucne (SVRI, ocena tętna; mRAP, mPAP, CI, PVRI, mSAP, SvO<sub>2</sub>), jakość życia, AEs, ciężkie AEs i parametry laboratoryjne.

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

#### **12.4. Wiarygodność wewnętrzną**

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia epoprostenolem (Veletri®) stosowanym dożylnie, w skojarzeniu z doustnie podawanymi: inhibitorem PDE-Si (np. sildenafil, SIL) i antagonistą receptorów endoteliny (bosentan lub ambrisentan lub macytentan) z epoprostenolem stosowanym dożylnie w terapii dwulejkowej z sildenafilem (EPO+SIL) ani z treprostynilem podawanym dożylnie lub podskórnie w terapii skojarzonej z SIL, ani z żadnym innym lekiem stosowanym w PAH w ocenianej populacji pacjentów (oprócz jednego badania RCT EPITOME, w którym porównywano dwie formy epoprostenolu AM i GM, zawierające różne nieaktywne substancje pomocnicze, a w którym 50% i 20% pts odpowiednio stosowało terapię 3-lekową). Uwzględniając powyższe, nie można było przeprowadzić porównania bezpośredniego, ani pośredniego ocenianej terapii z interwencją alternatywną, analiza efektywności klinicznej została oparta o zestawienie wyników z dostępnych badań dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatora

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane efektywności klinicznej produktu leczniczego Veletri® stosowanego dożylnie w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-Si i antagonistą receptora endotelinowego (EPO+PDE-Si+ERA) i zestawili wyniki z odnalezionymi po stronie komparatorów danymi dla terapii EPO+SIL oraz TRE+SIL w populacji pacjentów z PAH w IV FC-WHO/NYHA.

Włączone do analizy głównej badania kliniczne po stronie ocenianej interwencji (EPO+PDE-Si+ERA) w większości stanowią badania obserwacyjne prospektywne lub retrospektywne. Wyjątek stanowi badanie EPITOME-1, które było badaniem randomizowanym przeprowadzonym w schemacie grup równoległych.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Włączone po stronie komparatorów prace pod względem wiarygodności stanowią prospektywne próby kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie podwójnie zaślepionym (*PACES-1, Simonneau 2002*) oraz analizy retrospektywne (*Oudiz 2004*) i długoterminowe fazy *extension* (*Barst 2006 i PACES-2*) oraz abstrakt *Sripasart 2013*.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana w oparciu o narzędzie *Cochrane Collaboration* [4] oraz skalę Jadad [8]. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE [11], natomiast badania kohortowe w skali NOS [12]. W ocenie *Cochrane Collaboration* badania zostały ocenione bardzo wysoko. Maksymalna możliwa liczba punktów do uzyskania w skali Jadad wynosiła 5. Jakość większości badań została oceniona na bardzo wysoką lub wysoką lub średnią świadczącą o wysokiej bądź umiarkowanej wiarygodności (3/5, 4/5, 5/5 punktów). Natomiast badania ocenione w skali NICE uzyskały 6/8 lub 5/8 punktów, natomiast badania oceniane w skali w skali NOS otrzymały 9/9 punktów.

Z uwagi na różnice w definiowaniu oraz sposobie raportowania uzyskanych w badaniach efektów klinicznych, zestawienie wyników obejmowało jedynie te dla zbieżnych punktów końcowych w zbliżonych okresach obserwacji.

## 13. ZAŁĄCZNIKI

### 13.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 74. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH DESCRIPTOR Epoprostenol EXPLODE ALL TREES	22
2.	(epoprostenol)	27
3.	("epoprostenol sodium")	0
4.	("epoprostenol sodium salt, (5Z,9alpha,11alpha,13E,15S)-isomer")	-
5.	(epoprostanol)	0
6.	(PGI2)	3
7.	(PGX)	1
8.	(flolan)	1
9.	(prostacyclin)	18
10.	("prostacyclin sodium")	0
11.	("prostaglandin i(2)")	-
12.	("prostaglandin i 2")	0
13.	("prostaglandin x")	0
14.	(cycloprostin)	0
15.	("6, 9 epoxy 11, 15 dihydroxyprosta 5, 13 dien 1 oic acid")	0
16.	("u 53217")	0
17.	("u 53217a")	0
18.	(u53217)	0
19.	(uS3217a)	0
20.	(veletri)	0
21.	(vasocyclin)	0
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	42



*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

23.	MeSH DESCRIPTOR Hypertension, Pulmonary EXPLODE ALL TREES	103
24.	("pulmonary hypertension")	96
25.	("pulmonary arterial hypertension")	55
26.	("pulmonary arterial hypertensions")	0
27.	("pulmonary hypertensions")	2
28.	("hypertensive pulmonary vascular disease")	0
29.	("lung arterial hypertension")	0
30.	("lung artery hypertension")	0
31.	("lung hypertension")	0
32.	("pulmonary artery hypertension")	4
33.	("pulmonary fixed hypertension")	0
34.	("pulmonary hypertensive disease")	0
35.	("pulmonary hypertensive diseases")	0
36.	("pulmonary hypertensive disorder")	0
37.	("pulmonary hypertensive disorders")	1
38.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	142
39.	<b>#22 AND #38</b>	<b>24</b>

Data wyszukiwania: 11.10.2016r.

### 13.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji i komparatorów

Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed* dla ocenianej interwencji i komparatorów

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search "Epoprostenol"[Mesh]	12214
2.	Search epoprostenol	12674
3.	Search "epoprostenol sodium"	30
4.	Search "epoprostenol sodium salt, (5Z,9alpha,11alpha,13E,15S)-isomer"	12674
5.	Search epoprostanol	12674
6.	Search PGI2	14770
7.	Search PGX	258
8.	Search flolan	12677
9.	Search prostacyclin	18427
10.	Search "prostacyclin sodium"	10
11.	Search "prostaglandin i(2)"	217
12.	Search "prostaglandin i 2"	217
13.	Search "prostaglandin x"	7
14.	Search cycloprostin	0
15.	Search "6, 9 epoxy 11, 15 dihydroxyprosta 5, 13 dien 1 oic acid"	0
16.	Search "u 53217"	12
17.	Search "u 53217a"	0
18.	Search u53217	0
19.	Search u53217a	0
20.	Search veletri	188
21.	Search vasocyclin	2
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	20290
23.	"Familial Primary Pulmonary Hypertension"[Mesh]	1639
24.	„pulmonary hypertension”	40583
25.	"pulmonary arterial hypertension"	8266

26.	"pulmonary arterial hypertension"	13
27.	"pulmonary hypertension"	15
28.	"hypertensive pulmonary vascular disease"	72
29.	"lung arterial hypertension"	20206
30.	"lung artery hypertension"	6703
31.	"lung hypertension"	32
32.	"pulmonary artery hypertension"	1066
33.	"pulmonary fixed hypertension"	342
34.	"pulmonary hypertensive disease"	28
35.	"pulmonary hypertensive diseases"	24
36.	"pulmonary hypertensive disorder"	57063
37.	"pulmonary hypertensive disorders"	40
38.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	57083
39.	#22 AND #38	2247
40.	#39 Filters: Humans	1825
41.	#40 Filters: Review; Letter; Editorial; Comment	785
42.	<b>#40 NOT #41 (EPO_PAH)</b>	<b>1040</b>
43.	Search "Sildenafil Citrate"[Mesh]	4633
44.	Search sildenafil	6449
45.	Search "sildenafil citrate"	4839
46.	Search "sildenafil lactate"	2
47.	Search "sildenafil nitrate"	8
48.	Search acetildenafil	4848
49.	Search "desmethyl sildenafil"	24
50.	Search desmethyilsildenafil	4850
51.	Search homosildenafil	4852
52.	Search hydroxyhomosildenafil	4850
53.	Search NCX-911	4847
54.	Search "NCX 911"	7

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skąorzzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

55.	Search NCX911	4847
56.	Search "uk 92480"	0
57.	Search uk92480	0
58.	Search "uk 92480 10"	4847
59.	Search "uk92480 10"	0
60.	Search "uk 92480-10"	4847
61.	Search "uk-92,480-10"	4847
62.	Search "uk 9248010"	4847
63.	Search "uk 92,480 10"	4847
64.	Search aphrodil	0
65.	Search edegra	0
66.	Search ejertol	0
67.	Search erectol	0
68.	Search erilin	1
69.	Search eroxim	0
70.	Search patrex	2
71.	Search penegra	1
72.	Search revatio	4860
73.	Search rigix	3
74.	Search ripol	4
75.	Search sildefil	0
76.	Search "supra (drug)"	0
77.	Search viagra	5078
78.	Search vigain	0
79.	Search vizarsin	0
80.	Search zwagra	0
81.	Search "5-(2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)-phenyl)-6, 7-dihydro-1-methyl-3-propyl-1h-pyrazolo-(4, 3-d)pyrimidin-7-one"	1
82.	Search "1-((3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate"	4847
83.	Search "1 [[3 (6, 7 dihydro 1 methyl 7 oxo 3 propyl 1h pyrazolo [4, 3 d] pyrimidin 5 yl) 4 ethoxyphenyl] sulfonyl] 4 methylpiperazine"	1

84.	Search "1 [4 ethoxy 3 (6, 7 dihydro 1 methyl 7 oxo 3 propyl 1h pyrazolo [4, 3 d] pyrimidin 5 yl) phenylsulfonyl] 4 methylpiperazine"	2
85.	#43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84	6611
86.	Search "Phosphodiesterase 5 Inhibitors"[Mesh]	2157
87.	Search "phosphodiesterase v inhibitor"	36
88.	Search "phosphodiesterase v inhibitors"	15
89.	Search 'phosphodiesterase type v inhibitors"	8
90.	Search 'phosphodiesterase type v inhibitor"	18
91.	Search "phosphodiesterase type 5 inhibitor"	479
92.	Search "phosphodiesterase type 5 inhibitors"	687
93.	Search "phosphodiesterase 5 inhibitors"	7104
94.	Search "phosphodiesterase 5 inhibitor"	579
95.	Search "PDE-Si inhibitor"	292
96.	Search "PDE-Si inhibitors"	427
97.	Search "pde5 inhibitors"	853
98.	Search "pde5 inhibitor"	665
99.	Search "pde v inhibitor"	38
100.	Search "pde v inhibitors"	13
101.	Search "pde type v inhibitors"	151
102.	Search "pde type v inhibitor"	7
103.	Search "pde type 5 inhibitor"	12
104.	Search "pde type 5 inhibitors"	13
105.	Search "pde 5 inhibitors"	427
106.	Search "pde 5 inhibitor"	292
107.	#83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103	8539
108.	#85 OR #107	9849
109.	Search "treprostinil" [Supplementary Concept]	248
110.	Search treprostinil	401

111.	Search 15au81	9
112.	Search "2 [2, 3, 3a, 4, 9, 9a hexahydro 2 hydroxy 1 (3 hydroxyoctyl) 1h benz [f] inden 5 yloxy] acetic acid"	0
113.	Search "9 deoxy 3, 7 (1', 3' interphenylene) 2', 9 methano 3 oxa 4, 5, 6 trinor 13, 14 dihydroprostaglandin F1"	0
114.	Search "bw 15au"	0
115.	Search bw15au	0
116.	Search "lrx 15"	13
117.	Search lrx15	0
118.	Search "oral treprostinil"	28
119.	Search orenitram	401
120.	Search remodulin	404
121.	Search "treprostinil diethanolamine"	4
122.	Search "treprostinil diolamine"	14
123.	Search "treprostinil sodium"	40
124.	Search "trepostinil sodium"	1
125.	Search tyvaso	6
126.	Search "u 62840"	8
127.	Search u62840	1
128.	Search uniprost	2
129.	Search "ut 15"	58
130.	Search "ut-15"	451
131.	Search "ut 15c"	8
132.	Search ut15	2
133.	Search ut15c	0
134.	#106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130	482
135.	#108 AND #134	106
136.	#135 AND #38 (TRE+PDE-5i_PAH)	103
137.	#134 AND #38	341
138.	#137 Filters: Humans (TRE_PAH)	291

Data wyszukiwania: 07.10.2016r.

**Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* dla ocenianej interwencji i komparatorów**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Epoprostenol] explode all trees	496
2.	epoprostenol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	555
3.	"epoprostenol sodium":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
4.	"epoprostenol sodium salt, (5Z,9alpha,11alpha,13E,15S)-isomer":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5.	epoprostanol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
6.	PGI2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	239
7.	PGX:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28
8.	flolan:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16
9.	prostacyclin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	947
10.	"prostacyclin sodium":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
11.	"prostaglandin i(2)":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
12.	"prostaglandin i 2":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
13.	"prostaglandin x":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
14.	cycloprostin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
15.	"6, 9 epoxy 11, 15 dihydroxyprosta 5, 13 dien 1 oic acid":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
16.	"u 53217":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
17.	"u 53217a":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
18.	u53217:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
19.	u53217a:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
20.	veletri:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
21.	vasocyclin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	1197
23.	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	671
24.	"pulmonary hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1387
25.	"pulmonary arterial hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	697
26.	"pulmonary arterial hypertensions":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	697
27.	"pulmonary hypertensions":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1387

28.	"hypertensive pulmonary vascular disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
29.	"lung arterial hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
30.	"lung artery hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
31.	"lung hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
32.	"pulmonary artery hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	37
33.	"pulmonary fixed hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
34.	"pulmonary hypertensive disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
35.	"pulmonary hypertensive diseases":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
36.	"pulmonary hypertensive disorder":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
37.	"pulmonary hypertensive disorders":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
38.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	1798
39.	<b>#22 AND #38 (EPO_PAH)</b>	<b>189</b>
40.	MeSH descriptor: [Sildenafil Citrate] explode all trees	561
41.	"sildenafil":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1127
42.	"sildenafil citrate":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	676
43.	"sildenafil lactate":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
44.	"sildenafil nitrate":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
45.	acetildenafil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
46.	"desmethyl sildenafil":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
47.	desmethyilsildenafil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
48.	homosildenafil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
49.	hydroxyhomosildenafil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
50.	NCX-911:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
51.	"NCX 911":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
52.	NCX911:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
53.	"uk 92480":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
54.	uk92480:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
55.	"uk 92480 10":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
56.	"uk92480 10":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0



57.	"uk 92480-10":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
58.	"uk-92,480-10":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
59.	"uk 9248010":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
60.	"uk 92,480 10":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
61.	aphrodit:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
62.	edegra:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
63.	ejertol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
64.	erectol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
65.	erilin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
66.	eroxim:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
67.	patrex:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
68.	penegra:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
69.	revatio:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
70.	rigix: ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
71.	ripol: ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
72.	sildefil: ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
73.	"supra (drug)":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
74.	viagra:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	141
75.	vigain: ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
76.	vizarsin: ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
77.	zwagra: ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
78.	"5-(2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)-phenyl)-6, 7-dihydro-1-methyl-3-propyl-1h-pyrazolo-(4, 3-d)pyrimidin-7-one": ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
79.	"1-((3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate": ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
80.	"1 [[3 (6, 7 dihydro 1 methyl 7 oxo 3 propyl 1h pyrazolo [4, 3 d] pyrimidin 5 yl) 4 ethoxyphenyl] sulfonyl] 4 methylpiperazine": ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
81.	"1 [4 ethoxy 3 (6, 7 dihydro 1 methyl 7 oxo 3 propyl 1h pyrazolo [4, 3 d] pyrimidin 5 yl) phenylsulfonyl] 4 methylpiperazine": ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
82.	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81	1137

83.	MeSH descriptor: [Phosphodiesterase 5 Inhibitors] explode all trees	269
84.	"phosphodiesterase v inhibitor":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	158
85.	"phosphodiesterase v inhibitors":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	158
86.	'phosphodiesterase type v inhibitors":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
87.	'phosphodiesterase type v inhibitor":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
88.	"phosphodiesterase type 5 inhibitor":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	183
89.	"phosphodiesterase type 5 inhibitors":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	183
90.	"phosphodiesterase 5 inhibitors":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	385
91.	"phosphodiesterase 5 inhibitor":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	385
92.	"PDE-5i inhibitor":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	81
93.	"PDE-5i inhibitors":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	81
94.	"pde5 inhibitors":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	159
95.	"pde5 inhibitor":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	159
96.	"pde v inhibitor":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
97.	"pde v inhibitors":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
98.	"pde type v inhibitors":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
99.	"pde type v inhibitor":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
100.	"pde type 5 inhibitor":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
101.	"pde type 5 inhibitors":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
102.	"pde 5 inhibitors":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	81
103.	"pde 5 inhibitor":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	81
104.	#83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103	691
105.	#82 OR #104	1534
106.	treprostinil [MeSH]	-
107.	treprostinil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
108.	15au81:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
109.	"2 [2, 3, 3a, 4, 9, 9a hexahydro 2 hydroxy 1 (3 hydroxyoctyl) 1h benz [f] inden 5 yloxy] acetic acid":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
110.	"9 deoxy 3, 7 (1', 3' interphenylene) 2', 9 methano 3 oxa 4, 5, 6 trino 13, 14 dihydroprostaglandin F1":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0

111.	"bw 15au":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
112.	bw15au:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
113.	"lrx 15":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
114.	lrx15:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
115.	"oral treprostinil":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20
116.	orenitram:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
117.	remodulin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
118.	"treprostinil diethanolamine":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
119.	"treprostinil diolamine":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
120.	"treprostinil sodium":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
121.	"trepostinil sodium":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
122.	tyvaso:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
123.	"u 62840":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
124.	u62840:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
125.	uniprost:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
126.	"ut 15":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
127.	"ut-15":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
128.	"ut 15c":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
129.	ut15:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
130.	ut15c:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
131.	#106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130	84
132.	#105 AND #131	24
133.	#132 AND #38 (TRE+PDE-5i_PAH)	24
134.	#38 AND #131 (TRE_PAH)	75

Data wyszukiwania: 11.10.2016r.

**Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla ocenianej interwencji i komparatorów**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'prostacyclin'/exp	23695

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

2.	epoprostenol	1550
3.	'epoprostenol sodium'	54
4.	'epoprostenol sodium salt, (5Z,9alpha,11alpha,13E,15S)-isomer'	0
5.	epoprostanol	7
6.	PGI2	1524
7.	PGX	508
8.	flolan	625
9.	prostacyclin	30024
10.	'prostacyclin sodium'	21
11.	'prostaglandin i(2) '	1406
12.	'prostaglandin i 2'	1406
13.	'prostaglandin x'	8
14.	cycloprostin	22
15.	'6, 9 epoxy 11, 15 dihydroxyprosta 5, 13 dien 1 oic acid'	0
16.	'u 53217'	0
17.	'u 53217a'	3
18.	u53217	0
19.	u53217a	0
20.	veletri	94
21.	vasocyclin	2
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	31089
23.	'pulmonary hypertension'/exp	72780
24.	'pulmonary hypertension'	72189
25.	'pulmonary arterial hypertension'	14660
26.	'pulmonary arterial hypertensions'	3
27.	'pulmonary hypertensions'	28
28.	'hypertensive pulmonary vascular disease'	81
29.	'lung arterial hypertension'	1

30.	'lung artery hypertension'	0
31.	'lung hypertension'	47
32.	'pulmonary artery hypertension'	1721
33.	'pulmonary fixed hypertension'	0
34.	'pulmonary hypertensive disease'	33
35.	'pulmonary hypertensive diseases'	24
36.	'pulmonary hypertensive disorder'	0
37.	'pulmonary hypertensive disorders'	45
38.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	80306
39.	#22 AND #38	5827
40.	#39 AND [embase]/lim	5564
41.	#40 AND [animals]/lim	436
42.	#40 NOT #41	5128
43.	#42 AND ([editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim)	2189
44.	<b>#42 NOT #43 (EPO_PAH)</b>	<b>2939</b>
45.	'sildenafil'/exp	17722
46.	sildenafil	18192
47.	'sildenafil citrate'	1396
48.	'sildenafil lactate'	2
49.	'sildenafil nitrate'	46
50.	acetildenafil	28
51.	'desmethyl sildenafil'	28
52.	desmethyilsildenafil	34
53.	homosildenafil	38
54.	hydroxyhomosildenafil	30
55.	NCX-911	28
56.	'NCX 911'	28
57.	NCX911	0
58.	'uk 92480'	30

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

59.	uk92480	0
60.	'uk 92480 10'	4
61.	'uk92480 10'	0
62.	'uk 92480-10'	4
63.	'uk-92,480-10'	1
64.	'uk 9248010'	0
65.	'uk 92,480 10'	1
66.	aphrodisil	1
67.	edegra	5
68.	ejertol	0
69.	erectol	1
70.	erilin	1
71.	eroxim	0
72.	patrex	9
73.	penegra	8
74.	revatio	369
75.	rigix	4
76.	ripol	43
77.	sildefil	0
78.	'supra (drug)'	0
79.	viagra	4133
80.	vigain	1
81.	vizarsin	2
82.	zwagra	0
83.	'5-(2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)-phenyl)-6, 7-dihydro-1-methyl-3-propyl-1h-pyrazolo-(4, 3-d)pyrimidin-7-one'	0
84.	'1-((3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate'	1
85.	'1 [[3 (6, 7 dihydro 1 methyl 7 oxo 3 propyl 1h pyrazolo [4, 3 d] pyrimidin 5 yl) 4 ethoxyphenyl] sulfonyl] 4 methylpiperazine'	1
86.	'1 [4 ethoxy 3 (6, 7 dihydro 1 methyl 7 oxo 3 propyl 1h pyrazolo [4, 3 d] pyrimidin 5 yl) phenylsulfonyl] 4 methylpiperazine'	1
87.	#45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR	18333

*Veletri® (epoprostenol) stasowany w terapii skąjarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

	#73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86	
88.	'phosphodiesterase v inhibitor'/exp	23284
89.	'phosphodiesterase v inhibitor'	6394
90.	'phosphodiesterase v inhibitors'	30
91.	'phosphodiesterase type v inhibitors'	12
92.	'phosphodiesterase type v inhibitor'	21
93.	'phosphodiesterase type 5 inhibitor'	705
94.	'phosphodiesterase type 5 inhibitors'	1005
95.	'phosphodiesterase 5 inhibitors'	1008
96.	'phosphodiesterase 5 inhibitor'	804
97.	'PDE-5i inhibitor'	509
98.	'PDE-5i inhibitors'	821
99.	'pde5 inhibitors'	1474
100.	'pde5 inhibitor'	1186
101.	'pde v inhibitor'	46
102.	'pde v inhibitors'	17
103.	'pde type v inhibitors'	1
104.	'pde type v inhibitor'	7
105.	'pde type 5 inhibitor'	16
106.	'pde type 5 inhibitors'	13
107.	'pde 5 inhibitors'	821
108.	'pde 5 inhibitor'	509
109.	#88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR 100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108	24035
110.	#87 OR #109	24477
111.	'treprostinil'/exp	1946
112.	treprostinil	1980
113.	15au81	8
114.	'2 [2, 3, 3a, 4, 9, 9a hexahydro 2 hydroxy 1 (3 hydroxyoctyl) 1h benz [f] inden 5 yloxy] acetic acid'	-
115.	'9 deoxy 3, 7 (1', 3' interphenylene) 2', 9 methano 3 oxa 4, 5, 6 trinor 13, 14 dihydroprostaglandin F1'	-

116.	'bw 15au'	1
117.	bw15au	0
118.	'lrx 15'	1
119.	lrx15	0
120.	'oral treprostinil'	52
121.	orenitram	17
122.	remodulin	263
123.	'treprostinil diethanolamine'	16
124.	'treprostinil diolamine'	22
125.	'treprostinil sodium'	53
126.	'trepostinil sodium'	3
127.	tyvaso	67
128.	'u 62840'	5
129.	u62840	1
130.	uniprost	1127
131.	'ut 15'	160
132.	'ut-15'	160
133.	'ut 15c'	22
134.	ut15	9
135.	ut15c	2
136.	#111 OR #112 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 OR #125 OR #126 OR #127 OR #128 OR #129 OR #130 OR #131 OR #132 OR #133 OR #134 OR #135	2117
137.	#110 AND #136	1275
138.	#137 AND #38	1233
139.	#138 AND [embase]/lim	1225
140.	#139 AND [animals]/lim	21
141.	#139 NOT #140	1204
142.	#141 AND ([editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim)	630
143.	#141 NOT #142 (TRE+PDE-5i_PAH)	574



*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skąorzzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

144.	#38 AND #136	1778
145.	#144 AND [embase]/lim	1745
146.	#145 AND [animals]/lim	73
147.	#145 NOT #146	1672
148.	#147 AND ([editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim)	760
149.	#147 NOT #148 (TRE_PAH)	912

Data wyszukiwania: 07.10.2016r.

**Tabela 78. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* dla ocenianej interwencji**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	epoprostenol	58

Data wyszukiwania: 11.10.2016r.

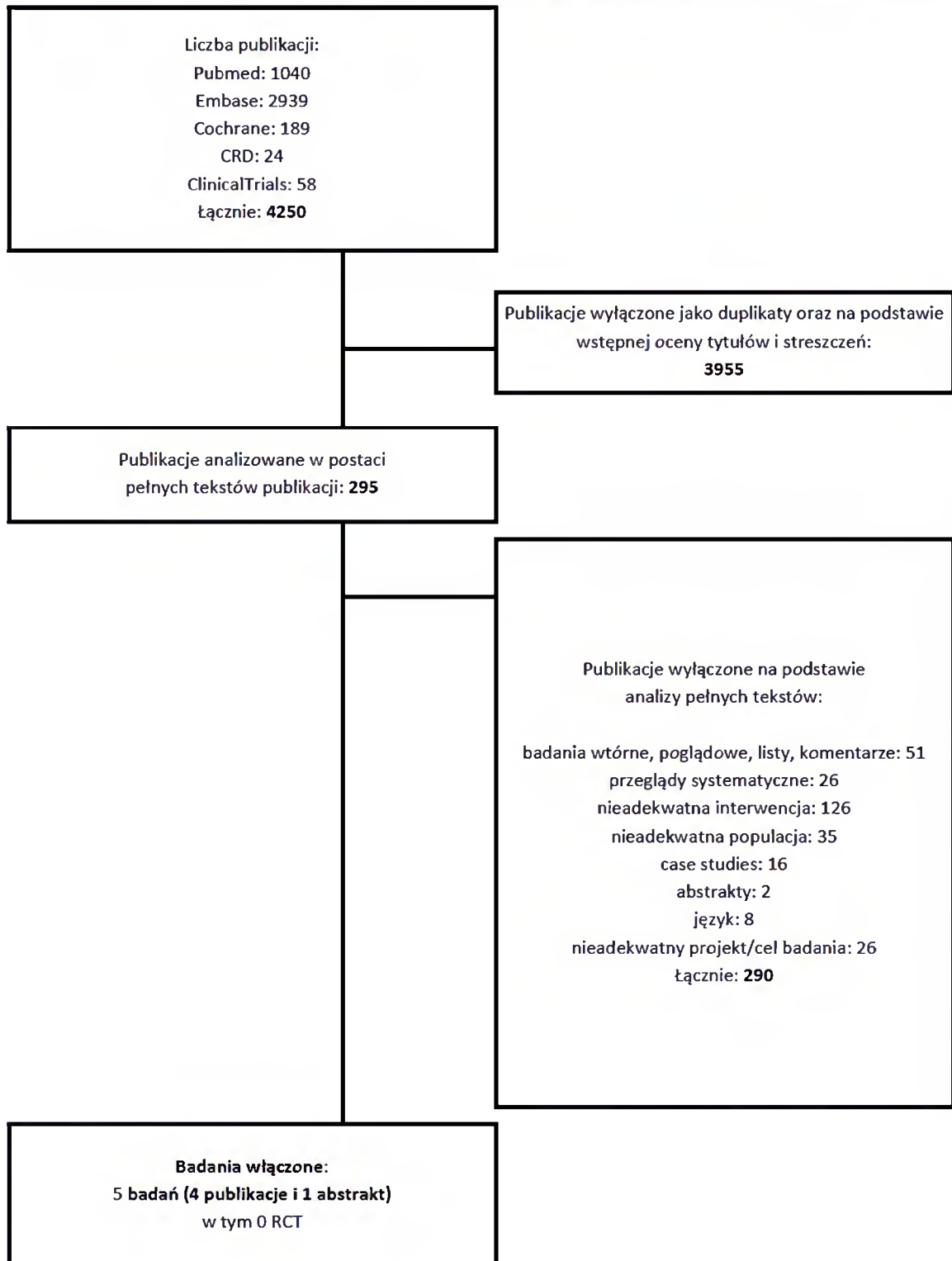
**Tabela 79. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu* dla ocenianej interwencji**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	epoprostenol	10

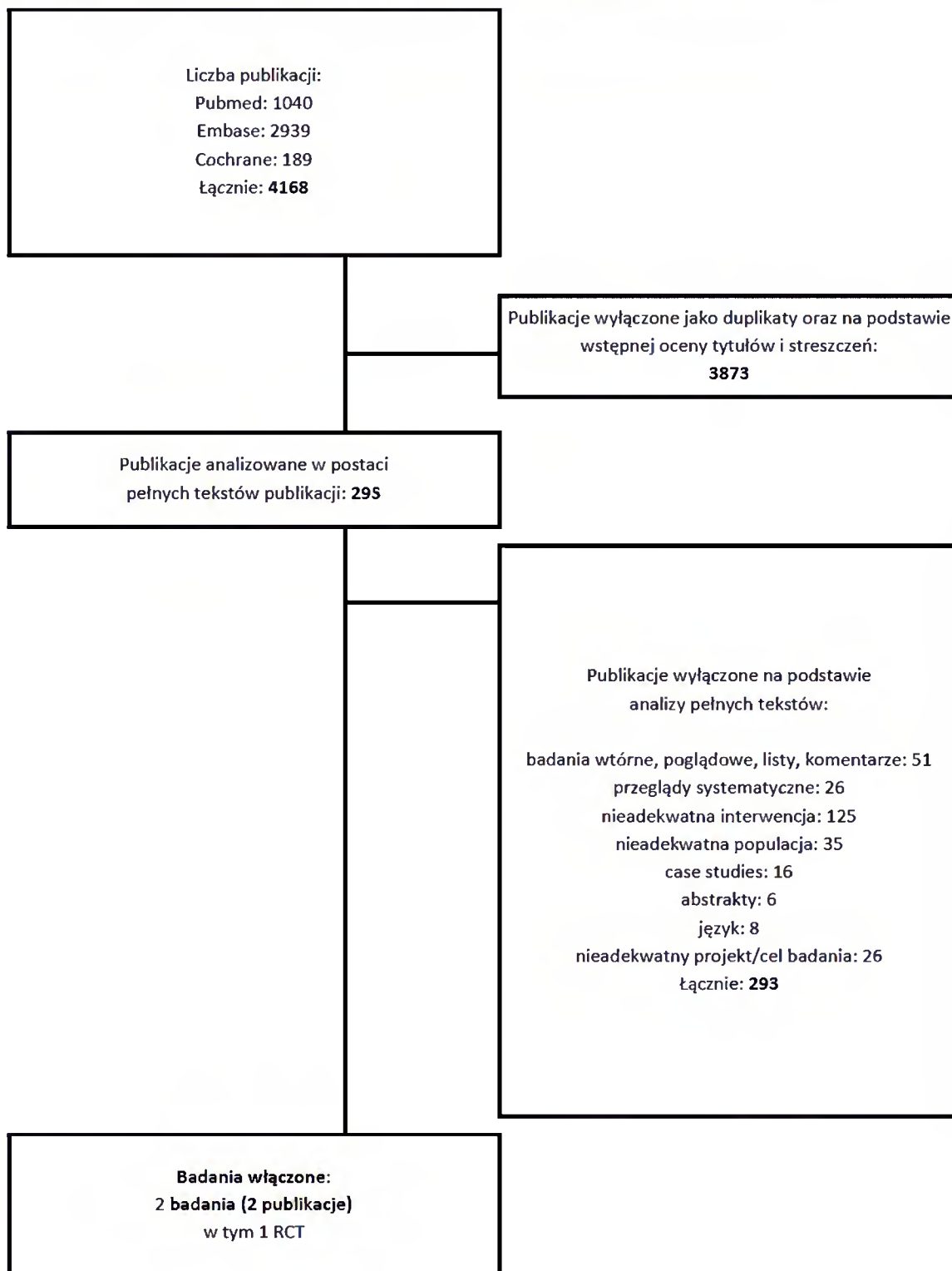
Data wyszukiwania: 11.10.2016r.

### 13.3. Diagramy wyszukiwania publikacji

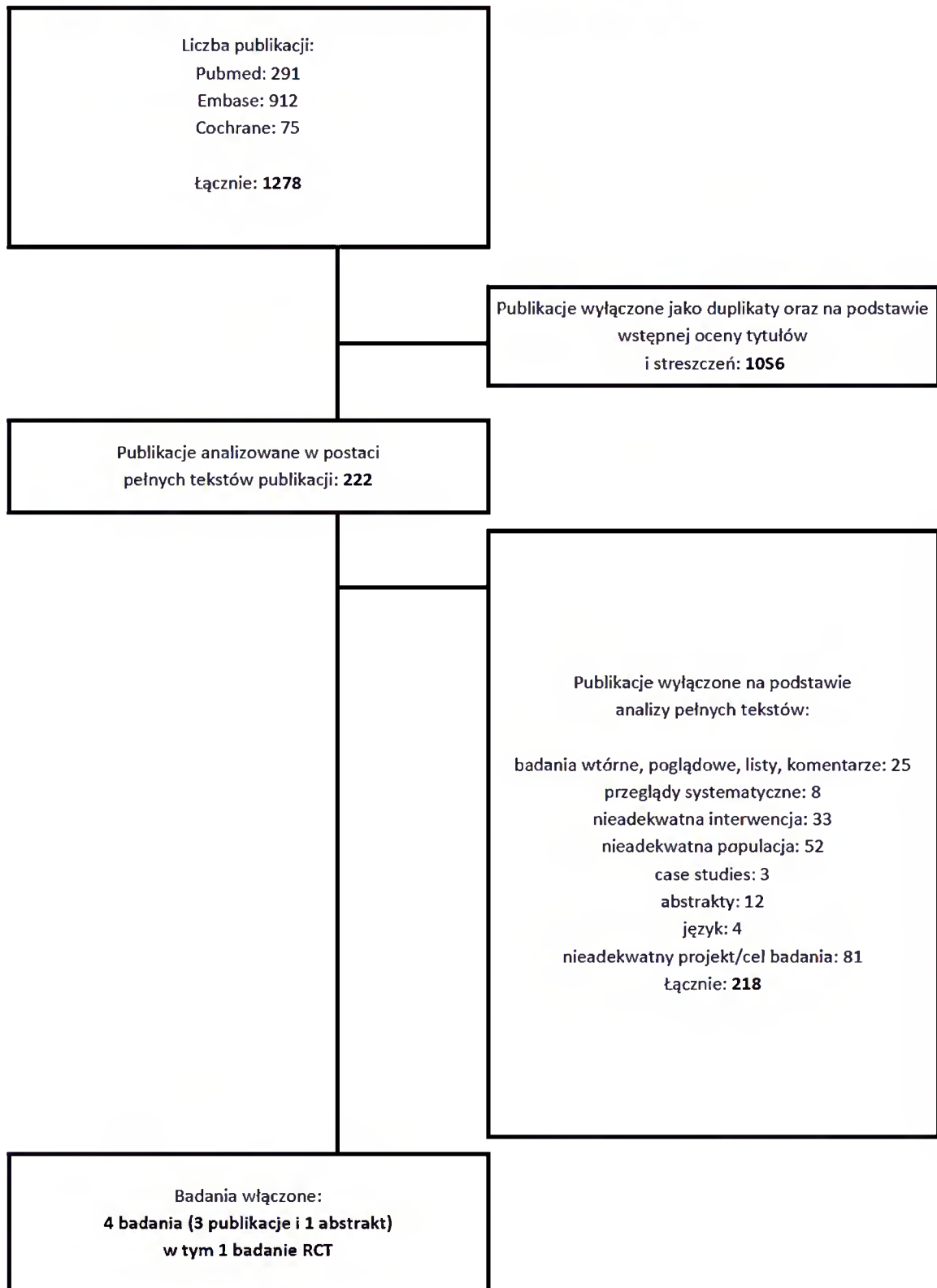
Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji (EPO+PDE-5i+ERA)



**Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla komparatora (EPO+SIL)**



**Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla komparatora (TRE+SIL)**



### 13.4. Ocena jakości badań wg *Cochrane Collaboration*

Tabela 80. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania EPITOME-1 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> )	Niskie (+)
	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	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	Niskie (+)

Tabela 81. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania PACES-1 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> )	Niskie (+)
	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	Niskie (+)
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 82. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Simonneau 2002* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”**

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	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	Nieznane (?)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
<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 (+)

### 13.5. Ocena badań w skali NOS i NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

**Tabela 83. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE**

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

**Tabela 84. Ocena badania *Sitbon 2014* w skali NICE**

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Punktacja
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0
<b>Wynik</b>	<b>6</b>

**Tabela 85. Ocena badania *Ogawa 2014* w skali NICE**

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Punktacja
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1
<b>Wynik</b>	<b>6</b>

**Tabela 86. Ocena badania *PACES-2* w skali NICE**

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Punktacja
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Punktacja
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	0
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1
<b>Wynik</b>	<b>5</b>

Tabela 87. Ocena badania *Barst 2006* w skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Punktacja
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	0
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1
<b>Wynik</b>	<b>5</b>

Tabela 88. Skala *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części <i>Dobór pacjentów</i> oraz <i>Ocena efektów zdrowotnych</i> . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części <i>Czynniki zakłócające</i>	
<b>Dobór pacjentów</b>	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
	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. pielęgniarki, ochotnicy
	d) brak opisu



	<p>2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik</p> <p>a) <b>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *</b></p> <p>b) dobrani w inny sposób</p> <p>c) brak opisu</p>
	<p>3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?</p> <p>a) <b>wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</b></p> <p>b) <b>ustrukturyzowany wywiad *</b></p> <p>c) spontaniczne raportowanie</p> <p>d) brak opisu</p>
	<p>4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania</p> <p>a) <b>tak *</b></p> <p>b) nie</p>
<b>Czynniki zakłócające</b>	<p>1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?</p> <p>a) <b>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *</b></p> <p>b) <b>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających *</b> (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)</p>
<b>Ocena efektów zdrowotnych</b>	<p>1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?</p> <p>a) <b>tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</b></p> <p>b) <b>łączenie rekordów (ang. record linkage) *</b></p> <p>c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów</p> <p>d) brak opisu</p>
	<p>2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?</p> <p>a) <b>tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)</b></p> <p>b) nie</p>
	<p>3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?</p> <p>a) <b>tak *</b></p> <p>b) <b>niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - &gt; ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *</b></p> <p>c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie &lt; ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania</p> <p>d) nie podano</p>

**Tabela 89. Ocena wiarygodności badań Bergot 2014, Oudiz 2004 w skali NOS**

Badanie	Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych		
	1	2	3	4		1	2	3
<b>Pytanie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Bergot 2014</b>	*	*	*	*	**	*	*	*
<b>Oudiz 2004</b>	*	*	*	*	**	*	*	*

### 13.6. Ocena w skali Jadad

Tabela 90. Opis skali *Jadad*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

Tabela 91. Ocena badań zgodnie z kryteriami skali *Jadad*

Badanie	Randomizacja	Opis metody randomizacji	Podwójne zaślepienie	Opis metody zaślepienia	Opis utraty pacjentów	Ocena w skali JADAD
<i>EPITOME-1</i>	1	1	0	0	1	3
<i>Simonneau 2002</i>	1	1	1	0	1	4
<i>PACES-1</i>	1	1	1	1	1	5

### 13.7. Formularze ekstrakcji danych

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

Analityk (inicjały):..... Data:.....

