

Riocyguat (Adempas[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH)

Analiza kliniczna

Warszawa, 2017

Autorzy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez MSD, Poland

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	8
Streszczenie	10
1 Cel opracowania	13
2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla interwencji	15
2.1 Metodyka	15
2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	15
2.1.2 Selekcja informacji	15
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	17
2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania	19
2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych	19
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych	19
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji	20
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji – analiza skuteczności	20
2.2.2 Wyniki wyszukiwania i selekcji – analiza bezpieczeństwa	21
2.2.3 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych	24
2.2.4 Ocena wiarygodności badań	28
2.2.5 Wyniki z opracowań wtórnych	28
2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych	40
3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji	41
3.1 Metodyka	41
3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	41
3.1.2 Selekcja informacji	42
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	42
3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania	44
3.1.5 Ocena jakości informacji	44
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych	45
3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji	45
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań – analiza skuteczności	45
3.2.2 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań – analiza bezpieczeństwa	46
3.2.3 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych	48
3.2.4 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji	50
3.2.5 Ocena jakości danych	52
3.2.6 Ocena wiarygodności badań	53
4 Przegląd systematyczny dla komparatora	54
4.1 Metodyka	54

4.1.1	Źródła danych i strategia wyszukiwania	54
4.1.2	Selekcja informacji	55
4.1.3	Kryteria włączenia do opracowania	55
4.1.4	Kryteria wykluczenia z opracowania	57
4.1.5	Ocena jakości informacji	58
4.1.6	Strategia ekstrakcji danych	58
4.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów	59
4.2.1	Wyniki wyszukiwania i selekcji dla komparatora bezpośredniego	59
4.2.2	Wyniki wyszukiwania i selekcji dla komparatorów pomocniczych	60
4.2.3	Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów	61
4.2.4	Ocena jakości danych	63
4.2.5	Ocena wiarygodności badań	63
5	Analiza heterogeniczności badań	65
5.1	Heterogeniczność kliniczna	66
5.2	Heterogeniczność metodyczna	67
5.3	Podsumowanie	67
6	Strategia analizy badań	68
7	Analiza skuteczności eksperymentalnej	71
7.1	Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD)	71
7.1.1	Riocyguat vs placebo	71
7.1.2	Riocyguat w monoterapii vs placebo	71
7.1.3	Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem vs bosentan	72
7.1.4	Macytentan vs placebo	72
7.1.5	Macytentan w skojarzeniu z sildenafilem vs sildenafil	73
7.1.6	Porównanie pośrednie	73
7.2	Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR)	75
7.2.1	Riocyguat vs placebo	75
7.2.2	Riocyguat w monoterapii vs placebo	75
7.2.3	Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem vs bosentan	76
7.2.4	Macytentan vs placebo	76
7.3	Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP)	77
7.3.1	Riocyguat vs placebo	77
7.3.2	Riocyguat w monoterapii vs placebo	77
7.3.3	Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem vs bosentan	78
7.4	Zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga	79
7.4.1	Riocyguat vs placebo	79
7.4.2	Riocyguat w monoterapii vs placebo	79

7.4.3	Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem vs bosentan.....	80
7.5	Zmiana jakości życia (pomiar EQ-5D)	80
7.5.1	Riocyguat vs placebo	80
7.5.2	Riocyguat w monoterapii vs placebo	81
7.5.3	Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem vs bosentan.....	81
7.6	Zmiana jakości życia (pomiar LPH).....	82
7.6.1	Riocyguat vs placebo	82
7.6.2	Riocyguat w monoterapii vs placebo	82
7.6.3	Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem vs bosentan.....	83
7.7	Zmiana klasy czynnościowej WHO na niższą.....	83
7.7.1	Riocyguat vs placebo	83
7.7.2	Macytentan vs placebo.....	84
7.8	Pogorszenie kliniczne	85
7.8.1	Riocyguat vs placebo	85
7.8.2	Macytentan vs placebo.....	88
8	Analiza skuteczności praktycznej	90
9	Analiza bezpieczeństwa.....	91
9.1	Dowolne zdarzenie niepożądane.....	91
9.1.1	Riocyguat vs placebo	91
9.1.2	Macytentan vs placebo.....	91
9.2	Zgon z dowolnej przyczyny	92
9.2.1	Riocyguat vs placebo	92
9.2.2	Macytentan vs placebo.....	92
9.3	Hospitalizacja związana z PAH.....	93
9.3.1	Riocyguat vs placebo	93
9.3.2	Macytentan vs placebo.....	93
9.4	Ból głowy.....	94
9.4.1	Riocyguat vs placebo	94
9.4.2	Macytentan vs placebo.....	94
9.5	Niestrawność	95
9.5.1	Riocyguat vs placebo	95
9.6	Obrzęki obwodowe	95
9.6.1	Riocyguat vs placebo	95
9.6.2	Macytentan vs placebo.....	96
9.7	Nudności	96
9.7.1	Riocyguat vs placebo	96
9.8	Zawroty głowy.....	97
9.8.1	Riocyguat vs placebo	97

9.8.2	Macytentan vs placebo.....	97
9.9	Biegunka	98
9.9.1	Riocyguat vs placebo	98
9.10	Wymioty.....	98
9.10.1	Riocyguat vs placebo.....	98
9.11	Zapalenie górnych dróg oddechowych	99
9.11.1	Riocyguat vs placebo.....	99
9.11.2	Macytentan vs placebo.....	99
9.12	Niedociśnienie.....	100
9.12.1	Riocyguat vs placebo.....	100
9.13	Niedokrwistość	100
9.13.1	Riocyguat vs placebo.....	100
9.13.2	Macytentan vs placebo.....	101
9.14	Kołatanie serca	101
9.14.1	Riocyguat vs placebo.....	101
9.15	Ból w klatce piersiowej.....	102
9.15.1	Riocyguat vs placebo.....	102
9.16	Duszność	102
9.16.1	Riocyguat vs placebo.....	102
9.16.2	Macytentan vs placebo.....	103
9.17	Refluks żołądkowo-przetykowy.....	103
9.17.1	Riocyguat vs placebo.....	103
9.18	Kaszel	104
9.18.1	Riocyguat vs placebo.....	104
9.18.2	Macytentan vs placebo.....	104
9.19	Omdlenie.....	105
9.19.1	Riocyguat vs placebo.....	105
9.20	Pozostałe zdarzenia	105
9.20.1	Riocyguat vs placebo.....	105
9.21	Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych	107
10	Ograniczenia.....	110
11	Dyskusja	112
11.1	Dostępne dane i wykorzystane metody	112
11.2	Wyniki	114
11.2.1	Analiza skuteczności eksperymentalnej	114
11.2.2	Analiza skuteczności praktycznej	116
11.2.3	Analiza bezpieczeństwa	116
12	Wnioski.....	119
13	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	120