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

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

---



---



---

#### 13.7.2. 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:

---

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

---



---



---



---

## 14. PIŚMIENICTWO

### 14.1. Metodyka

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Veletri® (epoprostenol), 0,5 mg i 1,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji, [data ostatniego dostępu: 24.11.2016]
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2011.
5. ██████████ Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z sildenafilem oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2016. Praca nieopublikowana.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
7. 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.
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
9. 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*).
10. EUnetHTA Guidelines: Internal validity of non-randomised studies (NRS) on interventions, July 2015.
11. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf).
12. Wells GA, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.

### 14.2. Piśmiennictwo do analizy głównej

#### EPO+PDE-5i+ERA

13. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA et al.: Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: A pilot study. *Eur Respir J* 2014, 43: 1691-1697.
14. Bergot E, Sitbon O, Cottin V, Pr+évot G, Canuet M, Bourdin A et al.: Current epoprostenol use in patients with severe idiopathic, heritable or anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension: Data from the French pulmonary hypertension registry. *Int J Cardiol* 2014, 172: 561-567.
15. Conficoni E, Palazzini M, Leci E, Rinaldi A, Bachetti C, Terzi F et al.: Effects of long-term administration of epoprostenol alone or in combination with endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.

16. Chin KM, Badesch DB, Robbins IM, Tapson VF, Palevsky HI, Kim NH et al.: Two formulations of epoprostenol sodium in the treatment of pulmonary arterial hypertension: EPITOME-1 (epoprostenol for injection in pulmonary arterial hypertension), a phase IV, open-label, randomized study. *Am Heart J* 2014, 167: 218-225.
17. Ogawa A, Ejiri K, Matsubara H: Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. *Life Sci* 2014, 118: 414-419

#### **EPO+SIL**

18. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch DB, for the PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521-530.
19. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Serdarevic-Pehar M, Layton GR, Sitbon O, Badesch DB, on behalf of the PACES Study Group. Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 689-697.

#### **TRE+SIL**

20. Sriprasart T, Singh M, Khemthong A, Pease C, Mills P, Balasubramanian V: Sub-cutaneous treprostinil (SQT) experience in treatment of PAH in the central valley of California. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187
21. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC et al.: Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165: 800-804.
22. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galie N, Rich S, Rubin LJ, Simonneau G on behalf of the Treprostinil Study Group. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126: 420-427.
23. Barst RJ, Galie N, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, Rubin LJ. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006; 28: 1195-1203.

### **14.3. Przeglądy systematyczne**

24. Liu HL, Chen XY, Li JR, Su SW, Ding T, Shi CX et al.: Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest* 2016, 150: 353-366.
25. Lajoie AC, Lauzi+Ère G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S et al.: Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016, 4: 291-305.
26. Zhang H, Li X, Huang J, Li H, Su Z, Wang J: Comparative Efficacy and Safety of Prostacyclin Analogs for Pulmonary Arterial Hypertension: A Network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95: e2575.
27. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y: Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Cardiology* 2011, 120: 157-165.
28. Buckley MS, Staib RL, Wicks LM: Combination therapy in the management of pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract* 2013, 67: 13-23.
29. Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft B, Kosinski AS, Mingo AM, Vann LM et al.: Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2014, 1055-1063.
30. Fox BD, Shimony A, Langleben D: Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2011, 108: 1177-1182.
31. Kuwana M, Watanabe H, Matsuoka N, Sugiyama N: Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: Meta-analysis of clinical trials. *BMJ Open* 2013, 3.
32. Rival G, Lacasse Y, Martin S, Bonnet S, Provencher S: Effect of pulmonary arterial hypertension-specific therapies on health-related quality of life a systematic review. *Chest* 2014, 146: 686-708.
33. Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD: Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2010, 11.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

34. Tonelli AR, Zein J, Ioannidis JPA: Geometry of the randomized evidence for treatments of pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther* 2013, 31: E138-E146.
35. Xing XQ, Han B, Wu XW, Xiao Y, Wu SJ: Efficacy and safety of prostacyclins therapy in pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Afr J Pharm Pharmacol* 2011, 5: 2199-2208.
36. Zhu B, Wang L, Sun L, Cao R: Combination therapy improves exercise capacity and reduces risk of clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012, 60: 342-346.

#### 14.4. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

37. Dokument Food and Drug Administration (FDA 2012) [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022260s005lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022260s005lbl.pdf) [data ostatniego dostępu: 22.11.2016]
38. Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension—seven sites, United States, 2003-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007, 56: 170-172.

#### 14.5. Ograniczenia i dyskusja

39. 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.).

#### 14.6. Badania wyłączone z analizy głównej

40. ACCP issues new treatment guidelines for PAH. *Drug Topics* 2007, 151.
41. Agarwal M, De Marco T, Rischard F, Oudiz R: Protocol-driven transition from parenteral prostanoids (PP) to inhaled treprostinil in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Chest* 2014, 146.
42. Ahearn GS, Selim MA, Tapson VF: Severe erythroderma as a complication of continuous epoprostenol therapy. *Chest* 2002, 122: 378-380.
43. Ali Al-Azem M, Al-Hazmi MS: Saudi guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Intensive care management of pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2014, 9: S121-S126.
44. Alkukhun L, Bair N, Dweik R, Tonelli A: Subcutaneous to intravenous prostacyclin analogue transition in pulmonary hypertension. *Chest* 2013, 144.
45. Alkukhun L, Bair ND, Dweik RA, Tonelli AR: Subcutaneous to intravenous prostacyclin analog transition in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014, 63: 4-8.
46. Al-Naamani N, Hill N, Preston I: Pulmonary arterial capacitance predicts 1-year survival but not change in 6-minute walk distance in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2015, 148.
47. Al-Naamani N, Roberts KE, Hill NS, Preston IR: Imatinib for treatment of pulmonary hypertension associated with gaucher disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
48. Al-Naamani N, Roberts KE: A case of giant pulmonary arteries. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
49. Alnuaimat H, Reardon NT, Cash JH: Conversion from intravenous epoprostenol products to inhaled treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
50. Alraiyes A, Heresi GA, Minai OA: Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: Response to vasoactive therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
51. Andreassen AK, Gude E, Solberg OG, Ueland T: [Treatment of idiopathic pulmonary arterial hypertension]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2011, 131: 1285-1288.
52. Apostolopoulou SC, Tsoutsinos A, Kiaffas M, Laskari CV, Rammos S: Single-center experience in large cohort of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease over 15 years: Effect of new therapies. *Cardiol Young* 2010, 20: 315.
53. Aschermann M: New version of classification of pulmonary hypertension. *Vnitr Lek* 2015, 61: 387-391.



54. Ataya A, Somoracki A, Cope J, Alnuaimat H: Transitioning from parenteral to inhaled prostacyclin therapy in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2016, 40: 39-43.
55. Ataya A, Somoracki A, Walker M, Cope J, Alnuaimat H: Transitioning from parenteral to inhaled prostacyclin therapy in pulmonary arterial hypertension: A single center experience. *Chest* 2015, 148.
56. Augustovski F, Pichon RA, Alcaraz A, Bardach A, Ferrante D, Garcia MS et al.: Prostacyclins (epoprostenol, iloprost, treprostinil and beraprost) for the management of primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension in collagen vascular disease (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2005.
57. Austin MJ, McDougall NI, Wendon JA, Sizer E, Knisely AS, Rela M et al.: Safety and efficacy of combined use of sildenafil, bosentan, and iloprost before and after liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2008, 14: 287-291.
58. Azeez MA, Donnelly S, Gaine S: Pulmonary hypertension in rheumatology-not always scleroderma. *Ir J Med Sci* 2011, 180: S209.
59. Badesch D, Hwang LJ, Teal S, Cwengros J, Watt S: Posthoc subgroup analysis: Sildenafil (SIL) added to long-term epoprostenol therapy in patients with idiopathic and connective tissue disease (CTD)-associated pulmonary arterial hypertension (PAH). *Eur Heart J* 2011, 32: 173.
60. Badesch DB, McGoon MD, Barst RJ, Tapson VF, Rubin LJ, Wigley FM et al.: Longterm survival among patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol. *The Journal of rheumatology* 2009, 36: 2244-2249.
61. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM et al.: Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000, 132: 425-434.
62. Badiani B, Messori A: Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2016, 25: 46-52.
63. Bajwa A, Shujaat A, Patel M, Rahaghi F, Thomas C, Burger C: The impact of inhaled treprostinil sodium inhalation on ventilation perfusion matching used in patients with group 1 PAH with concomitant COPD. *Chest* 2015, 148.
64. Barst RJ, Ivy DD, Foreman AJ, McGoon MD, Rosenzweig EB: Four- and seven-year outcomes of patients with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL Registry). *Am J Cardiol* 2014, 113: 147-155.
65. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al.: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine* 1996, 334: 296-301.
66. Bartolome SD, Torres F: Severe pulmonary arterial hypertension: stratification of medical therapies, mechanical support, and lung transplantation. *Heart Fail Rev* 2016, 21: 347-356.
67. Becla L, Osinska B, Malotki K: Clinical effectiveness analysis of bosentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil and treprostinil in treatment of pulmonary arterial hypertension: a systematic review of randomised controlled trials (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2009.
68. Beltrán-Gómez ME, Sandoval-Zúrate J, Pulido T: Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Arch Cardiol Mex* 2015, 85: 215-224.
69. Bendayan D, Shitrit D, Kramer MR: Combination therapy with prostacyclin and tadalafil for severe pulmonary arterial hypertension: A pilot study. *Respirology* 2008, 13: 916-918.
70. Benedict N, Seybert A, Mathier MA: Evidence-Based Pharmacologic Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Ther* 2007, 29: 2134-2153.
71. Benza R, Gotzkowsky K, Jenkins A, Rubin L: Effect of earlier initiation of inhaled treprostinil (ITRE) on long term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Chest* 2011, 140.
72. Benza RL, Gomberg MM, Naeije R, Arneson CP, Lang IM: Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2011, 30: 982-989.
73. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD: An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the reveal registry. *Chest* 2012, 142: 448-456.

74. Benza RL, Rayburn BK, Tallaj JA, Pamboukian SV, Bourge RC: Treprostinil-based therapy in the treatment of moderate-to-severe pulmonary arterial hypertension: long-term efficacy and combination with bosentan. *Chest* 2008, 134: 139-145.
75. Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF et al.: Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2011, 30: 1327-1333.
76. Benza RL, Tapson VF, Gomberg-Maitland M, Poms A, Barst RJ, McLaughlin VV: One-year experience with intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2013, 32: 889-896.
77. Beyer S, Speich R, Fischler M, Maggiorini M, Ulrich S: Long-term experience with oral or inhaled vasodilator combination therapy in patients with pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2006, 136: 114-118.
78. Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension—seven sites, United States, 2003-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007, S6: 170-172.
79. Boeck L, Tamm M, Stolz D: Inhalation of a prostacyclin analog (iloprost) does not improve exercise capacity in COPD with disproportional pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011, 38.
80. Bonham CA, Oldham JM, Gomberg-Maitland M, Vij R: Prostacyclin and oral vasodilator therapy in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: A retrospective case series. *Chest* 2015, 148: 1055-1062.
81. Bourge R, Waxman A, Gomberg-Maitland M, Shapiro S, Tarver J, Zwicke D et al.: Treprostinil administered using a fully implantable programmable intravascular delivery system: Results of the delivery for PAH trial. *Chest* 2014, 146.
82. Bourge RC, Tapson VF, Safdar Z, Benza RL, Channick RN, Rosenzweig EB et al.: Rapid Transition from Inhaled Iloprost to Inhaled Treprostinil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Cardiovasc Ther* 2013, 31: 38-44.
83. Bourge RC, Tapson VF, Safdar Z, Benza RL, Channick RN, Rosenzweig EB et al.: Transitioning patients from inhaled iloprost to inhaled treprostinil sodium: An interim analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
84. Bourge RC, Tapson VF, Safdar Z, Benza RL, Channick RN, Rosenzweig EB et al.: Safely transitioning from inhaled iloprost to inhaled treprostinil sodium - Results from a multicenter open-label study in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2011, 30: S71-S72.
85. Buckley MS, Feldman JP: Inhaled epoprostenol for the treatment of pulmonary arterial hypertension in critically ill adults. *Pharmacotherapy* 2010, 30(7): 728-740.
86. Calcaianu G, Chaouat A, Canuet M, Kessler R: Withdrawal of Long-term epoprostenol therapy in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Eur Respir J* 2015, 46.
87. Castro PF, Bourge RC, McGiffin DC, Benza RL, Fan P, Pinkard NB et al.: Intrapulmonary shunting in primary pulmonary hypertension: An observation in two patients treated with epoprostenol sodium. *Chest* 1998, 114: 334-336.
88. Cea-Calvo L, Escribano Sub+şas P, de Menesses RT, Salvador ML, G+-mez S+ínchez MA, Delgado Jim+ęnez JF et al.: Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil. *Rev Esp Cardiol* 2003, S6: 421-425.
89. Cerro MJ, Deiros L, Labrandero C, Guereta L, Rubio D, Fernandez A et al.: Severe pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: High incidence of associated cardiovascular abnormalities. *Cardiol Young* 2010, 20: S71-S72.
90. Chakinala MM, Barst RJ, Frantz RP, Frost AE, Miller DP, Schilz RO et al.: Epoprostenol dosing regimens in the prospect registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
91. Chakinala MM, Schilz RJ, Frantz RP, Frost AE, Rosenberg D, Hartline BK et al.: Prognostic value of renal function in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) treated with EPO-A in the prospect registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
92. Channick R, Small M, Piercy J, Pike J, Zhang J, Cerulli A: Incremental burden of disease in patients diagnosed with pulmonary arterial hypertension receiving monotherapy and combination vasodilator therapy. *Chest* 2012, 142.
93. Channick RN, Frantz RP, Kawut SM, Palevsky H, Tumuluri R, Sulica R et al.: A multicenter, retrospective study of patients with pulmonary arterial hypertension transitioned from parenteral prostacyclin therapy to inhaled iloprost. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183.
94. Channick RN, Girgis R, Robbins I, Schilz R, Grimmman D, Highland K et al.: Safety and tolerability of generic epoprostenol: Early experience. *Chest* 2009, 136.

95. Channick RN, Olschewski H, Seeger W, Staub T, Voswinckel R, Rubin LJ: Safety and Efficacy of Inhaled Treprostinil as Add-On Therapy to Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48: 1433-1437.
96. Chen H, De Marco T, Kobashigawa EA, Katz PP, Chang VW, Blanc PD: Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011, 38: 608-616.
97. Chen H, Rosenzweig E, Gotzkowsky K, Arneson C, Nelsen A, Bourge R: Treatment satisfaction and quality of life in patients treated with inhaled treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011, 140.
98. Chen H, Rosenzweig EB, Gotzkowsky SK, Arneson C, Nelsen AC, Bourge RC: Treatment satisfaction is associated with improved quality of life in patients treated with inhaled treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *Health Qual Life Outcomes* 2013, 11.
99. Chen H, Taichman DB, Doyle RL: Health-related quality of life and patient-reported outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2008, 5: 623-630.
100. Chin KM, Channick RN, De Lemos JA, Kim NH, Torres F, Rubin LJ: Hemodynamics and epoprostenol use are associated with thrombocytopenia in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009, 135: 130-136.
101. Chua R, Keogh A: Combining treprostinil and sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Intern Med J* 2005, 35: 684-685.
102. Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME et al.: Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: Outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in Scleroderma registry. *Arthritis Care Res* 2014, 66: 489-495.
103. Conci D, Ashton R: Rescue treatment with inhaled epoprostenol for acute pulmonary arterial hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Crit Care Med* 2012, 40: 295.
104. Conci DI, Tonelli AR, Sasidhar M, Heresi-Davila G, Mullin R: Oxygenation change in patients with severe hypoxia, shunt and rescue inhaled epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
105. Conficoni E, Leci E, Palazzini M, Mazzanti G, Rizzo N, Gotti E et al.: Effects of s.c. treprostinil on top of double oral combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Heart J* 2011, 32: 173.
106. Coronel M, Perna E, Echazarreta D, Lema L, Zini GP, Aristimuño G et al.: Pulmonary arterial hypertension in Argentina: Insights from HINPULSAR registry. *Circulation* 2012, 125: e696.
107. Coronel ML, Eduardo Perna ER, Nunez C, Cursack G, Fleitas M, Botta C et al.: Severe right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension: Prevalence, clinical markers and treatment in Argentinean HINPULSAR registry. *Eur J Heart Fail* 2014, 16: 293-294.
108. Coronel ML, Perna ER, Echazarreta D, Einer Allende G, Cimbaro Canella JP, Pereiro S et al.: Treatment of pulmonary arterial hypertension according with functional class in the Argentinean HINPULSAR Registry. *Eur J Heart Fail Suppl* 2012, 11: S55-S56.
109. Crackett RM, Mackay LS, Day M, DeSoyza J, Lordan JL, Fisher AJ et al.: Comparison of tunneled central venous catheter related blood stream infections in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) treated with IV iloprost and IV treprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
110. Damlo S: ACCP updates guidelines for the treatment of PAH. *Am Fam Phys* 2007, 76: 1874.
111. Dandel M, Kemper D, Weng Y, Hummel M, Mulahasanovic S, Kapell S et al.: Primary pulmonary hypertension: Survival benefits of therapy with prostacyclin analogs and transplantation. *Transplant Proc* 2003, 35: 2117-2120.
112. Dandel M, Lehmkuhl HB, Mulahasanovic S, Weng Y, Kemper D, Grauhan O et al.: Survival of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension after listing for transplantation: impact of iloprost and bosentan treatment. *J Heart Lung Transplant* 2007, 26: 898-906.
113. Daniels CJ, Studer SM, Rahaghi FF, McConnell J, Elwing J, Sager J et al.: Characterization of patients enrolled in respire, the registry to prospectively evaluate use of ventavis™ in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
114. Das A, Shabbir A, Sehgal S, Highland KB: Cutaneous hypersensitivity and eosinophilia associated with treprostinil. *Pulm Pharmacol Ther* 2015, 35: 17-18.
115. De Jesus Perez VA, Rosenzweig E, Rubin LJ, Poch D, Bajwa A, Park M et al.: Safety and efficacy of transition from systemic prostanoids to inhaled treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2012, 110: 1546-1550.
116. De Pauw M, De Wolf D: Pulmonary hypertension is not a diagnosis. *Acta Cardiol* 2010, 65: 106.

117. Degano B, Prevot G, T+tu L, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M: Fatal dissection of the pulmonary artery in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2009, 18: 181-185.
118. Delcroix M, Simonneau G, Bergot E, Boonstra A, Granton J, Langleben D et al.: Long-term safety of a new formulation of epoprostenol in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2013, 42.
119. Delcroix M, Spaas K, Quarck R: Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension: a plea for earlier parenteral prostacyclin therapy. *Eur Respir Rev* 2009, 18: 253-259.
120. Delcroix M, Wuyts W, Vandevelde E, Koen J, De Clippel M, Baptista R et al.: Efficacy of intravenous epoprostenol for pulmonary arterial hypertension in 2 treatment eras. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
121. Donath E, Sarmento B, Chaudhry A, Lit L: An indirect comparisons analysis of prostacyclins, endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
122. Dupont AG, Van Wilder PB: Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *Br J Clin Pharmacol* 2011, 71: 488-496.
123. El-Kersh K, Ruf K, Smith JS: Rapid inpatient titration of intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension: Safe and tolerable. *Chest* 2014, 146.
124. Elmi-Sarabi M, Deschamps A, Delisle S, Lamarche Y, Ased H, Perrault LP et al.: Inhalation agents for the treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Appl Cardiopulmonary Pathophysiology* 2014, 18: 26.
125. Enderby CY, Soukup M, Al Omari M, Zeiger T, Burger C: Transition from intravenous or subcutaneous prostacyclin therapy to inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: A retrospective case series. *J Clin Pharm Ther* 2014, 39: 496-500.
126. Ermi+! N, Uluta+! Z, Ermi+! H: Idiopathic pulmonary hypoventilation complicated with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2015, 115: S70.
127. Escribano Sub+şas P, Cea-Calvo L, Tello de Menesses R, G+mez S+ínchez MA, Delgado Jim+ñez JF, S+íenz de la Calzada C: Transition from intravenous to subcutaneous prostacyclin in pulmonary hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2003, 56: 818-821.
128. Ewert P, Kaemmerer H, Pittrow D, Ghofrani HA, Huscher D, Delcroix M et al.: Characteristics and survival of adult patients with pulmonary arterial disease associated with congenital heart disease: COMPERA-CHD registry. *Cardiol Young* 2013, 23: S32-S33.
129. Faisal M, Siddiqi F, Alkaddour A, Bajwa A, Shujaat A: Effects of pah specific therapy on pulmonary hemodynamics and six minute walk distance in porto-pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
130. Farber HW, Frantz RP, Schilz R, Chakinala M, Benton W, Miller DP et al.: The prospect registry: Study design, patient characteristics, and treatment patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
131. Farber HW, Miller DP, Meltzer LA, McGoon MD: Treatment of patients with pulmonary arterial hypertension at the time of death or deterioration to functional class IV: insights from the REVEAL Registry. *J Heart Lung Transplant* 2013, 32: 1114-1122.
132. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E, Romero AJ, Benton WW, Elliott CG, McGoon MD, Benza RL. Five-Year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*. 2015 Oct;148(4):1043-54.
133. Ferrantino M, White RJ: Inhaled treprostinil sodium for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12: 2583-2593.
134. Fix OK, Bass NM, De Morco T, Merriman RB: Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: Effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transplant* 2007, 13: 87S-88S.
135. Foley RJ, Wilcox D, Walsh SJ, Azrin M, Hager WD: Survival of geriatric idiopathic pulmonary arterial hypertension patients. *Conn Med* 2011, 75: 11-15.
136. Forum Kamdar F, Picel K, Missov E, Thenappan T: Late presentation of pulmonary arterial hypertension and right heart failure in neurofibromatosis type 1 treated with treprostinil. *Eur J Heart Fail* 2014, 16: 291.
137. Fossati L, M+ller-Mottet S, Hasler E, Huber LC, Speich R, Bloch KE et al.: Effect of pulmonary-specific vasodilator therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. A retrospective analysis. *Eur Respir J* 2014, 44.

138. Frantz R, Chakinala M, Barst R, Schilz R, Chin K, Hemnes A et al.: Bloodstream infection rates in patients with pulmonary arterial hypertension treated with epoprostenol for injection: A prospect registry analysis. *Chest* 2012, 142.
139. Frantz RP, Benza RL, Kjellström B, Bourge RC, Barst RJ, Bennett TD et al.: Continuous Hemodynamic Monitoring in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2008, 27: 780-788.
140. Frantz RP, McDevitt S, Walker S: Baseline NT-proBNP correlates with change in 6-minute walk distance in patients with pulmonary arterial hypertension in the pivotal inhaled treprostinil study TRIUMPH-1. *J Heart Lung Transplant* 2012, 31: 811-816.
141. Frantz RP, Schilz RJ, Chakinala M, Rosenberg D, Frost AE, Colvin J et al.: Demographics, disease characteristics, and outcomes of patients with non-group 1 pulmonary hypertension (PH) enrolled in the prospect registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
142. Frantz RP, Schilz RJ, Chakinala MM, Badesch DB, Frost AE, McLaughlin VV et al.: Hospitalization and survival in patients using epoprostenol for injection in the PROSPECT observational study. *Chest* 2015, 147: 484-494.
143. Frantz RP, Yi ES, Loyd JE, McGoon MD: Heritable pulmonary hypertension with features of pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
144. Friedman SM, White RJ, Finkelstein SM, Kellam J, Allen EF, Sip AK et al.: Hip Fracture in a Patient With Severe Pulmonary Hypertension. *Geriatr Orthop Surg Rehabit* 2012, 3: 135-140.
145. Frost AE, Burgess G: Health-related quality of life improvements with sildenafil-epoprostenol combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) [Abstract]. American Thoracic Society International Conference, May 18-23, 2007, San Francisco, California, USA 2007, poster.
146. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM et al.: Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012, 126: 349-356.
147. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC et al.: Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013, 62: D60-D72.
148. Galie N, Hirani N, Manes A, Romanazzi S, Palazzini M, Negro L et al.: Long-term therapeutic outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opin* 2007, 23: S11-S18.
149. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al.: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015, 46: 903-975.
150. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al.: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016, 37: 67-119.
151. García-Hernández FJ, Ocaña Medina C, Mateos Romero L, Martínez Martínez J, Bautista Lorite A, Santos Ramos B et al.: Combined treatment with intravenous prostacyclin and sildenafil in patients with pulmonary hypertension: Report of 4 cases. *Med Clin* 2004, 122: 64-66.
152. George J, Fitousis K, Hall J, Bocci M, Hargett K, Uddin F: Inhaled nitric oxide versus inhaled epoprostenol for the acute management of pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2014, 42: A1527.
153. Gerges C, Gerges M, Skoro-Sajer N, Zhou Y, Zhang L, Sadushi-Kolici R et al.: Hemodynamic thresholds for precapillary pulmonary hypertension. *Chest* 2016, 149: 1061-1073.
154. Gerges C, Gerges M, Zhou Y, Lam D, Lang MB, Lang IM: Hemodynamic correlates of RV afterload and pulmonary artery pulsatility under treatment with prostacyclin: Retrospective analysis of changes from baseline in pulmonary arterial hypertension patients. *Eur Heart J* 2013, 34: 187.
155. Gerges C, Gerges M, Zhou Y, Zhang L, Lang MB, Lang IM: Baseline hemodynamic predictors of treatment response in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013, 34: 21.
156. Gerges C, Gerges M, Zhou Y, Zhang L, Lang MB, Lang IM: Baseline hemodynamic predictors of treatment response in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
157. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N et al.: Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002, 136: 515-522.
158. Gibbs JSR: Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008, 63: ii1-ii41.

159. Gin-Sing W, Gibbs S, Howard L, Lau-Walker M, Lee G, Villa G: Audit of prostanoid use in a nationally designated PH centre. *Eur Heart J* 2015, 36: 454-455.
160. Gomberg-Maitland M, McLaughlin V, Gulati M, Rich S: Efficacy and safety of Sildenafil added to Treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2005, 96: 1334-1336.
161. Gomberg-Maitland M, Tapson VF, Benza RL, McLaughlin VV, Krichman A, Widlitz AC et al.: Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172: 1586-1589.
162. Goransson C, Vejstrup N, Carlsen J: Individual short term variability of cardiac index assessed by cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016, 67: 2070.
163. Govender P: Pulmonary hypertension secondary to Takayasu Arteritis: Combined medical and interventional management. *Chest* 2010, 138.
164. Grønig E, Egenlauf B, Lange TJ, Krüger U, Grover R, Pernow M et al.: Safety and tolerability of rapid dose-titration of subcutaneous (SC) treprostinil in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Eur Respir J* 2015, 46.
165. Grady D, Weiss M, Pepke-Zaba J: Adherence to pulmonary arterial hypertension targeted therapies. *Eur Respir J* 2015, 46.
166. Grant EK, Berger JT: Use of Pulmonary Hypertension Medications in Patients with Tetralogy of Fallot with Pulmonary Atresia and Multiple Aortopulmonary Collaterals. *Pediatr Cardiol* 2016, 37: 304-312.
167. Grapsa J, Pavlopoulos H, Dawson D, Nihoyannopoulos P: Follow up of right ventricular remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension with 3D echocardiography and cardiac MRI. *Eur Heart J* 2009, 30: 117.
168. Gray C, Jones S, Stewart J: Switch from bosentan to macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2015, 148.
169. Greig SL, Scott LJ, Plosker GL: Epoprostenol (Velettri®, Caripul®): A Review of Its Use in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014, 14: 463-470.
170. Gupta V, Krasuski RA: Inhaled treprostinil sodium for pulmonary hypertension. *Expert Opin Orphan Drugs* 2014, 2: 283-291.
171. Haché M, Denault A, Bélisle S, Robitaille D, Couture P, Sheridan P et al.: Inhaled epoprostenol (prostacyclin) and pulmonary hypertension before cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2003, 125: 642-649.
172. Hache M, Denault AY, Belisle S, Couture P, Babin D, Tetrault F et al.: Inhaled prostacyclin (PGI2) is an effective addition to the treatment of pulmonary hypertension and hypoxia in the operating room and intensive care unit. *Can J Anaesth* 2001, 48: 924-929.
173. Haeck MLA, Vliegen HW: Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Heart* 2015, 101: 311-319.
174. Halank M, Kolditz M, Miehlke S, Schiemanck S, Schmeisser A, Hoeffken G: Combination therapy for portopulmonary hypertension with intravenous iloprost and oral bosentan. *Wien Med Wochenschr* 2005, 155: 376-380.
175. Hansen L, Rischarf F, Knoper S: Rapid inpatient titration of intravenous treprostinil for severe pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014, 33: S309.
176. Hart SA, Krasuski RA, Smith B, Wang A, Harrison JK, Bashore TM: Impact of anemia in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009, 30: 260.
177. Hausken J, Foss A, Karlsen TH, Andreassen A, Scott H, Boberg KM: Portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. A single center report. *Transplantation* 2012, 94: 663.
178. Hay BR, Pugh ME, Robbins IM, Hemnes AR: Causes of death in pulmonary arterial hypertension patients not treated with parenteral prostaglandins at a referral center. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
179. Hay BR, Pugh ME, Robbins IM, Hemnes AR: Parenteral prostanoid use at a tertiary referral center a retrospective cohort study. *Chest* 2016, 149: 660-666.
180. Heining PH, Bucher B, Jamnig H: How high to go? High dose s.c. treprostinil - Therapy in a patient with IPAH. *Internist* 2011, 52: 85.
181. Herborn JC: Portopulmonary hypertension (POPH) in the presence of intra-abdominal hypertension (IAH). *Transplantation* 2015, 99: 135-136.
182. Heresi GA, Minai OA: Lupus-associated pulmonary hypertension: Long-term response to vasoactive therapy. *Respir Med* 2007, 101: 2099-2107.

183. Hermanowski T, Kowalik E, Jakubczyk M, Niewada M. Treatment of pulmonary arterial hypertension in Poland - current practice. Survey results. 2007.
184. Hesselstrand R, Wildt M, Ekmechag B, Wuttge DM, Scheja A: Survival in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis from a Swedish single centre: Prognosis still poor and prediction difficult. *Scand J Rheumatol* 2011, 40: 127-132.
185. Hirashiki A, Kamimura Y, Nakano Y, Adachi S, Okumura T, Takeshita K et al.: Circulatory power and exercise ventilatory power during exercise over time during sequential combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2015, 36: 464-465.
186. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Bangera S, Shapiro L et al.: Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2010, 29: 137-149.
187. Ho WJ, Lin CP, Wang CL, Hsu LA, Yu KH, Luo SF et al.: Improvement of right ventricular function in pulmonary arterial hypertension with disease-specific therapy - A clinical observational study. *Acta Cardiol Sin* 2014, 30: 236-244.
188. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C et al.: Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013, 168: 871-880.
189. Hoepfer MM, Taha N, Bekjarova A, Gatzke R, Spiekerkoetter E: Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003, 22: 330-334.
190. Hollatz TJ, Musat A, Westphal S, Decker C, D'Alessandro AM, Keevil J et al.: Treatment with sildenafil and treprostinil allows successful liver transplantation of patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2012, 18: 686-695.
191. Hon SM, Roberts KE, Hill NS, Preston IR: Assessment of acute pulmonary vascular reactivity in portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183.
192. Huckaby J, Lawrence P, Center A, Simon D: Inhaled treprostinil via the Tyvaso Inhalation System through a tracheostomy. *BMJ Case Rep* 2015, 2015.
193. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Gali-É N, Boonstra A et al.: Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004, 24: 353-359.
194. Humbert M, Sanchez O, Fartoukh M, Jagot JL, Le Gall C, Sitbon O et al.: Short-term and long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases: Results of a pilot study. *Eur Respir J* 1999, 13: 1351-1356.
195. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al.: Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010, 122: 156-163.
196. Humbert M: A critical analysis of survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Presse Med* 2010, 39: 1541-1545.
197. Idrees M, Alnajashi K, Abdulhameed J, Khan A, Batubara E, Alotay A et al.: Saudi experience in the management of pulmonary arterial hypertension; The outcome of PAH therapy with the exclusion of chronic parenteral prostacyclin. *Ann Thorac Med* 2015, 10: 204-211.
198. Idrees MM, Saleemi S, Azem M, Aldammas S, Alhazmi M, Khan J et al.: Saudi guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 2014 updates. *Ann Thorac Med* 2014, 9: 51-515.
199. Idrees MM, Swiston J, Levy RD: Saudi guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: General management for pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2014, 9: S74-S78.
200. Idrees MM, Swiston J, Nizami I, Al Dalaan A, Levy RD: Saudi guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Medical and surgical management for pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Med* 2014, 9: 579-591.
201. Ittrow D, Schweikert B, Hoepfer M, Vizza D, Pepke-Zaba J, Gabriel A et al.: Treatment patterns and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results of a retrospective chart review in six european countries. *Value Health* 2012, 15: A115.
202. Jacobs W, Boonstra A, Brand M, Rosenberg DM, Schaaf B, Postmus PE et al.: Long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension in the first-line epoprostenol or first-line bosentan era. *J Heart Lung Transplant* 2010, 29: 1150-1158.