13.1	Przegląd systematyczny dla interwencji	120
13.2	Przegląd systematyczny dla komparatorów.....	121
13.2.1	Przegląd systematyczny dla komparatora bezpośredniego	121
13.2.2	Przegląd systematyczny dla komparatorów pomocniczych	122
14	Aneks 2. Prace włączone do opracowania	125
14.1	Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	125
14.2	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji	127
14.3	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatora bezpośredniego	133
14.4	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów pomocniczych	137
15	Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....	138
15.1	Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	138
15.2	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji	146
15.3	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatora bezpośredniego	154
15.4	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów pomocniczych	155
16	Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych	158
17	Aneks 5. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa.....	159
18	Aneks 6. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR	161
19	Aneks 7. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania	164
20	Aneks 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane	166
21	Aneks 9. Ocena jakości serii przypadków wg skali NICE.....	168
22	Aneks 10. Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji.....	169
22.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów	169
22.2	Charakterystyka początkowa pacjentów	171
22.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji	176
22.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania.....	179
22.5	Opis punktów końcowych	181
22.6	Randomizacja i zaślepienie badań.....	183
22.7	Hipoteza zerowa i typ analizy.....	183
22.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	184
23	Aneks 11. Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów	186
23.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów	186
23.2	Charakterystyka początkowa pacjentów	187
23.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji.....	191
23.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania.....	191
23.5	Opis punktów końcowych	193
23.6	Randomizacja i zaślepienie badań.....	194
23.7	Hipoteza zerowa i typ analizy.....	194

23.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi	197
Spis rysunków.....	198
Spis tabel	199
Bibliografia	204

Wykaz skrótów i akronimów

6MW	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6-minute walk</i>)
6MWD	dystans w teście 6-minutowego marszu (ang. <i>6-minute walk distance</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APAH	powiązane tętnicze nadciśnienia płucne (ang. <i>associated pulmonary arterial hypertension</i>)
b.d.	brak danych
BID	dwa razy dziennie (ang. <i>twice daily</i>)
BNP	propeptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>brain natriuretic peptide</i>)
BOS	bosentan
CCW	pogorszenie stanu klinicznego (ang. <i>combined clinical worsening</i>)
CHD	wrodzona wada serca (ang. <i>congenital heart disease</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CTD	choroba układowa tkanki łącznej (ang. <i>connective tissue disease</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D (ang. <i>EuroQol 5D</i>)
ERA	antagonisty receptora endoteliny (ang. <i>endothelin receptor antagonists</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration)
FPAH	rodzinne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>familial pulmonary arterial hypertension</i>)
HPAH	dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>heritable pulmonary arterial hypertension</i>)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
<i>i.v.</i>	dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
<i>inh.</i>	inhalacje (ang. <i>inhaled</i>)
ITT	populacja pacjentów, u których przeprowadzono randomizację (ang. <i>intention to treat</i>)
IPAH	idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>idiopathic pulmonary arterial hypertension</i>)
LPHQ	kwestionariusz LPH specyficzny dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym (ang. <i>Living with Pulmonary Hypertension Questionnaire</i>)
MAC	macytentan
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
mITT	zmodyfikowana populacja ITT (ang. <i>modified intention to treat population</i>)
mPAP	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>mean pulmonary artery pressure</i>)
n	liczba zdarzeń
N	liczba badanych
n.d.	nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNT	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NNH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. <i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i>)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p.o.	doustnie (ang. <i>oral</i>)
p.p.	punkty procentowe
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i>)
PAH-CTD	tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej (ang. <i>pulmonary arterial hypertension related to connective-tissue disease</i>)
PAP	ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>pulmonary artery pressure</i>)
PCWP	ciśnienie zaklinowania (ang. <i>pulmonary-capillary wedge pressure</i>)
PDE-5	fosfodiesterazy typu 5 (ang. <i>phosphodiesterase type 5</i>)
PDE-5i	inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (ang. <i>phosphodiesterase inhibitors</i>)
Plc	placebo
PH	nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary hypertension</i>)
PP	populacja pacjentów wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (ang. <i>per protocol</i>)
PVR	naczyniowy opór płucny (ang. <i>pulmonary vascular resistance</i>)
RAPm	średnie ciśnienie w prawym przedsionku (ang. <i>mean right atrial pressure</i>)
DBP	rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RIO	riocyguat
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RV	prawa komora (ang. <i>right ventricle</i>)
s.c.	podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i>)
SBP	ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SIL	sildenafil
SMD	standaryzowana średnia różnic (ang. <i>standard mean difference</i>)
śr.	średnia
TID	trzy razy dziennie (ang. <i>three times a day</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WHO-FC	klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. <i>World Health Organization Functional Class</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)

Streszczenie

Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania riocyguatu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej (klasa czynnościowa II-III wg WHO) po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu w programie lekowym leczenia TNP.

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE oraz Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov>, <http://clinicaltrialsregister.eu>). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration oraz skali NICE. Przeprowadzono analizę heterogeniczności włączonych badań. Zgodnie z wynikami Analizy Problemu Decyzyjnego, analizę przeprowadzono dla porównania riocyguatu (stosowanego w monoterapii oraz w skojarzeniu z bosentanem) z terapią skojarzoną macytentanem i sildenafilem.

Wyniki – dostępne dane

Zidentyfikowano dziewięć opracowań wtórnych, z których sześć włączono do analizy skuteczności a osiem – do analizy bezpieczeństwa, oraz cztery raporty HTA włączone do analizy bezpieczeństwa, w tym dwa również do analizy skuteczności. We wszystkich włączonych opracowaniach wtórnych przedstawiono wyłącznie wyniki dla porównania riocyguatu (w monoterapii lub w terapii skojarzonej) z placebo, co uniemożliwia porównanie z wybranym komparatorem. Odnalezione raporty HTA nie dostarczają w tym zakresie żadnych informacji, lecz przedstawiają wyniki porównań z innymi terapiami. We wszystkich tych porównaniach (do macytentanu, epoprostenolu, treprostynilu, bosentanu, ambrisentanu, sildenafilu oraz tadalafilu) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności leku.

W przeglądzie systematycznym badań pierwotnych dla riocyguatu zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (PATENT-1) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa, jedno badanie opisowe (Sulica 2015) dotyczące skuteczności praktycznej oraz dwa badania jedno-ramienne (PATENT-2, RESPITE) dotyczące bezpieczeństwa. Ze względu na konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w porównaniu z komparatorem, przeprowadzono dwa odrębne przeglądy dla komparatora bezpośredniego (terapia skojarzona macytentanem i sildenafilem) oraz dla komparatorów pomocniczych (placebo oraz sildenafil lub bosentan). Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (SERAPHIN) dla komparatora bezpośredniego oraz dwa randomizowane badania kliniczne (SERAPH, SUPER) dla komparatorów pomocniczych. Konieczność uwzględnienia komparatorów pomocniczych wynika z braku możliwości prostego porównania pośredniego ramion przez placebo, ze względu na inną terapię podstawową w odpowiednich grupach, w badaniach PATENT-1 i SERAPHIN (ERA lub PDE-5i).