203. Jacobs W, Boonstra A, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A: Addition of prostanoids in pulmonary hypertension deteriorating on oral therapy. *J Heart Lung Transplant* 2009, 28: 280-284.
204. Jacobs W, Van De Veerdonk M, Trip P, De Man F, Marcus J, Boonstra A et al.: Right ventricular ejection fraction and stroke volume improve with pulmonary arterial hypertension specific therapies in women, but not in men. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
205. James W, Grossman C, Iden T, Harrison L, Muzevich K: Nebulized epoprostenol (veletri) via modified facemask as bridge therapy for severe pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2012, 40: 326.
206. Jansa P, Ambrož D, Mareš J, Jelínková L, Polák P, Paleček T et al.: Long term experience with treprostinil infusion treatment in patients with pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic. *Vnitr Lek* 2007, 53: 333-337.
207. Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H, Popelova J, Ambroz D, Zatocil T et al.: Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: A retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulm Med* 2014, 14.
208. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O et al.: Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation* 2009, 120: 1248-1254.
209. Jiménez-López-Guarch C, Escribano Subías P, de Meneses RT, Delgado Jiménez JF, Sadia Pérez D, Velázquez Martín MT et al.: Efficacy of oral sildenafil as rescue therapy in patients with severe pulmonary arterial hypertension chronically treated with prostacyclin. Long-term results. *Rev Esp Cardiol* 2004, 57: 946-951.
210. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, Jerjes-Sanchez C, White RJ, Allen R et al.: Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: A randomized, controlled trial. *Circulation* 2013, 127: 624-633.
211. Jobard M, Vignand C, Parinaud AS, Seferian A, Jais X, Rottat L et al.: Ambrisentan in pulmonary hypertension: Experience from the french reference center. *Int J Clin Pharm* 2011, 33: 326-327.
212. Johnson RF, Loyd JE, Mullican AL, Fink CA, Robbins IM: Long-term follow-up after conversion from intravenous epoprostenol to oral therapy with bosentan or sildenafil in 13 patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007, 26: 363-369.
213. Johnson SG, Kayser SR, Attridge RL, Duvall L, Kiser TH, Moote R et al.: Key articles and guidelines in the management of pulmonary arterial hypertension: 2011 update. *Pharmacotherapy* 2012, 32: e134-e169.
214. Kallen AJ, Lederman E, Balaji A, Trevino I, Petersen EE, Shoulson R et al.: Bloodstream infections in patients given treatment with intravenous prostanoids. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008, 29: 342-349.
215. Kang BJ, Lee SD, Oh YM, Lee JS: Improved survival of Korean patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension after the introduction of targeted therapies. *Heart Lung* 2014, 43: 561-568.
216. Karnatovskaia L, Chandrashekar S, Keller C: Management of right ventricular outflow tract obstruction following bilateral lung transplantation for pulmonary arterial hypertension at bedside. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
217. Karyofyllis P, Manginas A, Thomopoulou S, Balanos D, Spargias K, Cokkinos DV: Pulmonary arterial hypertension: Many years' experience and modern approach to a malignant disease in a pulmonary hypertension centre. *Hell J Cardiol* 2009, 50: 484-492.
218. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, Jais X, Montani D, Humbert M et al.: Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: An observational study. *J Heart Lung Transplant* 2012, 31: 150-158.
219. Keogh A, Strange G, Kotlyar E, Williams T, Kilpatrick D, Macdonald P et al.: Survival after the initiation of combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: An Australian collaborative report. *Intern Med J* 2011, 41: 235-244.
220. Keogh AM, Jabbour A, Weintraub R, Brown K, Hayward CS, Macdonald PS: Safety and efficacy of transition from subcutaneous treprostinil to oral sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007, 26: 1079-1083.
221. Kim NH, Channick RN, Rubin LJ: Successful Withdrawal of Long-term Epoprostenol Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2003, 124: 1612-1615.
222. Kitterman N, Poms A, Miller DP, Lombardi S, Farber HW, Barst RJ: Bloodstream infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostanoids: Insights from the REVEAL REGISTRY«. *Mayo Clin Proc* 2012, 87: 825-834.



223. Kitterman N, Poms AM, Miller DP, Lombardi S, Sukhu T, Farber HW et al.: Evaluation of incidence of and potential risk factors for bloodstream infections in reveal registry patients with pulmonary arterial hypertension receiving IV prostacyclin or prostacyclin analogs. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183.
224. Kopp G, Hachulla AL, Noble S, Soccal PM, Beghetti M, Lador F: Spontaneous flow increase from implantable pump for intravenous treprostinil delivery. *Respiration* 2016, 91: 451.
225. Kotsimbos T, Williams TJ, Anderson GP: Update on lung transplantation: Programmes, patients and prospects. *Eur Respir Rev* 2012, 21: 271-305.
226. Kovacheva M, Fisher M, Folse S: Efficacy of flolan diluent in prevention of catheter-related bloodstream infections for patients receiving treprostinil. *Chest* 2012, 142.
227. Krasuski RA, Hart SA, Smith B, Wang A, Harrison JK, Bashore TM: Association of anemia and long-term survival in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2011, 150: 291-295.
228. Krasuski RA: Closing the gaps in treatment and management strategies in PAH. *J Managed Care Med* 2013, 16: 9-13.
229. Kudelko KT, Nadeau K, Leung AN, Liu J, Haddad F, Zamanian RT et al.: Epoprostenol-associated pneumonitis: diagnostic use of a T-cell proliferation assay. *J Heart Lung Transplant* 2010, 29: 1071-1075.
230. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, Doyle TP, Loyd JE, Robbins IM: Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167: 580-586.
231. Kuhn KP, Wickersham NE, Robbins IM, Byrne DW: Acute effects of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension receiving epoprostenol. *Exp Lung Res* 2004, 30: 135-145.
232. Kumar P, Arneson C, Laliberte K, Nelsen AC: Dose-response relationship of oral treprostinil diolamine (TRE) in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
233. Kurzyńska M, Zygórska J, Fijałkowska A, Florczyk M, Wieteska M, Kacprzak A et al.: Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiologia Pol* 2008, 66: 1033-1039.
234. Kusumoto M, Araki M, Nagata Y, Hayashi A, Tsuda Y, Otsuji Y: Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in a portopulmonary hypertension patient with thrombocytopenia. *J Card Fail* 2015, 21: 5187.
235. Kylhammar D, Persson L, Hesselstrand R, Rådegran G: Prognosis and response to first-line single and combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Scand Cardiovasc J* 2014, 48: 223-233.
236. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N et al.: Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006, 129: 1636-1643.
237. Larsen CM, Le RJ, Chen L, McGoon M, Frantz RP, Kane GC: Improvement in survival in contemporary patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
238. Lau CL, Patterson GA: Current status of lung transplantation. *Eur Respir J Suppl* 2003, 22: S7s-64s.
239. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L et al.: Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013, 72: 1940-1946.
240. Leci E, Palazzini M, Beciani E, Conficoni E, Sgraffino F, Sciarra F et al.: Effects of S.C. treprostinil on top of double oral combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183.
241. Leong KG, Thayalakulasingam T, Paccione R, Engel LS, Tejedor RS: A case of evolving pulmonary hypertension who group classification. *J Invest Med* 2015, 63: 412.
242. Leverage BL: Prostanoid therapies in the management of pulmonary arterial hypertension. *Ther Clin Risk Manage* 2015, 11: 535-547.
243. Levin Y, Frutiger K, Wessman K, White RJ: A formal study of aggressive pain management and infrequent site changes to facilitate more comfortable subcutaneous treprostinil therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183.
244. Levin YD, Frutiger K, Heining A, Wessman K, White RJ: Assessing an established method for subcutaneous treprostinil: A formal study of aggressive pain management and infrequent site changes. *Chest* 2010, 138.
245. Levine DJ: Management strategies for improving outcomes in pulmonary arterial hypertension. *J Managed Care Med* 2012, 15: 36-40.
246. Levitsky J, Guckelberger O: Meeting report of the 16th annual international congress of the international liver transplantation society. *Liver Transplant* 2011, 17: 10-14.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza efektywności klinicznej*

247. Li T, Chen Y, Zang W, Geng N, Ma S, Li X: Prostacyclin and its analogues in pulmonary artery hypertension: A meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2013, 29: 889-899.
248. Libri V, Gibbs JSR, Pinato DJ, Iddamalagoda T, Khengar RH, Gin-Sing W et al.: Capsaicin 8% patch for treprostinil subcutaneous infusion site pain in pulmonary hypertension patients. *Br J Anaesth* 2014, 112: 337-347.
249. Lifelong therapy required for primary pulmonary hypertension, a rare but serious disease. *Drugs Ther Perspect* 2002, 18: 17-20.
250. Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K: Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
251. Liu H, Yang E, Lu X, Zuo C, He Y, Jia D et al.: Serum levels of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand correlate with the severity of pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2015, 33: 39-46.
252. Lopez-Candales A, Cleary H, Edelman K: Constrictive-like physiology in severe pulmonary hypertension: the effect of the Valsalva maneuver. *South Med J* 2011, 104: 282-284.
253. Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M, Ruiz-Cano MJ, Barrios E, Vicente-Hernandez M, Aguado JM et al.: High incidence of bloodstream infection due to gram-negative bacilli in patients with pulmonary hypertension receiving intravenous treprostinil. *Arch Bronconeumol* 2012, 48: 443-447.
254. Lopez-Meseguer M, Berastegui C, Monforte V, Bravo C, Domingo E, Roman A: Inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with severe pulmonary arterial hypertension delays the need for lung transplantation. *Transplant Proc* 2013, 45: 2347-2350.
255. Luknár M, Lesná P, Varga I, Solík P, Gonçalvesová E: Idiopathic pulmonary arterial hypertension: The success of combined treatment. *Kardiologia* 2010, 19: 279-286.
256. Luknar M, Liska B, Lesny P, Varga I, Solik P, Goncalvesova E: Survival in PAH patients in the era of targeted treatment: A single center experience. *Chest* 2014, 145.
257. Lummerstorfer M, Kulier A, Steringer-Mascherbauer R, Fögger R, Pammer M, Bäck V: Anesthesiologic management of patients with chronic pulmonary arterial hypertension (PAH) undergoing surgical implantation of infusion pumps for continuous i.v. delivery of Treprostinil. *Eur J Anaesthesiol* 2013, 30: 64.
258. Müller-Mottet S, Fossati L, Hasler E, Speich R, Bloch KE, Ulrich S: Long-term effect of pulmonary vasodilator therapy in patients with pulmonary hypertension due to chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2014, 87: S24.
259. Madonna R, Cocco N, De Caterina R: Pathways and Drugs in Pulmonary Arterial Hypertension – Focus on the Role of Endothelin Receptor Antagonists. *Cardiovasc Drugs Ther* 2015, 29: 469-479.
260. Madonna R, Cocco N: Novel strategies in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Curr Drug Targets* 2016, 17: 817-823.
261. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A et al.: Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007, 29: 469-475.
262. Mazzanti G, Beciani E, Sciarra F, Dardi F, Rinaldi A, D'Adamo A et al.: Triple combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects. *G Ital Cardiol* 2011, 12: e245.
263. McElderry T, Waxman A, Gomberg-Maitland M, Burke M, Ross E, Bersohn M et al.: Totally implantable iv treprostinil therapy in pulmonary arterial hypertension: Assessment of the implantation procedure. *J Heart Lung Transplant* 2014, 33: 5231.
264. McGoon MD, Miller DP: REVEAL: A contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev* 2012, 21: 8-18.
265. McLaughlin V, Rubin L, Benza R, Channick R, Vosswinkel R, Tapson V et al.: TRIUMPH 1: Efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) [Abstract]. *American Thoracic Society International Conference*, May 16-21, 2008, Toronto 2008, A965.
266. McLaughlin V: Improvement in exercise tolerance with treprostinil is dose related for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165: A570.
267. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF et al.: Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: A randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55: 1915-1922.
268. McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, Oudiz RJ, Bourge RC, Frost A et al.: Efficacy and safety of treprostinil: An epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003, 41: 293-299.

269. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN et al.: Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174: 1257-1263.
270. Mclaughlin VV, Palevsky HI: Parenteral and inhaled prostanoid therapy in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2013, 34: 825-840.
271. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, Humbert M: Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2015, 65: 1976-1997.
272. McSwain CS, Benza R, Shapiro S, Hill N, Schilz R, Elliott CG et al.: Dose proportionality of treprostinil sodium administered by continuous subcutaneous and intravenous infusion. *J Clin Pharmacol* 2008, 48: 19-25.
273. Minai OA, Arroliga AC: Long-term results after addition of sildenafil in idiopathic PAH patients on bosentan. *South Med J* 2006, 99: 880-883.
274. Minai OA, Parambil J, Dweik RA, Davila GH, Peterson L, Rollins KD et al.: Impact of switching from epoprostenol to IV treprostinil on treatment satisfaction and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med* 2013, 107: 458-465.
275. Minai OA, Sahoo D, Chapman JT, Mehta AC: Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir Med* 2008, 102: 1015-1020.
276. Mindus S, Pawlowski J, Nisell M, Ferrara G: Intra-abdominal bleeding during treprostinil infusion in a patient with pulmonary arterial hypertension. *BMJ Case Rep* 2013.
277. Mituniewicz J, Rosenzweig EB: Thrombocytopenia in pah patient improves with transition from IV epoprostenol to IV treprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
278. Murdaca G, Spano F, Puppo F: Current therapies for the treatment of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2014, 13: 295-305.
279. Mutebi A, Malone D: A bayesian multiple treatment comparison of pulmonary arterial hypertension drug classes based on the risk of mortality reported in clinical trials. *Value Health* 2011, 14: A35.
280. Mychaskiw MA, Mardekian J, Teal SA, Hwang LJ, Quazi K: Relationship between pulmonary vascular resistance and physical functioning in two randomized controlled trials of adult patients with pulmonary arterial hypertension, including those with associated connective tissue disease. *Chest* 2010, 138.
281. Nathan SD, Corris PA: Upfront combination therapy: Does the AMBITION study herald a new era in the treatment of pulmonary arterial hypertension? *Thorax* 2016, 71: 107-109.
282. Nathan SD, Hansdottir S, Feldman J, Ishizawar D, Ivy D, Schilz R et al.: Safety and feasibility of switching between oral and parenteral treprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
283. Ogawa A, Miyaji K, Matsubara H: Long-Term Survival in Japanese Patients with Idiopathic/Heritable Pulmonary Arterial Hypertension. *Life Sci* 2013, 93: e33.
284. Ogo T, Fukui S, Tsuji A, Nakanishi N: Efficacy of oral triple upfront combination therapy (long-acting prostacyclin analogue, endothelin receptor antagonist, phosphodiesterase 5 inhibitor) in the patients with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension. *Life Sci* 2013, 93: e48-e49.
285. Olasinska-Wisniewska A, Mularek-Kubzdela T, Araszkiwicz A, Janus M, Jankiewicz S, Komosa A et al.: [The man from the kingdom of the near-dead - modern treatment of pulmonary hypertension]. *Kardiol Pol* 2011, 69: 1171-1173.
286. Oliveira A, Ferreira D, Caiado A, Ferreira S, Ferreira P, Santos L et al.: Pulmonary arterial hypertension - Experience of Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. *Rev Port Pneumol* 2007, 13: 239-254.
287. Olschewski H, Rose F, Schermuly R, Ghofrani HA, Enke B, Olschewski A et al.: Prostacyclin and its analogues in the treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther* 2004, 102: 139-153.
288. Olschewski H, Simonneau G, Gali-É N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ et al.: Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 2002, 347: 322-329.
289. Os+rio J: Add-on treprostinil therapy and PAH. *Nat Rev Cardiol* 2010, 7: 359.
290. Oudiz RJ, Farber HW: Dosing considerations in the use of intravenous prostanoids in pulmonary arterial hypertension: an experience-based review. *Am Heart J* 2009, 157: 625-635.
291. Ozturk S, Kaymaz C, Akbal O, Tokgoz Demircan HC, Poci N, Yilmaz F et al.: A significant difference between survival estimates predicted by National Institutes of Health and Pulmonary Hypertension Connection equations in comparison to five-year observed survival. *Eur Heart J* 2013, 34: 44.

292. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells A, Walters EH: Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005.
293. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells AU, Walters EH: Prostacyclin for pulmonary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2003, CD002994.
294. Parikh KS, Rajagopal S, Fortin T, Tapson VF, Poms AD: Safety and tolerability of high-dose inhaled treprostinil in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2016, 67: 322-325.
295. Pass SE, Dusing ML, Perez A, Paquette-Lamontagne N: Current and emerging therapy for primary pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother* 2002, 36: 1414-1423.
296. Patel J, Strachan P: Impact of pulmonary capillary wedge pressure on long-term mortality in patients with pulmonary arterial hypertension treated with treprostinil. *Chest* 2015, 148.
297. Paulus S, Kallio A, Roberts E, Spexarth F, Zwicke D: Transitioning patients with pulmonary arterial hypertension from intravenous prostacyclin to oral prostacyclin: Single-center experience. *Chest* 2015, 148.
298. Peled N, Bendayan D, Shitrit D, Fox B, Yehoshua L, Kramer MR: Peripheral endothelial dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2008, 102: 1791-1796.
299. Perna ER, Coronel ML, Diez M, Atamanuk N, Nitsche A, Caneva J et al.: First collaborative registry of pulmonary hypertension in Argentina (RECOPILAR Registry): A clinical snapshot from a developing country. *Eur J Heart Fail* 2016, 18: 267.
300. Perna ER, Coronel ML, Echazarreta D, Cursack G, Lobo Marquez L, Alvarez S et al.: The epidemiology of pulmonary arterial hypertension in HINPULSAR Registry showed areas for intervention in Argentina: Promote early identification, improve the diagnostic strategy and treatment. *Eur Heart J* 2012, 33: 419.
301. Perna ER, Coronel ML, Echazarreta D, Sarjanovich R, Redcozub E, Botta C et al.: Epidemiological profile of pulmonary arterial hypertension in Argentina: Insights from HINPULSAR registry. *Eur J Heart Fail Suppl* 2012, 11: SSS.
302. Pichon RA, Augustovski F, Garcia MS, Bardach A, Galante J, Lopez A et al.: Prostacyclins (epoprostenol, iloprost, treprostinil and beraprost) for the management of primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension in collagen vascular disease (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2009.
303. Porhownik NR, Myers R, Bshouty Z: Directing therapy in pulmonary arterial hypertension using a target 6 min walk distance. *Can Respir J* 2013, 20: 111-116.
304. Preston I, Hill N, Ghofrani HA, Hoeper M, Langleben D, Vizza CD et al.: Riociguat in combination with prostacyclin analogs for the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): A subgroup analysis of the PATENT studies. *Chest* 2015, 148.
305. Preston I, Hinzmann B, Bawden N, Tiede H: An international survey of current pulmonary arterial hypertension (PAH) management. *Eur Respir J* 2012, 40.
306. Preston I, Ishizawa D, Burger C, Waxman A, White J, Hill N: Transition from inhaled to parenteral treprostinil in selected patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011, 140.
307. Preston IR, Farber HW: Impact of parenteral treprostinil dosing in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2013, 32: S64-S65.
308. Preston IR, Klinger JR, Houtches J, Nelson D, Farber HW, Hill NS: Acute and chronic effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2005, 99: 1501-1510.
309. Pugliese C, Matlock R, Davies R, Mielniczuk L, Chandy G, Stewart D et al.: One center approach to transitioning IV treprostinil to IV epoprostenol: A case study. *Chest* 2014, 145.
310. Pulido T, Zayas N, de Mendieta MA, Plascencia K, Escobar J: Medical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Heart Fail Rev* 2016, 21: 273-283.
311. R+Idgran G, Kjellstr+Åm B, Ekmeahag B, Larsen F, Rundqvist B, Blomquist SB et al.: Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000GÇ2014. *Scand Cardiovasc J* 2016, 50: 243-250.
312. Raina A, Zhang L, Benza RL: Serum markers of vascular angiogenesis and inflammation are predictive of functional capacity and invasive hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014, 33: S311.
313. Ramani G, Lam D, Park M: The impact of anemia on survival in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014, 33: S229-S230.