Wyniki – analiza skuteczności

Wyniki badań dla interwencji i komparatora (PATENT-1 i SERAPHIN) zestawiono głównie jakościowo; na podstawie analizy heterogeniczności badań uznano za wskazane przeprowadzenie porównania pośredniego dla jednego punktu końcowego: dystansu w teście sześciominutowego marszu (6MWD). Różnicę średnich porównania pośredniego riocyguatu w monoterapii vs macytentan w skojarzeniu z sildenafilem oszacowano na MD=-27,30 m, 95% CI=(-282,75;-145,25). Różnicę średnich porównania pośredniego riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem vs macytentan w skojarzeniu z sildenafilem oszacowano na MD=-57,30 m, 95% CI=(-120,46; 5,86). Wyniki porównania pośredniego nie wskazują

na statystycznie istotne różnice między riociguatem w monoterapii lub w terapii skojarzonej z bosentanem a skojarzeniem sildenafilu z macytentanem. Wyniki porównania pośredniego należy interpretować ze zwiększoną ostrożnością ze względu na dużą heterogeniczność badań włączonych do opracowania.

Ponadto, wyniki niniejszej analizy skuteczności wskazują, że oceniana interwencja jest bardziej skuteczna niż placebo lub bosentan, przede wszystkim w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – 6MWD:

- riociguat vs placebo: MD=36,00, 95% CI=(18,93; 53,07), p<0,0001.

W analizie skuteczności praktycznej wykazano, że pacjenci leczeni riociguatem doświadczają korzyści klinicznych, w tym złagodzenia objawów, poprawy parametrów hemodynamicznych, zwiększenia wyniku 6MWD oraz poprawy lub stabilizacji klasy czynnościowej wg Światowej Organizacji Zdrowia.

Wyniki – analiza bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa na podstawie badań RCT możliwe było wnioskowanie w oparciu o wyniki łączne (dla monoterapii i terapii skojarzonej), zarówno dla interwencji, jak i komparatora. Analiza dla riociguatu wykazała brak istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia głównych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa: dowolnego zdarzenia niepożądanego, zgonu z dowolnej przyczyny lub hospitalizacji związanej z TNP. Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie wykazała w większości przypadków istotnej statystycznie różnicy; wyjątek stanowi analiza dla niestrawności, niedociśnienia i niedokrwistości – istotnie statystycznie wyższa częstość w grupie riociguatu (w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej); kaszlu – istotnie statystycznie niższa częstość zdarzeń w grupie riociguatu w zakresie miary względnej, oraz dyskomfortu w klatce piersiowej – istotnie statystycznie niższa częstość zdarzeń w grupie riociguatu (zarówno dla miary względnej, jak i bezwzględnej). Wyniki dla macytentanu kształtują się podobnie: w przypadku większości punktów końcowych brak jest istotnych statystycznie różnic między macytentanem a placebo, zaś istotnie statystycznie wyższa jest częstość występowania niedokrwistości w grupie macytentanu.

Podsumowanie i wnioski

Podsumowując, wyniki analizy skuteczności przeprowadzonej na podstawie zidentyfikowanych badań pierwotnych wskazują, że

- riociguat w monoterapii jest bardziej skuteczny od placebo, natomiast riociguat w terapii skojarzonej jest bardziej skuteczny niż terapia podstawowa bosentanem; włączenie zatem riociguatu u pacjentów nieleczonych, jak i dołączenie do już leczonych pacjentów bosentanem generuje korzyść;
- brak jest podstaw do stwierdzenia klinicznych różnic między riociguatem w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z bosentanem a komparatorem właściwym w warunkach polskich tj. terapii skojarzonej macytentanem i sildenafilem;
- nie odnotowano istotnych różnic między riociguatem a placebo (u pacjentów stosujących dodatkowo terapię bosentanem lub nie) w zakresie analizy bezpieczeństwa – przy czym istotne statystycznie różnice w przypadku niedokrwistości również pojawiają się w badaniu dla macytentanu (należy się również spodziewać, że podobne byłyby wyniki dla niedociśnienia, jeżeli byłyby uwzględnione).

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano przewagę riociguatu nad placebo, co ważne – również osobno dla monoterapii riociguatem i riociguatu w terapii skojarzonej. Dodatkowo wykazano brak znaczących różnic w bezpieczeństwie pomiędzy riociguatem a placebo.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanych opcji terapeutycznych wydaje się klinicznie wskazane, ponieważ według wstępnych dowodów są one równie skuteczne, jak te już dostępne w programie. Należy również zaznaczyć, że rozszerzy to wachlarz dostępnych terapii, co wydaje się szczególnie istotne we wnioskowanym wskazaniu, gdzie bardzo często dochodzi do konieczności zmiany leczenia.

Z uwagi na brak istotnych różnic klinicznych, decyzja o finansowaniu powinna być uzależniona od wyników analizy ekonomicznej, która zostanie przeprowadzona w oparciu o analizę minimalizacji kosztów.

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania riocyguatu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej (klasa czynnościowa II-III wg WHO). Wniosek dotyczy terapii pacjentów:

- po nieskutecznym lub źle tolerowanym leczeniu sildenafilem lub tadalafilami zastosowanym jako pierwszy rzut terapii – w przypadku monoterapii riocyguatem;
- po nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniu jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP – w przypadku terapii skojarzonej riocyguatem.

Riocyguat mógł być stosowany zatem jedynie w II linii terapii.

Schemat PICOS, opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Riocyguat 2017] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej, przedstawiono poniżej (por. Tab. 1)

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH, ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i>), spełniający poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none">• po nieskutecznym lub źle tolerowanym leczeniu sildenafilem lub tadalafilami zastosowanym jako pierwszy rzut terapii – w przypadku monoterapii riocyguatem• po nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniu jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP – w przypadku terapii skojarzonej riocyguatem• w II-III klasie czynnościowej wg WHO• z TNP o etiologii:<ul style="list-style-type: none">○ idiopatycznego TNP,○ dziedzicznego TNP lub○ TNP związanego z chorobą tkanki łącznej
Interwencja (I)	riocyguat (Adempas [®]) oraz riocyguat (Adempas [®]) w skojarzeniu z bosentanem
Komparator (C)	sildenafil w skojarzeniu z macytentanem

Kryterium	Charakterystyka
Efekty zdrowotne (O)	<p>skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wydolności wysiłkowej w teście 6-minutowego marszu (6-MWD, ang. <i>6-minute walk distance</i>), zmiana klasy czynnościowej wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO-FC, ang. <i>World Health Organisation Functional Class</i>), ocena duszności w skali Borga, zmiana w skurczowym (SBP, ang. <i>systolic blood pressure</i>) i rozkurczowym ciśnieniu krwi (DBP, ang. <i>diastolic blood pressure</i>), zmiana jakości życia, zmiana oporu naczyniowego płuc (PVR, ang. <i>pulmonary vascular resistance</i>), zmiana poziomu N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, ang. <i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i>) <p>pogorszenie kliniczne.</p> <p>bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenie niepożądane, poważne zdarzenie niepożądane, zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, zgon z dowolnej przyczyny, przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego
Typ badań (S)	<p>analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją/badania obserwacyjne,</p> <p>analiza bezpieczeństwa – randomizowane badania kliniczne, badania jedno-ramienne oraz badania obserwacyjne i rejestry</p>

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; PVR – naczyniowy opór płucny; DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe; SBP – ciśnienie tętnicze skurczowe; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla interwencji

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych (oraz dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa) dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdz. 13.1. Osobne dla każdej bazy strategie zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych (HTA) przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Zorginstituut Nederland,
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

2.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykorzystano przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia zgodne ze zdefiniowanym

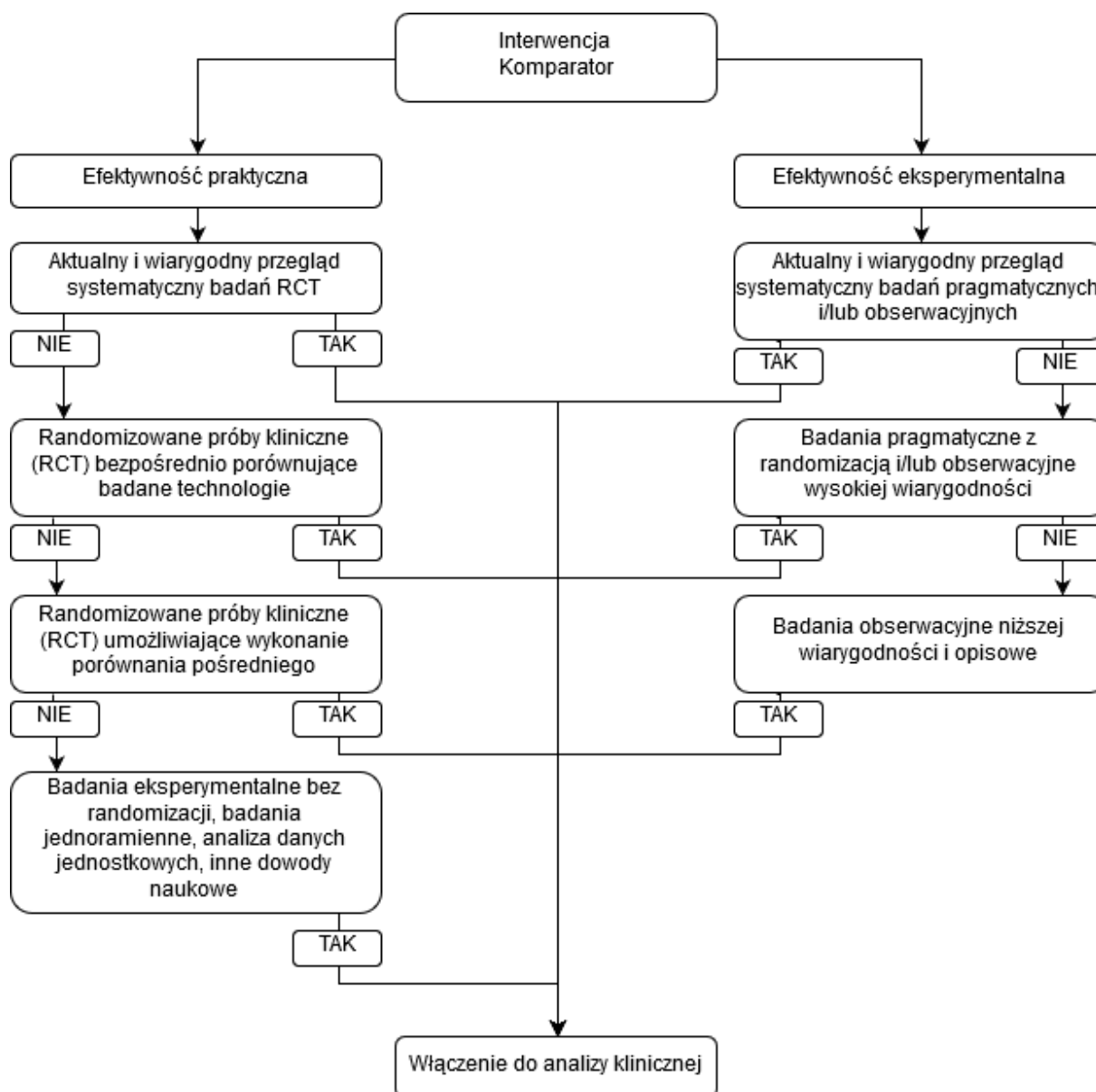
schematem PICOS (por. 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie trzech badaczy (I.L., J.O., B.W.). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Analizę bezpieczeństwa wykonano w oparciu o badania przeprowadzone w rozszerzonej populacji pacjentów z TNP, uznając, że etiologia, klasa WHO-FC oraz linia leczenia nie wpływa na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, a wykorzystanie potencjalnie większej ilości danych zwiększy wiarygodność wyników.

Przeszukiwanie ograniczono do prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnie przeszukanie baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 6 lutego 2017 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.



Źródło: Wytyczne AOTMiT 2016

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

2.1.3.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej i praktycznej

Do analizy skuteczności (zarówno eksperymentalnej, jak i praktycznej) dla interwencji włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:

- z co najmniej dwoma autorami (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
- w których wyszukiwanie przeprowadzono w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- publikacja dotyczyła riocyguatu w monoterapii lub w terapii skojarzonej z lekami z grupy ERA (jako przeważającą grupą leków w przypadku leczenia skojarzonego także z innymi grupami);
- populacja – dorośli pacjenci z TNP o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej (lub populacja, w której u > 60% pacjentów zdiagnozowano TNP o jednej z powyższych etiologii);
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych dot. skuteczności:
 - zmiana wydolności wysiłkowej (dystans w teście 6MW),
 - zmiana klasy czynnościowej wg WHO,
 - ocena duszności w skali Borga,
 - zmiana w skurczowym lub rozkurczowym ciśnieniu krwi,
 - jakość życia,
 - zmiana oporu naczyniowego płuc,
 - zmiana poziomu NT-proBNP,
 - pogorszenie kliniczne,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

Przyjęto, że skuteczność terapii nie różni się w poszczególnych liniach leczenia, toteż tego elementu nie uwzględniono w kryteriach włączenia i wykluczenia.