314. Reichenberger F, Mainwood A, Morrell NW, Parameshwar J, Pepke-Zaba J: Intravenous epoprostenol versus high dose inhaled iloprost for long-term treatment of pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2011, 24: 169-173.
315. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H et al.: Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006, 28: S63-S67.
316. Reisbig KA, Coffman PA, Floreani AA, Bultsma CJ, Olsen KM: Staggered transition to epoprostenol from treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Ann Pharmacother* 2005, 39: 739-743.
317. Resten A, Maurel S, Humbert M, Sitbon O, Capron F, Simoneau G et al.: Pulmonary arterial hypertension: Thin-section CT predictors of epoprostenol therapy failure. *Radiology* 2002, 222: 782-788.
318. Rhee R, Gabler NB, Praestgaard A, Merkel PA, Kawut SM: Treatment-related mortality risk in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension compared to idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
319. Rhee RL, Gabler NB, Praestgaard A, Merkel PA, Kawut SM: Adverse events in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension compared to idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis and Rheumatism* 2013, 65: S773.
320. Rhee RL, Gabler NB, Praestgaard A, Merkel PA, Kawut SM: Adverse Events in Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheumatol* 2015, 67: 2457-2465.
321. Rich JD, Glassner C, Wade M, Coslet S, Arneson C, Doran A et al.: The effect of diluent pH on bloodstream infection rates in patients receiving IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012, 141: 36-42.
322. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R et al.: QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013, 167: 669-676.
323. Rich S, McLaughlin VV: The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999, 34: 1184-1187.
324. Rich S, Pogoriler J, Husain AN, Toth PT, Gomberg-Maitland M, Archer SL: Long-term effects of epoprostenol on the pulmonary vasculature in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2010, 138: 1234-1239.
325. Rich S: Medical treatment of primary pulmonary hypertension: A bridge to transplantation? *Am J Cardiol* 1995, 75: 63A-66A.
326. Rischard F, Bernardo R, Vanderpool R, Abidov A, Jenkins I, Simon M et al.: Right ventricular (RV) morphometric and ventriculovascular (VV) coupling patterns in patients with advanced pulmonary arterial hypertension (PAH) undergoing parenteral treprostinil therapy. *Eur Respir J* 2015, 46.
327. Rischard F, Champion H, Vanderpool R, Waxman A, Hansen L, Jenkins I: Right ventriculo-arterial coupling in patients with pulmonary arterial hypertension undergoing rapid dose escalation of treprostinil. *J Heart Lung Transplant* 2014, 33: S230.
328. Rischard F, Champion HC, Vanderpool RR, Waxman AB, Hunter K, Jenkins I et al.: Prospective evaluation of surrogate measures of ventriculo-arterial coupling in patients with pulmonary arterial hypertension undergoing rapid dose escalation of treprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
329. Rischard F, Champion HC, Vanderpool RR, Waxman AB, Jenkins I, Hansen L: Pulsatile unloading of the right ventricle results in significant afterload reduction in patients with pulmonary arterial hypertension undergoing rapid dose escalation of treprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
330. Rischard F, Vanderpool R, Champion H, Simon M, Rischard M, Jenkins I et al.: Afterload reduction governs improvement in RV systolic function and ventriculo-arterial adaptation in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) undergoing rapid dose escalation of treprostinil. *Eur Respir J* 2014, 44.
331. Robbins IM, Christman BW, Newman JH, Matlock R, Loyd JE: A survey of diagnostic practices and the use of epoprostenol in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998, 114: 1269-1275.
332. Robbins IM, Gaine SP, Schilz R, Tapson VF, Rubin LJ, Loyd JE: Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 2000, 117: 14-18.
333. Robbins IM, Morrow JD, Christman BW: Oxidant stress but not thromboxane decreases with epoprostenol therapy. *Free Radic Biol Med* 2005, 38: S68-S74.
334. Roberts J, Cogswell R, Rasmussen J, O'Brien C, Aviles E, Anderson A et al.: Initiation of pulmonary arterial hypertension specific therapy is well tolerated in patients with severe lung disease and associated WHO group III pulmonary hypertension. *Chest* 2013, 144.

335. Rocca GD, Coccia C, Pompei L, Ruberto F, Venuta F, De Giacomo T et al.: Hemodynamic and oxygenation changes of combined therapy with inhaled nitric oxide and inhaled aerosolized prostacyclin. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001, 15: 224-227.
336. Rodes-Cabau J, Domingo E, Roman A, Majo J, Lara B, Padilla F et al.: Intravascular ultrasound of the elastic pulmonary arteries: a new approach for the evaluation of primary pulmonary hypertension. *Heart* 2003, 89: 311-315.
337. Roeleveld RJ, Vonk Noordegraaf A, Van Der Bij W, Postmus PE, Boonstra A: Epoprostenol therapy for primary pulmonary hypertension after rejection of a single donor lung. *Eur Respir J* 2003, 21: 192-194.
338. Roeleveld RJ, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Bronzwaer JGF, Marques KMJ, Postmus PE et al.: Effects of Epoprostenol on Right Ventricular Hypertrophy and Dilatation in Pulmonary Hypertension. *Chest* 2004, 125: 572-579.
339. Roman A, Rodes-Cabau J, Lara B, Bravo C, Monforte V, Pallisa E et al.: [Clinico-hemodynamic study and treatment of 44 patients with primary pulmonary hypertension]. *Med Clin (Barc)* 2002, 118: 761-766.
340. Ronaghi R, Ghahremani-Ghajar M, Voora R, Balasubramanian V: Inhaled treprostinil (IT) in management of pulmonary arterial hypertension (PAH)-experience in central valley of California. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
341. Roos A, Pasarikovski C, Kron A, Granton J, Lee P, Thenganatt J et al.: Epoprostenol rescue therapy in SSC-PAH and IPAH. *J Rheumatol* 2013, 40: 989.
342. Roos AM, Pasarikovski C, Kron A, Granton JT, Lee P, Thenganatt J et al.: Epoprostenol rescue therapy in SSC-PAH and IPAH. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
343. Roos AM, Pasarikovski C, Kron AT, Granton JT, Lee P, Thenganatt J et al.: Epoprostenol rescue therapy in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis and Rheumatism* 2013, 65: S1099.
344. Roos AM, Pasarikovski CR, Kron A, Granton JT, Lee P, Thenganatt J et al.: Epoprostenol rescue therapy in systemic sclerosis- Associated pulmonary arterial hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Exp Rheumatol* 2014, 32: S86-S87.
345. Rosas-Peralta M, Sandoval-Zárate J, Attie F, Pulido T, Santos E, Granados NZ et al.: Clinical implications and prognostic significance of the study on the circadian variation of heart rate variability in patients with severe pulmonary hypertension. *Gac Med Mex* 2006, 142: 19-28.
346. Rose-Jones LJ, McLaughlin VV: Pulmonary hypertension: Types and treatments. *Curr Cardiol Rev* 2015, 11: 73-79.
347. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ: Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999, 99: 1858-1865.
348. Rothman A, Sklansky MS, Lucas VW, Kashani IA, Shaughnessy RD, Channick RN et al.: Atrial septostomy as a bridge to lung transplantation in patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999, 84: 682-686.
349. Rozkovec A, Stradling JR, Shepherd G, MacDermot J, Oakley CM, Dollery CT: Prediction of favourable responses to long term vasodilator treatment of pulmonary hypertension by short term administration of epoprostenol (prostacyclin) or nifedipine. *BR HEART J* 1988, 59: 696-705.
350. Rubenfire M, Huffman MD, Krishnan S, Seibold JR, Schioppa E, McLaughlin VV: Survival in systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension has not improved in the modern era. *Chest* 2013, 144: 1282-1290.
351. Rubenfire M, McLaughlin V, Allen R, Elliot G, Park M, Wade M et al.: Transition from epoprostenol to treprostinil in pulmonary arterial hypertension: a controlled trial [Abstract]. *Chest* 2006, 130: 258s.
352. Rubenfire M, McLaughlin VV, Allen RP, Elliott G, Park MH, Wade M et al.: Transition from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: a controlled trial. *Chest* 2007, 132: 757-763.
353. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT: Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1982, 66: 334-338.
354. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoan M, Barst R, Williams WB et al.: Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990, 112: 485-491.
355. Rubin LJ: Primary pulmonary hypertension. Practical therapeutic recommendations. *Drugs* 1992, 43: 37-43.
356. Ruiz MJ, Escribano P, Delgado JF, Jiménez C, Tello R, Gomez MA et al.: Efficacy of Sildenafil as a Rescue Therapy for Patients With Severe Pulmonary Arterial Hypertension and Given Long-term Treatment With Prostanoids: 2-Year Experience. *J Heart Lung Transplant* 2006, 25: 1353-1357.

357. Ruiz-Cano MJ, Escribano P, Alonso R, Delgado J, Carreira P, Velazquez T et al.: Comparison of Baseline Characteristics and Survival Between Patients With Idiopathic and Connective Tissue Disease-related Pulmonary Arterial Hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2009, 28: 621-627.
358. Runo J, Musat A, Hollatz T: Liver transplantation after treatment of portopulmonary hypertension with treprostinil and sildenafil. *Hepatology* 2011, 54: 1242A.
359. Ryan JJ, Chatterjee S, Hatton N, Patel N, Krumholz HM: An outcomes assessment of vasodilator therapy in pulmonary arterial hypertension through meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014, 7.
360. Sadushi R, Bomderman D, Skoro-Sajer N, Glatz J, Kneussl MP, Lang IM: Long-term outcome with subcutaneous treprostinil sodium in pulmonary hypertension: A 10-year single-center study. *Eur Heart J* 2009, 30: 900.
361. Sadushi-Kolici R, Hofbauer T, Tilea IA, Skoro-Sajer N, Lang IM: Subcutaneous treprostinil for the treatment of post-capillary (GÇËreactiveGÇŁ) pulmonary hypertension: A prospective, academic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
362. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Torbicki A, Hoffken G, Skoro-Sajer N, Klepetko W et al.: Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe, non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A randomized, double-blind, controlled study (CTREPH). *Wien Klin Wochenschr* 2013, 125: s1.
363. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Torbicki A, Hoffken G, Skoro-Sajer N, Klepetko W et al.: Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe, non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A randomized, double-blind, controlled study (CTREPH). *Eur Heart J* 2013, 34: 187.
364. Sadushi-Kolici R, M+Ârtl D, Hofbauer T, Mangold A, Tilea I, Skoro-Sajer N et al.: Subcutaneous treprostinil for the treatment of post-capillary (GÇËreactiveGÇŁ) pulmonary hypertension: A prospective, academic study. *Wien Klin Wochenschr* 2014, 126: S127-S128.
365. Sadushi-Kolici R, Skoro-Sajer N, Bomderman D, Martischinig A, Schemper M, Klepetko W et al.: Long-term tolerability, side effects, dosing regimens and survival with first-line subcutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2010, 31: 764.
366. Sadushi-Kolici R, Skoro-Sajer N, Zimmer D, Bomderman D, Schemper M, Glatz J et al.: Long-term treatment, tolerability and survival with subcutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *J Kardiol* 2011, 18: 196.
367. Sadushi-Kolici R, Skoro-Sajer N, Zimmer D, Bomderman D, Schemper M, Klepetko W et al.: Long-term treatment, tolerability, and survival with sub-cutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2012, 31: 735-743.
368. Sadushi-Kolici R, Winter MP, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM: Characterization of long-term survivors on subcutaneous treprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
369. Sadushi-Kolici R, Winter MP, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM: Dose escalation of subcutaneous treprostinil for pulmonary hypertension in the first treatment year. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
370. Safain M, Shepard M, Rahal J, Kryzanski J, Hwang S, Roguski M et al.: Successful management of an acute subdural hematoma in a patient dependent on continuous treprostinil infusion therapy. *J Neurosurg* 2013, 118: 753-756.
371. Safdar Z: Effect of transition from sitaxsentan to ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2011, 7: 119-124.
372. Safdar Z: Outcome of pulmonary hypertension subjects transitioned from intravenous prostacyclin to oralTábosentan. *Respir Med* 2009, 103: 1688-1692.
373. Saggari R, Belperio JA, Shapiro S, Weigt SS, Sager JS, Derhovanessian A et al.: A single center, prospective, open-label,pilot study, evaluating the safety and efficacy of IV/SQ treprostinil in the treatment of pulmonary hypertension associated with advanced interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
374. Saggari R, Fields A, Khanna D, Paul F, Saggari R: Effects of parenteral treprostinil on functional capacity, hemody-namics, and right heart function in patients referred to LTX with pulmonary fibrosis & significant PH. *J Heart Lung Transplant* 2013, 32: S106. Abstrakt\_wlaczona?
375. Saggari R, Khanna D, Belperio J, Shapiro S, Saggari R: Parenteral treprostinil for significant pulmonary arterial hypertension associated with pulmonary fibrosis: A safety study. *Eur Respir J* 2011, 38.
376. Saggari R, Khanna D, Vaidya A, Derhovanessian A, Maranian P, Duffy E et al.: Changes in right heart haemodynamics and echocardiographic function in an advanced phenotype of pulmonary hypertension and right heart dysfunction associated with pulmonary fibrosis. *Thorax* 2014, 69: 123-129.

377. Saggari R, Lynch JP, Belperio JA, Weigt SS, Derhovanessian A, Gupta S et al.: Pulmonary arterial hypertension and lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2010, 31: 147-160.
378. Saggari R, Shapiro SS, Ross DJ, Fishbein MC, Zisman DA, Lynch JP, III et al.: Treprostinil to reverse pulmonary hypertension associated with idiopathic pulmonary fibrosis as a bridge to single-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009, 28: 964-967.
379. Saggari R, Waxman AB, Bartolome S, Fisher M, Mcdevitt S, Zhang L et al.: An open-label study to assess the safety and efficacy of treprostinil to facilitate liver transplantation in patients with portopulmonary hypertension (POPH). *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
380. Saji K, Sakuma M, Suzuki J, Takahashi T, Demachi J, Nawata J et al.: Efficacy of acute inhalation of nitric oxide in patients with primary pulmonary hypertension using chronic use of continuous epoprostenol infusion. *Circ J* 2005, 69: 335-338.
381. Saji T, Matsuura H, Takatsuki S, Ikehara S, Naoi K, Ozawa T: Dramatic improvement of the prognosis of idiopathic PAH in the young during the last 3 decade-predictive factors from a single center experience with 92 cases-. *Cardiol Young* 2013, 23: S21.
382. Sakai T, Planinsic RM, Mathier MA, De Vera ME, Venkataramanan R: Initial experience using continuous intravenous treprostinil to manage pulmonary arterial hypertension in patients with end-stage liver disease. *Transplant Int* 2009, 22: S54-S61.
383. Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K: Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Intern Med* 2012, 51: 2721-2726.
384. Sakuma M, Demachi J, Nawata J, Suzuki J, Takahashi T, Matsubara H et al.: Epoprostenol infusion therapy changes angiographic findings of pulmonary arteries in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2008, 72: 1147-1151.
385. Sakuma M, Demachi J, Nawata J, Suzuki J, Takahashi T, Shirato K: Long-term epoprostenol therapy in pulmonary artery hypertension: Sequence of changes in hemodynamic effects. *Circ J* 2009, 73: 523-529.
386. Salamonsen M, Keating D, Whitford H, Bailey M, Miller T, Manterfield C et al.: IVI epoprostenol as salvage therapy in pulmonary arterial hypertension: An Australian perspective. *Intern Med J* 2011, 41: 245-251.
387. Savale L, Magnier R, Le Pavec J, Ja+»s X, Montani D, O'Callaghan DS et al.: Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013, 41: 96-103.
388. Savale L, Magnier R, Le Pavec J, O'Callaghan DS, Ja+»s X, Natali D et al.: Impact of pulmonary arterial hypertension specific therapy on portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
389. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Losco T, Marciano C, Gargiulo P et al.: Haemodynamics, exercise capacity and clinical events in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2013, 42: 414-424.
390. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T et al.: Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012, 60: 1192-1201.
391. Scelsi L, Ghio S, Campana C, D'Armini AM, Serio A, Klersy C et al.: Epoprostenol in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with distal lesions. *Ital Heart J* 2004, 5: 618-623.
392. Schenk P, Petkov V, Madl C, Kramer L, Kneussl M, Ziesche R et al.: Aerosolized iloprost therapy could not replace long-term IV epoprostenol (prostacyclin) administration in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2001, 119: 296-300.
393. Schroeder RA, Rafii AA, Plotkin JS, Johnson LB, Rustgi VK, Kuo PC: Use of aerosolized inhaled epoprostenol in the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2000, 70: 548-550.
394. Schweikert B, Dal+ên J, Berg J, Eriksson M, Sikirica M: Complementing data for rare diseases - Comparing data from national registries to a european chart abstraction study for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Value Health* 2012, 15: A37S.
395. Scott JP, Higenbottam TW, Smyth RL, Wallwork J: Acute pulmonary hypertensive crisis in a patient with primary pulmonary hypertension treated by both epoprostenol (prostacyclin) and nitroprusside. *Chest* 1991, 99: 1284-1285.
396. Scouras NE, Matsusaki T, Boucek CD, Wells C, Cooper EA, Planinsic RM et al.: Portopulmonary hypertension as an indication for combined heart, lung, and liver or lung and liver transplantation: literature review and case presentation. *Liver Transpl* 2011, 17: 137-143.