2.1.3.2 Analiza bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa dla interwencji włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
 - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
 - wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- publikacja dotyczyła riocyguatu w monoterapii lub w terapii skojarzonej z lekami z grupy ERA (jako przeważającą grupą leków w przypadku leczenia skojarzonego także z innymi grupami);
- populacja – dorośli pacjenci z TNP (nie zawężano populacji zgodnie z argumentacją przedstawioną powyżej);
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych dot. bezpieczeństwa:
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,
 - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Kryteria wykluczenia były jednakowe dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- listy do redakcji;
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR.

Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków (I.L., B.W.) według formularza zamieszczonego w aneksie (por. rozdz. 18). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 2.2.4.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania (B.W.). Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza (I.L.). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
 - cel pracy,
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:

- populację,
- interwencję,
- rodzaj badań,
- oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie, oraz
 - rodzaj włączonych badań,
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
 - skuteczności eksperymentalnej,
 - skuteczności praktycznej lub
 - bezpieczeństwa,
- wnioski autorów opracowania.

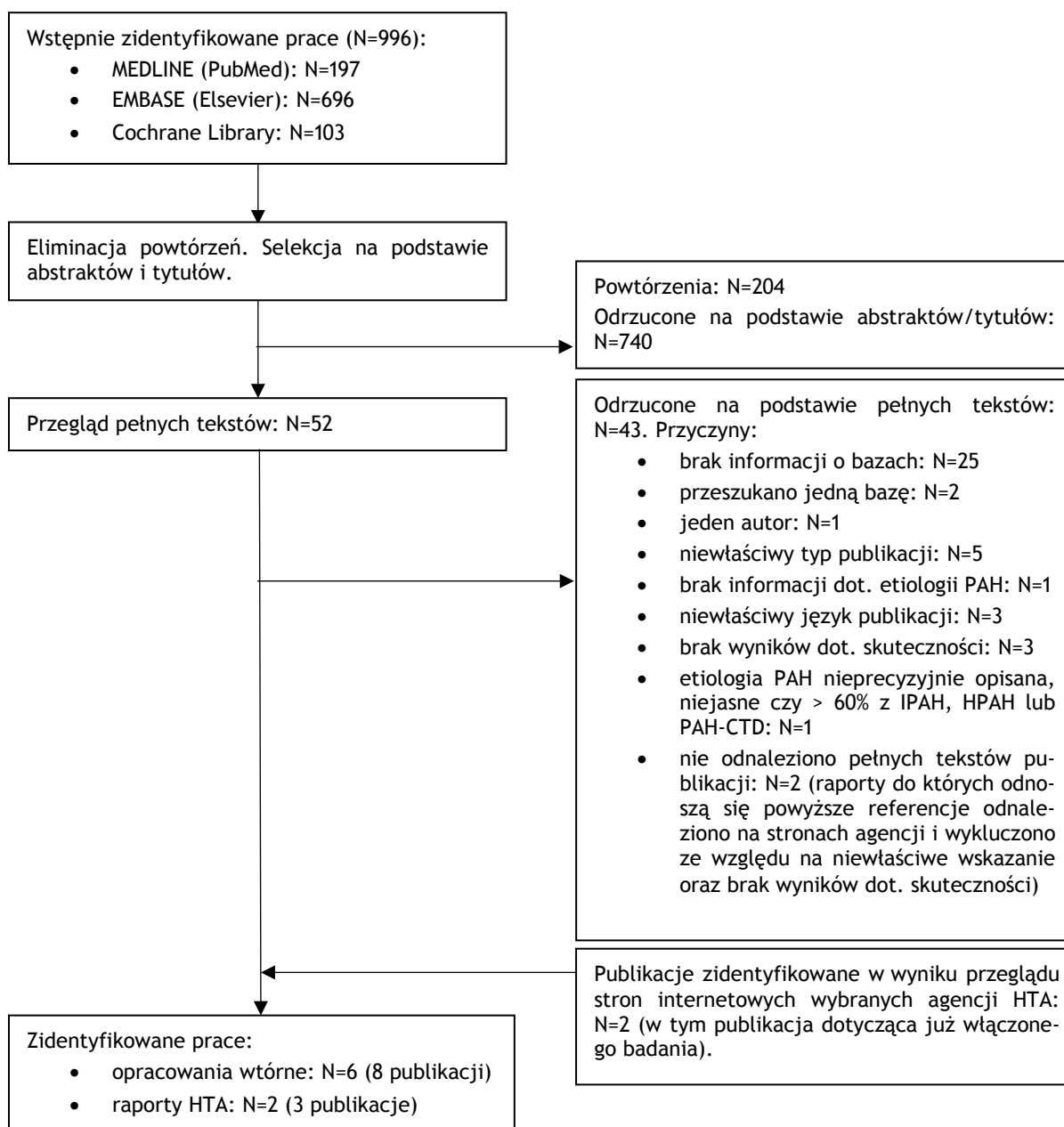
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji – analiza skuteczności

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. skuteczności dla riocyguatu oceniono wstępnie 996 abstraktów. Po wykluczeniu 204 powtórzeń oraz selekcji pod kątem abstraktów i tytułów, zidentyfikowano 52 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 43 zostały wykluczone z analizy skuteczności. W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo jeden raport HTA dot. riocyguatu w leczeniu PAH u dorosłych, spełniający kryteria włączenia.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. skuteczności włączono ostatecznie sześć przeglądów systematycznych (osiem publikacji) oraz dwa raporty HTA (trzy publikacje). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Wszystkie włączone do przeglądu opracowania dotyczyły skuteczności eksperymentalnej. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.1 i 15.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 2). Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych i raportów HTA, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla riocyguatu – opracowania wtórne, analiza skuteczności (diagram QUOROM).



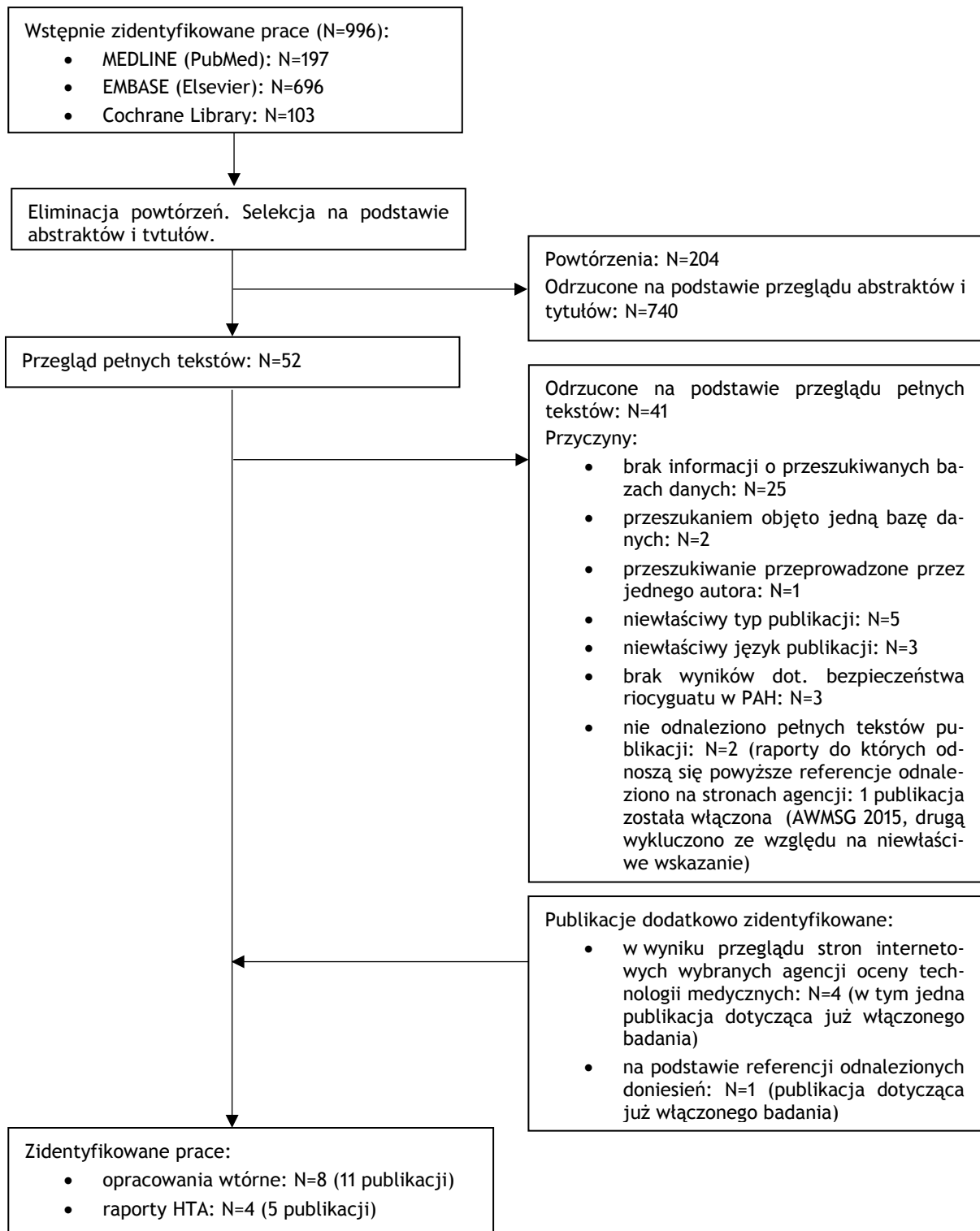
2.2.2 Wyniki wyszukiwania i selekcji – analiza bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. bezpieczeństwa dla riocyguatu oceniono wstępnie 996 abstraktów. Po wykluczeniu 204 powtórzeń oraz selekcji na podstawie abstraktów i tytułów, zidentyfikowano 52 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 41 zostało wykluczonych z analizy bezpieczeństwa. W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo cztery raporty HTA spełniające kryteria

włączenia. Jedną publikację włączono na podstawie referencji odnalezionego opracowania.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. bezpieczeństwa włączono ostatecznie osiem przeglądów systematycznych (11 publikacji) oraz cztery raporty HTA (pięć publikacji). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.1 i 15.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 3). Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych i raportów HTA, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla rycyguatu - opracowania wtórne, analiza bezpieczeństwa (diagram QUOROM).



2.2.3 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono łącznie dziewięć przeglądów systematycznych (opisanych w 12 publikacjach), spośród których sześć przeglądów włączono do analizy skuteczności a osiem do analizy bezpieczeństwa. W większości badań (poza opracowaniami Rival 2014 i Shanmugam 2015) przeprowadzono metaanalizy (rodzaj badania IA wg wytycznych AOTMiT 2016). W badaniu Jain 2017 przeprowadzono dodatkowo metaanalizę sieciową, lecz jej wyniki nie zostały przedstawione (w wynikach dot. riocyguatu uwzględniano również badanie, w którym riocyguat podawany był w skojarzeniu z sildenafilem). Najbardziej aktualnym przeglądem systematycznym jest opracowanie Liu 2016 (data odcięcia: październik 2016 r.). Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
badania włączone do przeglądu systematycznego dot. skuteczności i bezpieczeństwa								
Fox 2016	24.12.2015, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, clinicaltrials.gov	IA	metaanaliza badań dotyczących leków rozszerzających naczynia płucne	pacjenci z PAH (grupa 1)	terapia skojarzona (leki rozszerzające naczynia płucne) vs monoterapia; monoterapia vs placebo	RCT	zdarzenia kliniczne, 6MWD, wskaźnik sercowy	metaanaliza
Jain 2017	03.03.2016, MEDLINE, Cochrane Register, EMBASE, CINAH, clinicaltrials.gov	IA	zbadanie skuteczności i tolerancji porównawczej leków w PAH	dorośli pacjenci z objawowym nadciśnieniem płucnym (grupa 1)	wszystkie leki zatwierdzone przez FDA w leczeniu PAH vs inna substancja czynna/placebo/terapia konwencjonalna	RCT faza II lub III	zgon (pogorszenie kliniczne, hospitalizacja, śmiertelność, poprawa klasy czynnościowej lub 6MWD)	metaanaliza sieciowa
Lajoie 2016	31.05.2015, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library	IA	ocena skuteczności terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią w ograniczaniu pogorszenia stanu klinicznego pacjentów z PAH	dorośli pacjenci z PAH	specyficzne terapie skojarzone w PAH (zarówno początkowej terapii łączonej, jak i sekwencyjnej terapii łączonej) w porównaniu do terapii głównej przeciw PAH	RCT	pogorszenie kliniczne, zgon (z dowolnej przyczyny, związany z PAH), hospitalizacja, przeszczep płuc, eskalacja leczenia, objawowa progresja, zmiana WHO-FC, przerwanie leczenia, czas trwania leczenia	metaanaliza
Liu 2016	10.2016, PubMed, EMBASE, Cochrane Library, clinical-	IA	ocena skuteczności i bezpieczeństwa	pacjenci z PAH	monoterapia vs placebo/terapia konwencjonal-	RCT	zgon, 6MWD, NY-HA/WHO-FC, mPAP, PVR, wskaźnik serco-	metaanaliza