397. Sebbag I, Rudski LG, Therrien J, Hirsch A, Langleben D: Effect of chronic infusion of epoprostenol on echocardiographic right ventricular myocardial performance index and its relation to clinical outcome in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001, 88: 1060-1063.
398. Selimovic N, Andersson B, Bergh CH, Sakiniene E, Carlsten H, Rundqvist B: Endothelin-1 Across the Lung Circulation in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Influence of Epoprostenol Infusion. *J Heart Lung Transplant* 2009, 28: 808-814.
399. Selimovic N, Bergh CH, Andersson B, Sakiniene E, Carlsten H, Rundqvist B: Influence of intravenous epoprostenol on the transpulmonary gradient of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2009, 28: S312.
400. Shafazand S, Goldstein MK, Doyle RL, Hlatky MA, Gould MK: Health-related quality of life in patient with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004, 126: 1452-1459.
401. Shah AM, Siddiqui F, Preston IR, Brennan J, Roberts K, Howard W et al.: Comparison of acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide (INO) and inhaled epoprostenol (IEPO) in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
402. Shapiro M, Scurlock C, Raikhelkar J, Weiss A, Anyanwu A, Schachter EN: Use of inhaled epoprostenol in transition to extubation in a patient after implantation of a ventricular assist device. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009 in press
403. Shapiro S, Hill NS: Transition from IV to subcutaneous prostacyclin: premature withdrawal? *Chest* 2007, 132: 741-743.
404. Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T, Romano MA, Beckmann XJ, Georgiou D et al.: Primary pulmonary hypertension: Improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30: 343-349.
405. Shigyo H, Ogo T, Fukui S, Ueda J, Tsuji A, Yasuda S et al.: Efficacy and safety of first-line oral triple upfront combination therapy in severe pulmonary arterial hypertension patients. *Eur Heart J* 2015, 36: 382.
406. Shimizu M, Imanishi J, Takano T, Miwa Y: Disproportionate pulmonary hypertension in a patient with early-onset pulmonary emphysema treated with specific drugs for pulmonary arterial hypertension. *Intern Med* 2011, 50: 2341-2346.
407. Shimokawa M, Sakamaki F, Aoki T, Yogo Y, Ebihara A: [Unexplained pulmonary arterial hypertension in a patient with lung resection, treated with sildenafil and beraprost]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2006, 44: 817-822.
408. Shiota Y, Mikawa Y, Arikita H, Nakashima T, Horita N, Hiyama J et al.: Primary pulmonary hypertension treated with short-term epoprostenol infusion. *Intern Med* 2003, 42: 824-826.
409. Shirai Y, Tamura Y, Yasuoka H, Satoh T, Kuwana M: IgG4-related disease in pulmonary arterial hypertension on long-term epoprostenol treatment. *Eur Respir J* 2014, 43: 1516-1519.
410. Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M: Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center. *Mod Rheumatol* 2013, 23: 1211-1220.
411. Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M: Long-term outcomes of patients with pulmonary arterial hypertension and connective tissue disease treated with intravenous epoprostenol. *Rheumatology* 2012, 51: ii60-ii61.
412. Shirai Y: Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center. *Ther Res* 2013, 34: 1216-1217.
413. Siddiqui F, Faisal M, Bajwa A, Shujaat A: Effects of pah specific therapy on six minute walk distance in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
414. Simonneau G, Burgess G, Collings L, Barst RJ, Galie N, Rubin LJ et al.: Safety and efficacy of combination therapy with sildenafil and epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) [Abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2006, A58.
415. Simonneau G, Hwang LJ, Teal S, Galie N: Incidence of subdural hematoma in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in two randomized controlled clinical trials. *Eur Respir J* 2012, 40.
416. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Fleming TR, Gillies H, Barst RJ: Long-term oral sildenafil added to intravenous epoprostenol therapy improves outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
417. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming T, Burgess G: Safety and efficacy of sildenafil-epoprostenol combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) [Abstract]. *American Thoracic Society International Conference*, May 18 23, 2007, San Francisco, California, USA 2007, B15.

418. Singh M, Mathier M, Cadaret LM: Safety and feasibility of transitioning stable patients with pulmonary arterial hypertension from infused treprostinil to inhaled treprostinil. *Chest* 2010, 138.
419. Sitbon O, Beghetti M, Petit J, Iserin L, Humbert M, Gressin V et al.: Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects. *Eur J Clin Invest* 2006, 36: 25-31.
420. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, Bergeron A, Parent F, Azarian R et al.: Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151: 384-389.
421. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra A, Escribano Subias P, Galie N et al.: Epitome-2, an open-label study evaluating a new formulation of epoprostenol sodium in pulmonary arterial hypertension patients switched from FlolanT«. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
422. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra A, Subias PE, Galie N et al.: EPITOME2: Evaluation of a new formulation of epoprostenol sodium in pulmonary arterial hypertension patients switched from an originally approved formulation. *Eur Respir J* 2012, 40.
423. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D et al.: EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014, 167: 210-217.
424. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P et al.: Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40: 780-788.
425. Sitbon O, Humbert M, Simonneau G: [Treatment for pulmonary arterial hypertension under the new French hospital financing system. Recommendations of the Pulmonary Vascular Diseases Working Group of the French Society of Pulmonary Medicine]. *Presse Med* 2005, 34: 1456-1464.
426. Sitbon O, Humbert M, Simonneau G: Pulmonary artery hypertension: Therapeutic progress. *Rev Mal Respir* 2003, 20: 8S26-8S33.
427. Sitbon O, Jais X, Savale L, Dauphin C, Natali D, O'Callaghan D et al.: Upfront triple combination therapy of I.V. epoprostenol with oral bosentan and sildenafil in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183.
428. Sitbon O, Manes A, Jais X, Palladini M, Humbert M, Presotto L et al.: Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007, 49: 1-5.
429. Sitbon O: Treatment of porto pulmonary hypertension. *Gastroenterol Clin Biol* 2004, 28: B312-B316.
430. Skoro SN, Harja E, Lang IM, Kneussl MP, Gin SW, Gibbs JSR: A clinical Comparison of slow and rapid escalation treprostinil dosing regimens in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) [Abstract]. *Eur Respir J* 2003, 22.
431. Skoro SN, Lang IM, Harja E, Kneussl MP, Sing WG, Gibbs SJ: A clinical comparison of slow- and rapid-escalation treprostinil dosing regimens in patients with pulmonary hypertension. *Clin Pharmacokinet* 2008, 47: 611-618.
432. Skoro-Sajer N, Aschauer S, Hlavin G, Wolzt M, Sadushi-Kolici R, Lang I: Asymmetric dimethylarginine, a biomarker for the effects of drug therapy in pulmonary hypertension. *Circulation* 2012, 126.
433. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W et al.: Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007, 5: 483-489.
434. Skoro-Sajer N, Hlavin G, Aschauer S, Mittermayer F, Wolzt M, Sadushi-Kolici R et al.: Asymmetric dimethylarginine, a biomarker for the effect of drug therapy in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
435. Skoro-Sajer N, Lang I, Naeije R: Treprostinil for pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2008, 4: 507-513.
436. Skoro-Sajer N, Lang I: The role of treprostinil in the management of pulmonary hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008, 8: 213-217.
437. Skoro-Sajer N, Lang I: Treprostinil for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2008, 9: 1415-1420.
438. Skoro-Sajer N: Optimal use of treprostinil in pulmonary arterial hypertension: a guide to the correct use of different formulations. *Drugs* 2012, 72: 2351-2363.
439. Small M, Piercy J, Pike J, Cerulli A: Incremental burden of disease in patients diagnosed with pulmonary arterial hypertension receiving monotherapy and combination vasodilator therapy. *Adv Ther* 2014, 31: 168-179.

440. Smit HJ, Vonk Noordegraaf A, Roeleveld RJ, Bronzwaer JGF, Postmus PE, De Vries PMJM et al.: Epoprostenol-induced pulmonary vasodilatation in patients with pulmonary hypertension measured by electrical impedance tomography. *Physiol Meas* 2002, 23: 237-243.
441. Sommer N, Hecker M, Tello K, Richter M, Liebetrau C, Weigand MA et al.: Pulmonary hypertension: What is new in therapy? *Anaesthesist* 2016, 65: 635-652.
442. Sonoda M, Hizukuri K, Kashima K, Tanaka H, Tsunenari H, Tachibana H et al.: Effect of continuous administration of intravenous epoprostenol (prostacyclin) in a case of primary pulmonary hypertension: Observation with serial transthoracic echocardiography. *J Med Ultrason* 2001, 28: J121-J127.
443. Sprague RS, Elrick MM, Bowles EA, Zdanovec AK, Stephenson AH, Ellsworth ML: Synergistic effects of prostacyclin analogs and PDE5 inhibitors on ATP release from erythrocytes (RBCs): Implications for the treatment of pulmonary hypertension. *FASEB J* 2012, 26.
444. Srimatkandada P, Farber HW, Coviello AD: Rapid development of compressive goiter and severe hyperthyroidism in a patient with pulmonary arterial hypertension after treatment with epoprostenol. *Endocr Rev* 2014, 35.
445. Steiner MK, Preston IR, Klinger JR, Criner GJ, Waxman AB, Farber HW et al.: Conversion to bosentan from prostacyclin infusion therapy in pulmonary arterial hypertension: A pilot study. *Chest* 2006, 130: 1471-1480.
446. Steringer-Mascherbauer R, Andreassen A, Boonstra A, Bremer H, Hohenforst-Schmidt W, Jansa P et al.: First multi-center long term experience and safety data of intravenous treprostinil administered by the implantable infusion pump lenus ProT«. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
447. Steringer-Mascherbauer R, Ebner C, Niel J, Eder V, F+gger R, Nesser HJ: First experience with intravenous treprostinil delivered by an implantable pump (lenus ProT«) with filling intervals of 28 days in a patient with pulmonary arterial hypertension (PAH) - A case report. *J Kardiol* 2011, 18: 198.
448. Steringer-Mascherbauer R, Eder V, Ebner C, Niel J, Puererfellner H, Fuegger R: First experience with intravenous treprostinil delivered by an implantable pump (Lenus Pro) with filling intervals of 28 days in a patient with pulmonary arterial hypertension (PAH) - A case report. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183.
449. Steringer-Mascherbauer R, Eder V, Huber C, Fuegger R, Wittrich S, Fr+Äschl U et al.: Transitioning from subcutaneous to intravenous treprostinil administered by the implantable infusion pump lenusproT«: A single-center pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
450. Steringer-Mascherbauer R, Eder V, Huber C, Niel J, Aichinger J: Kidney parameter changes in severe pulmonary arterial hypertension: An early hint for reevaluation of treatment decisions? *Am J Respir Crit Care Med* 2015, 191.
451. Steringer-Mascherbauer R, Eder V, Huber C, Wittrich S, Fuegger R, Fr+Äschl U et al.: Transitioning from subcutaneous to intravenous treprostinil administered by the implantable infusion pump LenusproT«: A single-center pilot study. *J Kardiol* 2012, 19: 153.
452. Steringer-Mascherbauer R, Eder V, Huber C, Wittrich S, Fuegger R, Fr+Äschl U et al.: First long-term experience with intravenous treprostinil administered by the implantable infusion pump LenusPro. A single-center pilot study. *Eur Respir J* 2012, 40.
453. Steringer-Mascherbauer R, Fr+Äschl U, Aichinger J, Fuegger R: Critical evaluation: first assessment of surgical interventions of intravenous treprostinil administration with a gas driven implantable pump: Long-term follow up in a center with more than 36 pumps implanted. *Chest* 2016, 149: A494.
454. Steringer-Mascherbauer R, Froeschl UF, Aichinger JA, Fuegger RF: Long-term follow up and assessment of surgical interventions of intravenous treprostinil administration with a gas driven implantable pump. *Eur Heart J* 2016, 37: 536.
455. Steringer-Mascherbauer R, Nesser H: Dyspnea-early screening at a specialized PAH/PH center-a chance or a necessity? *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
456. Steringer-Mascherbauer R, Niel J, Ebner C, Eder V, P+rerfellner H, Nesser HJ: Magnetic resonance imaging (MRI) proves long- term efficacy of treprostinil in a patient with pulmonary arterial hypertension (PAH) - A case report. *J Kardiol* 2011, 18: 199.
457. Steringer-Mascherbauer R, Sailer T, Ebner C, F+gger R, Marecek I, Wittrich S et al.: Abdominal paracentesis to overcome clinical worsening in severe pulmonary arterial hypertension (PAH) patients: First experience in three patients on combination therapy including Treprostinil. *Wien Klin Wochenschr* 2013, 125: s39.
458. Steringer-Mascherbauer R, Sailer T, Marecek I, Nesser H: Abdominal paracentesis to overcome clinical worsening in severe pulmonary arterial hypertension (PAH) patients: First experience in three patients on combination therapy including treprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.

459. Steringer-Mascherbauer R, Eder V, Ebner C, Niel J, Fuegger R, Wittrich S et al.: First experiences with intravenous treprostinil delivered by an implantable pump (Lenus proT«) with filling intervals of 28 days in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH)-a series of five cases. *Chest* 2011, 140.
460. Stewart R, Tuazon D, Olson G, Duarte AG: Pregnancy and primary pulmonary hypertension: Successful outcome with epoprostenol therapy. *Chest* 2001, 119: 973-975.pregnancy\_case\_OUT
461. Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K, Funk G, Schenk P, Ziesche R et al.: Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003, 123: 1293-1295.
462. St-Pierre P, Deschamps A, Cartier R, Basmadjian AJ, Denault AY: Inhaled milrinone and epoprostenol in a patient with severe pulmonary hypertension, right ventricular failure, and reduced baseline brain saturation value from a left atrial myxoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014, 28: 723-729.
463. Strange C, Bolster M, Mazur J, Taylor M, Gossage JR, Silver R: Hemodynamic effects of epoprostenol in patients with systemic sclerosis and pulmonary hypertension. *Chest* 2000, 118: 1077-1082.
464. Stream AR, Bull TM: Experiences with treprostinil in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis* 2012, 6: 269-276.
465. Stricker H, Domenighetti G, Fiori G, Mombelli G: Sustained improvement of performance and haemodynamics with long-term aerosolised prostacyclin therapy in severe pulmonary hypertension. *Schweiz Med Wochenschr* 1999, 129: 923-927.
466. Suleman N, Frost AE: Transition from epoprostenol and treprostinil to the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2004, 126: 808-815.
467. Sulica R, Dinh HV, Dunsy K, Fuster V, Poon M: The acute hemodynamic effect of IV nitroglycerin and dipyridamole in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with IV epoprostenol. *Congest Heart Fail* 2005, 11: 139-144.
468. Sussman N, Kaza V, Barshes N, Stribling R, Goss J, O'Mahony C et al.: Successful liver transplantation following medical management of portopulmonary hypertension: a single-center series. *Am J Transplant* 2006, 6: 2177-2182.
469. Swamy P, Saydain G, Kosuri K: Pulmonary hypertension and multiple sclerosis-coincidence or association? *Chest* 2012, 142.
470. Szafran B, Lewczuk J, Mazij M, Piszko P, Lenartowska L, Sosnik K et al.: [Treprostinil therapy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Kardiol Pol* 2008, 66: 183-186.
471. Szamosi S, Nemeth A, Szekanecz Z, Szucs G: Successful management of severe pulmonary arterial hypertension with intravenous treprostinil therapy-A case report. *Rheumatology* 2012, 51: ii57.
472. Taboada D, Treacey C, Sheares K, Morrell NW, Pepke Zaba J: Thrombocytopenia in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
473. Tada H, Konno T, Aizu M, Yokawa J, Tsubokawa T, Fujii H et al.: Pulmonary hypertension associated with veno-occlusive disease in systemic sclerosis: Insight into the mechanism of resistance to vasodilator. *J Cardiol Cases* 2012, 5: e44-e47.
474. Taguchi H, Kataoka M, Yanagisawa R, Kawakami T, Tamura Y, Fukuda K et al.: Platelet level as a new prognostic factor for idiopathic pulmonary arterial hypertension in the era of combination therapy. *Circ J* 2012, 76: 1494-1500.
475. Takahashi T, Sakuma M, Ikeda J, Nawata J, Demachi J, Osamu Kitamukai et al.: Effects and problems of continuous infusion of epoprostenol for patients with primary pulmonary hypertension. *Intern Med* 2002, 41: 784-788.
476. Takatsuki S, Nakayama T, Ikehara S, Naoi K, Matsuura H, Saji T: Decreased von willebrand factor is associated with disease severity and adverse outcomes in children and young adults with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015, 191.
477. Tamura Y, Ono T, Fukuda K, Satoh T, Sasayama S: EPITOME-4, a phase 3b study evaluating a new formulation of epoprostenol sodium in pulmonary arterial hypertension following switch from FlolanT«. *Eur Respir J* 2013, 42.
478. Tamura Y, Ono T, Fukuda K, Satoh T, Sasayama S: EPITOME-4, an open-label phase 3b study evaluating a new formulation of epoprostenol sodium in Japanese pulmonary arterial hypertension patients following switch from Flolan. *Eur Heart J* 2013, 34: 41.
479. Tamura Y, Ono T, Fukuda K, Satoh T, Sasayama S: Evaluation of a new formulation of epoprostenol sodium in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension (EPITOME4). *Adv Ther* 2013, 30: 459-471.

480. Tan HP, Markowitz JS, Montgomery RA, Merritt WT, Klein AS, Thuluvath PJ et al.: Liver transplantation in patients with severe portopulmonary hypertension treated with preoperative chronic intravenous epoprostenol. *Liver Transplant* 2001, 7: 745-749.
481. Tanaka S, Hoshi K, Tanaka J, Wada T, Okada J, Nagai T et al.: Serum brain natriuretic peptide is a reliable marker for survival of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases, including systemic sclerosis, mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2011, 63.
482. Tanaka S, Wada T, Matsushita R, Hirohata S: Improvement in long-term prognosis of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases, including systemic sclerosis, mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2009, 60: 1708.
483. Tapson V, Jing ZC, Xu K, Pan L, Feldman J, Kiely D et al.: Freedom-C2: Efficacy and safety of oral treprostinil diethanolamine in combination with an era and/or a PDE5 inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
484. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A et al.: Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: A prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest* 2006, 129: 683-688.
485. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG et al.: Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (The FREEDOM-C2 Study): A randomized controlled trial. *Chest* 2013, 144: 952-958.
486. Tapson VF, McLaughlin VV, Gomberg-Maitland M, Widlitz AC, Krichman AD, Laliberte KJ et al.: Delivery of intravenous treprostinil at low infusion rates using a miniaturized infusion pump in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Vasc Access* 2006, 7: 112-117.
487. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP et al.: Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): A randomized controlled trial. *Chest* 2012, 142: 1383-1390.
488. Thomas IC, Glassner-Kolmin C, Gomberg-Maitland M: Long-term effects of continuous prostacyclin therapy in adults with pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013, 168: 4117-4121.
489. Thompson P, Gorbett D, McDaniel E, Daniels CJ, Smith JS: Subcutaneous treprostinil as a bridge to transplant in a case of severe pulmonary arterial hypertension due to partial anomalous pulmonary venous return. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
490. Timofeev J, Ruiz G, Fries M, Driggers RW: Intravenous epoprostenol for management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy. *AJP Rep* 2013, 3: 71-74.
491. Ting H, Sun XG, Chuang ML, Lewis DA, Hansen JE, Wasserman K: A noninvasive assessment of pulmonary perfusion abnormality in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001, 119: 824-832.
492. Tokunaga N, Ogawa A, Ito H, Matsubara H: Rapid and high-dose titration of epoprostenol improves pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in patients with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol* 2016.
493. Tonelli A, Minai O: Effect of long-term oral anticoagulation in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Chest* 2014, 146.
494. Tonelli AR, Minai OA: Saudi guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Perioperative management in patients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2014, 9: S98-S107.
495. Torres F, Kermeen F, Keogh A, Allen RP, Frantz RP, Badesch DB et al.: An open-label extension trial of UT-15C SR in subjects with pulmonary arterial hypertension - Interim results of patients from freedom - C. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183.
496. Torres MJ, Delgado Jimenez JF, Sanz SJ, Gonzalez MA, Sanchez S, V, Gamez DS et al.: Effect of different pharmacologic agents to reverse severe pulmonary hypertension among end-stage heart failure patients. *Transplant Proc* 2009, 41: 2477-2479.
497. Touma W, Nayak RP, Hussain Z, Bacon BR, Kudva GC: Epoprostenol-induced hypersplenism in portopulmonary hypertension. *Am J Med Sci* 2012, 344: 345-349.
498. Treacy CM, Doughty N, Pepke-Zaba J: Long term outcomes of patients with severe pulmonary arterial hypertension (PAH) on a background therapy of bosentan with the addition of nebulised tresprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.