Opracowanie	Data odcięcia, trials.gov	Klasyfikacja	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób po-
					na/terapia skojarzona		wy, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	
Zhang 2015	04.2014, MEDLINE, EMBASE, CENTRAL	IA	ocena wpływu leczenia doustnego na wyniki badań klinicznych, w szczególności zgonów z dowolnej przyczyny, u pacjentów z PAH	pacjenci z PAH (grupa 1)	terapia doustna vs placebo	RCT	pogorszenie stanu klinicznego (CCW), zgon z dowolnej przyczyny	metaanaliza
Zheng 2014	09.2013, Cochrane Library, EMBASE, PubMed	IA	ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doustnych terapii celowanych w PAH koncentrując się na ogólnej poprawie przeżycia	dorośli pacjenci z PAH	doustna terapia celowana przeciw PAH	RCT	zgon z dowolnej przyczyny, pogorszenie kliniczne, poprawa WHO-FC, 6MWD, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	metaanaliza
badania włączone do przeglądu systematycznego dot. skuteczności								
Rival 2014	09.2013, MEDLINE, EMBASE	IB	ocena wpływu terapii specy-	dorośli pacjenci z PAH	terapia specyficzna PAH	RCT	jakość życia uwarunkowana stanem zdro-	analiza jakościowa

Opraco-	Data odcięcia,	Klasyfika-	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób po-
			ficznych PAH na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia				wia	
badania włączone do przeglądu systematycznego dot. bezpieczeństwa								
Shanmugam 2015	PubMed, ScienceDirect, Springer Database, Cochrane Library, Google Scholar	IB	synteza dowodów naukowych na temat skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki i statusu rejestracyjnego riocyguatu	pacjenci z PAH lub CTEPH	terapia z zastosowaniem riocyguatu vs placebo	nie ograniczono rodzaju badań	6MWD, PVR, NT-proBNP, WHO-FC, czas do pogorszenia klinicznego, ocena duszności w skali Borga	analiza jakościowa
Wardle 2016	12.02.2016, Cochrane Airways Group Register of Trials, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, clinicaltrials.gov, WHO trials portal	IA	ocean skuteczności stymulatora sGC w PAH	pacjenci z PH	terapia z zastosowaniem sGC vs placebo	RCT	6MWD, zgon, poprawa WHO-FC, czas do pogorszenia klinicznego, mPAP, poważne zdarzenia niepożądane	metaanaliza

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCW – pogorszenie stanu klinicznego; CTEPH – zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; FDA – *Food and Drug Administration*; mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; NYHA – *New York Heart Association*; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; PH – nadciśnienie płucne; PVR – naczyniowy opór płucny; RCT – randomizowane badanie kontrolowane; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

* Klasyfikacja doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016].

2.2.4 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR [Shea 2009]. Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR umieszczono w aneksie (por. Tab. 112). Wśród włączonych opracowań znalazł się jeden przegląd systematyczny o niskiej jakości, sześć przeglądów o umiarkowanej jakości oraz dwa przeglądy o wysokiej jakości. Poniżej podsumowano wyniki uzyskane dla poszczególnych badań (por. Tab. 3).

Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.

Badanie	Ocena
Fox 2016	8
Jain 2017	8
Lajoie 2016	9
Liu 2016	7
Rival 2014	6
Shanmugam 2015	1
Wardle 2016	11
Zhang 2015	5
Zheng 2014	6

2.2.5 Wyniki z opracowań wtórnych

2.2.5.1 Przeglądy systematyczne

Poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

2.2.5.1.1 Fox 2016

Celem była metaanaliza badań dotyczących leków rozszerzających naczynia płucne. Do opracowania włączono 18 randomizowanych badań klinicznych, wśród których jedno dotyczyło riocyguatu w PAH. Ponieważ w opracowaniu przedstawiono wyniki dla populacji, w której pacjenci z IPAH, HPAH lub PAH-CTD stanowili > 60% (u 62% pacjentów w grupie riocyguatu zdiagnozowano IPAH, u 28% – PAH-CTD; w grupie placebo u 67% pacjentów zdiagnozowano IPAH, u 20% – PAH-CTD), poniżej zestawiono wyniki zarówno dla skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W grupie riocyguatu u 57% pacjentów – natomiast w grupie placebo u 66% – zdiagnozowano III lub IV klasę czynnościową wg WHO. W obu analizowanych grupach pacjenci przyjmowali dodatkowo leki z grupy ERA (44% całej populacji) lub prostanoidy (6% całej populacji).

W Tab. 4 i Tab. 5 przedstawiono wyniki porównania riocyguatu w terapii skojarzonej (z lekami z grupy ERA lub prostanoidami) z placebo (z lekami z grupy ERA lub prostanoidami).

Tab. 4. Wyniki z opracowania Fox 2016 – analiza skuteczności.

Punkt końcowy	Riocyguat + ERA/prostanoidy		Placebo + ERA/prostanoidy		Riocyguat vs placebo
	n/średnia (SD)	N	n/średnia (SD)	N	RR/MD (95% CI)
pogorszenie kliniczne*	1	131	4	60	RR=0,11 (0,01; 1,00)
zmiana 6MWD, m	27,0 (SD=58,0) [†]	131	-5,0 (SD=83,0) [†]	60	MD=32,00 (8,77; 55,23) [‡]

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; n – liczba zdarzeń, N – liczba badanych; RR – ryzyko względne; SD – odchylenie standardowe.

* pogorszenie kliniczne – złożony punkt końcowy (włączono poniższe punkty końcowe: zgon, hospitalizacja, przeszczep płuc, intensyfikacja terapii przeciw PAH, septostomia, obniżenie WHO-FC lub spadek 6MWD o min -15%).

[†] zmiana 6MWD jest ciągłym punktem końcowym, więc wynik przedstawiono w postaci średniej (SD)

[‡] wyniki dla porównania terapii skojarzonej i monoterapii przedstawiono w postaci różnicy średnich – MD (95% CI).

Tab. 5. Wyniki z opracowania Fox 2016 – analiza bezpieczeństwa.

Punkt końcowy	Riocyguat + ERA/prostanoidy		Placebo + ERA/prostanoidy		Riocyguat vs placebo
	n	N	n	N	RR (95% CI)
zgony	0	131	2	60	0,09 (0,00; 1,89)
zdarzenia niepożądane nie zakończone zgonem	1	131	2	60	0,23 (0,02; 2,48)

CI – przedział ufności; ERA – antagonisty receptora endoteliny; n – liczba zdarzeń, N – liczba badanych; RR – ryzyko względne.

2.2.5.1.2 Jain 2017

Celem było zbadanie skuteczności i tolerancji porównawczej leków w PAH. Do opracowania włączono 31 randomizowanych badań klinicznych dotyczących leków typu ERA, inhibitorów PDE-5i, prostanoidów, riocyguatu i seleksypagu, stosowanych w monoterapii lub terapii złożonej w leczeniu dorosłych pacjentów z PAH. Wśród włączonych badań dwa dotyczyły riocyguatu stosowanego w leczeniu PAH (jedno dotyczące terapii skojarzonej z ERA lub prostanoidami, a drugie – terapii skojarzonej z sildenafilem). Poniżej zestawiono jedynie wyniki, które raportowane były dla monoterapii riocyguatem lub terapii skojarzonej z ERA lub prostanoidami. Terapia skojarzona z sildenafilem nie jest objęta wnioskiem, a jej wyniki mogą zaburzać wnioski płynące ze stosowania wnioskowanej technologii.