499. Trisvetova EL, Gubkin SV: Pharmacotherapy of pulmonary hypertension (according to the 2015 ESC/EAS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension). *Ration Pharmacother Cardiol* 2016, 12: 79-86.
500. Ueno S, Katsurada KI, Nishikawa M, Kario K: The treat and repair approach for the Eisenmenger syndrome due to atrial septal defect in the modern therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
501. Umezawa H, Terada J, Tanabe N, Sugiura T, Naito A, Nishikimi K et al.: Perioperative management with upfront combination therapy in a patient exhibiting idiopathic pulmonary hypertension with central pulmonary thrombosis. *Intern Med* 2014, 53: 777-781.
502. Vachiéry JL, Hill N, Zwicke D, Barst R, Blackburn S, Naeije R: Transitioning from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002, 121: 1561-1565.
503. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler C, Denton CP, Coghlan JG: Survival in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease over the past decade. *Eur Heart J* 2011, 32: 676.
504. Ventetuolo CE, Gabler NB, Fritz JS, Smith KA, Palevsky HI, Klinger JR et al.: Are hemodynamics surrogate end points in pulmonary arterial hypertension? *Circulation* 2014, 130: 768-775.
505. Ventetuolo CE, Gabler NB, Palevsky HI, Fritz JS, Smith K, Halpern SD et al.: Are hemodynamics surrogate endpoints in pulmonary arterial hypertension? *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
506. Vo T, Knox KS, Rischard F, Hansen L: Treprostinil induced platelets dysfunction and massive hemoptysis in pulmonary hypertension patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
507. Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F, Kohstall M, Kreckel A, Krick S et al.: Favorable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension: results from randomized controlled pilot studies. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48: 1672-1681.
508. Voswinckel R, Ghofrani HA, Grimminger F, Seeger W, Olschewski H: Inhaled treprostinil [corrected] for treatment of chronic pulmonary arterial hypertension.[Erratum appears in *Ann Intern Med.* 2006 Jun 6;144(11):863]. *Ann Intern Med* 2006, 144: 149-150.
509. Voswinckel R, Reichenberger F, Enke B, Kreckel A, Krick S, Gall H et al.: Acute effects of the combination of sildenafil and inhaled treprostinil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2008, 21: 824-832.
510. Voswinckel R, Reichenberger F, Gall H, Schmehl T, Gessler T, Schermuly RT et al.: Metered dose inhaler delivery of treprostinil for the treatment of pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2009, 22: 50-56.
511. Wade M, Baker FJ, Roscigno R, DellaMaestra W, Arneson CP, Hunt TL et al.: Pharmacokinetics of Treprostinil Sodium Administered by 28-Day Chronic Continuous Subcutaneous Infusion. *J Clin Pharmacol* 2004, 44: 503-509.
512. Wade M, Baker FJ, Roscigno R, DellaMaestra W, Hunt TL, Lai AA: Absolute Bioavailability and Pharmacokinetics of Treprostinil Sodium Administered by Acute Subcutaneous Infusion. *J Clin Pharmacol* 2004, 44: 83-88.
513. Wade M, Hunt TL, Lai AA: Effect of continuous subcutaneous treprostinil therapy on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003, 41: 908-915.
514. Wade M: Intravenous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: a controlled trial in india. *Chest* 2007, 132: 635b-6636.
515. Wakaumi M, Shiga T, Nozaki K, Fujii K, Shimaya K, Ishizuka N et al.: Plasma brain natriuretic peptide as a parameter to assess efficacy of continuous intravenous infusion of prostacyclin (epoprostenol) to treat severe primary pulmonary hypertension: A case report. *Heart Vessels* 2000, 15: 144-146.
516. Walkey AJ, Fein D, Horbowicz KJ, Farber HW: Differential response to intravenous prostacyclin analog therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2011, 24: 421-425.
517. Watanabe E, Shiga T, Matsuda N, Kajimoto K, Naganuma M, Kawai A et al.: Low-Dose Systemic Phosphodiesterase III Inhibitor Pimobendan Combined with Prostacyclin Therapy in a Patient with Severe Primary Pulmonary Hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003, 17: 375-379.
518. Wax D, Garofano R, Barst RJ: Effects of long-term infusion of prostacyclin on exercise performance in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1999, 116: 914-920.
519. White RJ, Chakinala M, Rischard F, Howell M, Laliberte K, Feldman J: Safety and tolerability of transitioning from parenteral treprostinil to oral treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.

520. White RJ, Chakinala MM, Mathier M, Howell M, Laliberte K, Feldman J: Safety and tolerability of transitioning from parenteral treprostinil to oral treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
521. White RJ, Torres F, Allen R, Jerjes C, Pulido T, Yehle D et al.: Pharmacokinetics of oral treprostinil sustained release tablets during chronic administration to patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013, 61: 474-481.
522. White RJ, Wade M, Arneson C: Intravenous treprostinil reduced angiopoietin-2 levels during 12 weeks of blinded therapy: a study of 11 biomarkers in pulmonary arterial hypertension [Abstract]. American Thoracic Society International Conference, May 16 21, 2008, Toronto 2008, A288.
523. Witchey-Lakshmanan L, Palepu N, Teja BB: A novel formulation of epoprostenol with antimicrobial properties, administered under ambient conditions, for treatment of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
524. Wozencraft CP, Coyne PJ, Grinnan DC, Morel TD, Muzevich KM, Smith TJ: Epoprostenol use for pulmonary arterial hypertension in the palliative care setting. *J Palliat Med* 2012, 15: 619-622.
525. Yamamoto K, Takeda Y, Takeda Y, Naniwa T, Narita H, Ohte N: Long-term survival of patients with pulmonary arterial hypertension recovering to World Health Organization functional class I or II: a historical comparison between intravenous epoprostenol and oral agents. *BMC Res Notes* 2014, 7: 359.
526. Yap RL, Mermel LA: Micrococcus Infection in Patients Receiving Epoprostenol by Continuous Infusion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003, 22: 704-705.
527. Yoshida S, Shirato K, Shimamura R, Nakahara N, Iwase T, Nakajima H: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of ambrisentan in Japanese adults with pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opin* 2011, 27: 1827-1834.
528. Zaidi AN, Dettorre MD, Ceneviva GD, Thomas NJ: Epoprostenol and home mechanical ventilation for pulmonary hypertension associated with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2005, 40: 265-269.
529. Zakir RM, Berkowitz RL, Saric M, Ashtyani H: A comparison of nesiritide vs. epoprostenol in a patient with precapillary pulmonary hypertension due to scleroderma complicated by postcapillary pulmonary hypertension. *Congest Heart Fail* 2005, 11: 331-334.
530. Zamanian RT, Levine DJ, Rosenzweig EB, Alnuaimat H, DeMarco T, Bourge RC et al.: Long term safety of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): Interim analysis of the aspire registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
531. Zamanian RT, Scott V, Marlin C, Gomberg-Maitland M, Preston IR, Cuttica MJ: Confront PAH-an interim analysis of combination up-front therapy for pulmonary arterial hypertension clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
532. Zheng Y, Yang T, Chen G, Hu E, Gu Q, Xiong C et al.: Prostacyclin therapy for pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Cardiology* 2013, 126: 99-100.

## 15. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS) .....	16
Tabela 2. Charakterystyka prac włączonych do analizy (Bergot 2014, Sitbon 2014) .....	26
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia (Bergot 2014, Sitbon 2014) .....	27
Tabela 4. Wyjściowa charakterystyka prób (Bergot 2014, Sitbon 2014) .....	28
Tabela 5. Charakterystyka interwencji we włączonych badaniach (Bergot 2014, Sitbon 2014) .....	29
Tabela 6. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Bergot 2014, Sitbon 2014) .....	31
Tabela 7. Wskaźniki przeżycia (Bergot 2014, Sitbon 2014) .....	34
Tabela 8. Zgony (Bergot 2014).....	35
Tabela 9. Transplantacje płuc (Bergot 2014, Sitbon 2014) .....	35
Tabela 10. Zmiana w klasie czynnościowej NYHA FC (Bergot 2014, Sitbon 2014) .....	35
Tabela 11. 6MWT [m] (Bergot 2014, Sitbon 2014) .....	36
Tabela 12. Parametry hemodynamiczne oraz kliniczne (Bergot 2014, Sitbon 2014) .....	37
Tabela 13. Charakterystyka prac włączonych do analizy (Conficoni 2012, EPITOME-1, Ogawa 2014) .....	40
Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia (EPITOME-1, Conficoni 2012, Ogawa 2014) .....	42
Tabela 15. Wyjściowa charakterystyka prób (Bergot 2014, Conficoni 2012, EPITOME-1, Ogawa 2014).....	43
Tabela 16. Charakterystyka interwencji (Bergot 2014, Conficoni 2012, EPITOME-1, Ogawa 2014).....	46
Tabela 17. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (EPITOME-1, Conficoni 2012, Ogawa 2014) .....	48
Tabela 18. Wskaźniki przeżycia (Bergot 2014, Ogawa 2014).....	50
Tabela 19. Wskaźniki przeżycia dla pacjentów w klasie III/IV FC wg WHO (Ogawa 2014) .....	50
Tabela 20. Zgony (Bergot 2014, Conficoni 2012, EPITOME-1).....	51
Tabela 21. Transplantacje płuc (Bergot 2014).....	51
Tabela 22. Zmiana w klasie czynnościowej NYHA FC (Bergot 2014, EPITOME-1) .....	52
Tabela 23. 6MWT [m] (Bergot 2014, Sitbon 2014, Conficoni 2012) .....	52
Tabela 24. Parametry hemodynamiczne oraz kliniczne (Bergot 2014, Conficoni 2012, EPITOME-1) .....	53
Tabela 25. Poziom metabolitów EPO w osoczu w zależności od dawki leku (EPITOME-1) .....	54
Tabela 26. Ciężkie zdarzenia niepożądane (EPITOME-1) .....	55
Tabela 27. Poszczególne zdarzenia niepożądane (EPITOME-1).....	56
Tabela 28. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	58
Tabela 29. Kryteria włączenia i wykluczenia .....	60
Tabela 30. Wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do PACES-1 i PACES-2 .....	60
Tabela 31. Charakterystyka interwencji (PACES-1, PACES-2).....	62
Tabela 32. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (PACES-1, PACES-2).....	64
Tabela 33. Dystans przebyty w 6MWT; EPO+SIL (PACES-1) .....	66
Tabela 34. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiednia zmiana w 6MWT; EPO+SIL (PACES-2) .....	66
Tabela 35. Wskaźniki przeżycia u 265 pacjentów z PAH; EPO+SIL (PACES-2) .....	68
Tabela 36. Zgony, przeszczepy płuc i pogorszenie kliniczne; EPO+SIL (PACES-1, PACES-2) .....	69
Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiednia zmiana FC-WHO; EPO+SIL (PACES-2) .....	70
Tabela 38. Ocena parametrów hemodynamicznych w subpopulacji z wyjściowym 6MWT<325 metrów; EPO+SIL (PACES-1) .....	71



Tabela 39. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiły najczęstsze zdarzenia niepożądane (AEs) w okresie 16 tygodni i 3 lat; EPO+SIL (PACES-1, PACES-2).....	73
Tabela 40. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie AEs ogółem i ciężkie AEs związane z leczeniem EPO+SIL w okresie 16 tyg i 3 lat; EPO+SIL (PACES-1, PACES-2).....	76
Tabela 41. Liczba i odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie ogółem i z powodu AEs w okresie 16 tygodni i 3 lat; EPO+SIL (PACES-1, PACES-2).....	77
Tabela 42. Charakterystyka badania (Sriprasart 2013) .....	78
Tabela 43. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania Sriprasart 2013 .....	79
Tabela 44. Wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania Sriprasart 2013.....	79
Tabela 45. Charakterystyka interwencji we włączonym badaniu (Sriprasart 2013).....	80
Tabela 46. Zgony (Sriprasart 2013).....	80
Tabela 47. Poprawa w klasie czynnościowej FC-WHO (Sriprasart 2013).....	81
Tabela 48. 6MWT [m] (Sriprasart 2013) .....	81
Tabela 49. Charakterystyka badań włączonych do analizy (Simonneau 2002, Oudiz 2004, Barst 2006) .....	83
Tabela 50. Kryteria włączenia i wykluczenia .....	85
Tabela 51. Wyjściowa charakterystyka pacjentów (Simonneau 2002, Oudiz 2004, Barst 2006).....	87
Tabela 52. Charakterystyka interwencji we włączonych badaniach (Simonneau 2002, Oudiz 2004, Barst 2006) .....	89
Tabela 53. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Simonneau 2002, Oudiz 2004, Barst 2006) .....	92
Tabela 54. 6MWT; TRI+BSC (Simonneau 2002, Oudiz 2004).....	94
Tabela 55. Wskaźniki przeżycia u 860 pacjentów z PAH; TRE+BSC (Barst 2006).....	95
Tabela 56. Wskaźniki przeżycia u 78 pacjentów z PAH w IV FC-NYHA; TRE+BSC (Barst 2006).....	95
Tabela 57. Zgony, przeszczepy płuc i utrata pacjentów z badania z powodu pogorszenia klinicznego; TRE+BSC (Simonneau 2002, Oudiz 2004, Barst 2006) .....	95
Tabela 58. Ocena objawów PAH, duszności i zmęczenia oraz duszności w skali Borga i jakości życia wg MLHFQ; TRE+BSC (Simonneau 2002, Oudiz 2004).....	96
Tabela 59. Parametry hemodynamiczne; TRE+BSC (Simonneau 2002, Oudiz 2004).....	97
Tabela 60. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiły najczęstsze zdarzenia niepożądane (AEs) w okresie 12 tygodni; TRE+BSC (Simonneau 2002, Oudiz 2004).....	99
Tabela 61. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpiły AEs ogółem, najczęstsze (u >3% pacjentów) zdarzenia niepożądane (AEs) i AEs o ciężkiej intensywności związane z leczeniem w okresie 4 lat; TRE+BSC (Barst 2006) .....	100
Tabela 62. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie AEs ogółem i ciężkie AEs związane z leczeniem TRE w okresie 4 lat; TRE+BSC (Barst 2006) .....	101
Tabela 63. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły najczęstsze (u ≥10% pts) TEAEs w okresie 4 lat; TRE+BSC (Barst 2006) .....	101
Tabela 64. Liczba i odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie ogółem, z powodu AEs, z powodu wystąpienia bólu brzuszego w miejscu iniekcji w okresie 12 tygodni i 4 lat; TRE+BSC (Simonneau 2002, Oudiz 2004) .....	102
Tabela 65. Wskaźniki przeżycia – zestawienie danych; EPO +PDE-5i+ERA vs EPO+SIL vs TRE+BSC .....	104
Tabela 66. Zgony oraz przeszczepy - zestawienie danych dla zbieżnych okresów obserwacji 8-24 tyg oraz 12-36 m-cy; EPO+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL vs TRE+BSC.....	105
Tabela 67. 6MWT oraz parametry hemodynamiczne; zestawienie danych dla zbieżnych okresów obserwacji 12-24 tyg oraz 12-36 m-cy; EPO+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL vs TRE+BSC vs TRE+SIL .....	106
Tabela 68. Bezpieczeństwo; zestawienie danych dla zbieżnych okresów obserwacji; EPO+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL vs TRE+BSC .....	108
Tabela 69. Częstość występowania działań związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Veletri® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [1] .....	112

Tabela 70. Zdarzenia niepożądane, które odnotowano u co najmniej 1% pacjentów podczas terapii dawką początkową epoprostenolu lub podczas zwiększania dawki leku .....	116
Tabela 71. Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych z IPAH lub HPAH otrzymujących EPO w porównaniu do BSC .....	117
Tabela 72. Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych z SSD-PAH otrzymujących EPO w porównaniu do BSC .....	118
Tabela 73. Częstość występowania zakażeń krwi na podstawie badania <i>Barst 2007</i> .....	120
Tabela 74. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla ocenianej interwencji.....	136
Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> dla ocenianej interwencji i komparatorów .....	138
Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> dla ocenianej interwencji i komparatorów .....	143
Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> dla ocenianej interwencji i komparatorów .....	147
Tabela 78. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrials.gov</i> dla ocenianej interwencji.....	153
Tabela 79. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrialsregister.eu</i> dla ocenianej interwencji.....	153
Tabela 80. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>EPITOME-1</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	157
Tabela 81. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>PACES-1</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	157
Tabela 82. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>Simonneau 2002</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	158
Tabela 83. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE .....	158
Tabela 84. Ocena badania <i>Sitbon 2014</i> w skali NICE .....	159
Tabela 85. Ocena badania <i>Ogawa 2014</i> w skali NICE.....	159
Tabela 86. Ocena badania <i>PACES-2</i> w skali NICE.....	159
Tabela 87. Ocena badania <i>Barst 2006</i> w skali NICE.....	160
Tabela 88. Skala <i>Newcastle-Ottawa Scale (NOS)</i> dla badań kohortowych .....	160
Tabela 89. Ocena wiarygodności badań <i>Bergot 2014, Oudiz 2004</i> w skali NOS .....	161
Tabela 90. Opis skali <i>Jadad</i> .....	162
Tabela 91. Ocena badań zgodnie z kryteriami skali <i>Jadad</i> .....	162

## **16. SPIS WYKRESÓW**

<b>Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji (EPO+PDE-Si+ERA)</b> .....	<b>154</b>
<b>Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla komparatora (EPO+SIL).....</b>	<b>155</b>
<b>Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla komparatora (TRE+SIL).....</b>	<b>156</b>