Ponieważ w opracowaniu przedstawiono wyniki dla populacji o nie do końca jasnej etiologii (u 59% pacjentów w grupie riocyguatu zdiagnozowano IPA, u 41% – APAH; w grupie placebo – u 67% pacjentów zdiagnozowano IPA, u 33% – APAH, przy czym nie określono z czym związane było tętnicze nadciśnienie płucne w grupie APAH), poniżej zestawiono wyniki jedynie dla bezpieczeństwa terapii. W obu analizowanych grupach pacjenci przyjmowali dodatkowo leki z grupy ERA (44% całej populacji) lub prostanoidy (6% całej populacji). W grupie riocyguatu u 98% pacjentów – natomiast w grupie placebo u 94% – zdiagnozowa-

no II lub III klasę czynnościową wg WHO. W obu analizowanych grupach pacjenci przyjmowali dodatkowo leki z grupy ERA (43-44% całej populacji) lub prostanoidy (5-7%).

W Tab. 6 przedstawiono wyniki uzyskane przez autorów opracowania Fox 2016 dla porównania riocyguatu w terapii skojarzonej (z lekami z grupy ERA lub prostanoidami) z placebo (z lekami z grupy ERA lub prostanoidami).

Tab. 6. Wyniki z opracowania Jain 2017 – analiza bezpieczeństwa.

Punkt końcowy	Riocyguat + ERA/prostanoidy		Placebo + ERA/prostanoidy		Riocyguat vs placebo
	n	N	n	N	RR (95% CI)
hospitalizacja związana z PAH	1	254	4	126	0,12 (0,01; 1,10)
zgon z dowolnej przyczyny	2	254	3	126	0,33 (0,06; 1,95)
zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	8	254	9	126	0,44 (0,17; 1,12)

CI – przedział ufności; ERA – antagonisty receptora endoteliny; n – liczba zdarzeń, N – liczba badanych; RR – ryzyko względne.

2.2.5.1.3 Lajoie 2016

Celem przeglądu systematycznego Lajoie 2016 była ocena skuteczności terapii skojarzonej z riocyguatem w porównaniu z monoterapią ERA/prostanoidami w ograniczeniu ryzyka pogorszenia klinicznego u pacjentów z PAH. Do opracowania włączono 17 randomizowanych badań klinicznych, z których jedno dotyczyło stosowania riocyguatu. W opracowaniu wyniki dla riocyguatu przedstawiono dla populacji pacjentów, w której u przynajmniej 60% osób zdiagnozowano IPA, HPAH lub PAH-CTD (u 60% pacjentów zdiagnozowano IPA, u 26% – zdiagnozowano PAH-CTD). Wyniki przedstawiono dla populacji, w której u ok 97% pacjentów zdiagnozowano II lub III klasę czynnościową wg WHO.

W tabelach poniżej (Tab. 7 i Tab. 8) przedstawiono dla porównania terapii riocyguatem w skojarzeniu (z ERA lub prostanoidami) oraz grupy przyjmującej placebo oraz leki typu ERA lub prostanoidy. W całkowitej populacji, 87% pacjentów przyjmowało leki z grupy ERA, 13% pacjentów – prostanoidy.

Wyniki analizy uzyskane przez autorów opracowania Lajoie 2016 dla porównania terapii skojarzonej z ERA lub prostanoidami i monoterapii lekami typu ERA lub prostanoidami wskazują na istotnie statystycznie:

- niższą częstość pogorszenia klinicznego dla terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią: RR=0,11; 95% CI=(0,01; 1,00);
- częstszą poprawę wyniku w teście 6-minutowego marszu dla terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią: RR=32,00; 95% CI=(11,59; 52,41).

Tab. 7. Wyniki z opracowania Lajoie 2016 – skuteczność.

Punkt końcowy	Riocyguat + ERA/prostanoidy		Placebo + ERA/prostanoidy		Riocyguat vs placebo
	n	N	n	N	RR/MD (95% CI)

Punkt końcowy	Riocyguat + ERA/prostanoidy		Placebo + ERA/prostanoidy		Riocyguat vs placebo
	n	N	n	N	RR/MD (95% CI)
pogorszenie kliniczne*	1	131	4	60	RR=0,11 (0,01; 1,00)
6MWD	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	MD=32,00 (11,59; 52,41)

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; ERA – antagonisty receptora endoteliny; MD – różnica średnich; n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; RR – ryzyko względne.

* pogorszenie kliniczne było złożonym punktem końcowym (wg. definicji: hospitalizacja związana z PAH, przeszczep, septostomia przedsionkowa, rozpoczęcie pozajelitowej terapii prostaglandynami, rozpoczęcie nowej terapii przeciw PAH lub modyfikacja dotychczasowej terapii prostaglandynami z powodu pogorszenia PAH, przedłużający spadek wydolności fizycznej w teście 6MWD > 15% wartości podstawowej lub > 30% wartości określonej podczas ostatniego badania, przedłużające pogorszenie WHO-FC z powodu PAH).

Tab. 8. Wyniki z opracowania Lajoie 2016 – bezpieczeństwo.

Punkt końcowy	Riocyguat + ERA/prostanoidy	Placebo + ERA/prostanoidy	Riocyguat vs placebo
	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)
przerwanie leczenia	8/256 (3,2%)	7/126 (5,6%)	0,57 (0,21; 1,53)*

CI – przedział ufności; ERA – antagonisty receptora endoteliny; n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; RR – ryzyko względne.

* nie zamieszczono analizy istotności statystycznej.

2.2.5.1.4 Liu 2016

Celem przeglądu systematycznego Liu 2016 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii specyficznych w PAH u pacjentów z PAH leczonych riocyguatem (o maksymalnej dawce 2,5 mg TID lub 1,5 mg TID) w porównaniu do placebo. Do opracowania włączono 35 randomizowanych badań klinicznych. Wśród włączonych badań jedno dotyczyło stosowania riocyguatu w monoterapii lub terapii skojarzonej z bosentanem w porównaniu do placebo w populacji PAH. W opracowaniu wyniki dla riocyguatu przedstawiono dla populacji pacjentów, w której u przynajmniej 60% osób zdiagnozowano IPAH, HPAH lub PAH-CTD (u 63% pacjentów zdiagnozowano IPAH). Wyniki zostały przedstawione dla populacji, w której u ok 89% pacjentów zdiagnozowano II lub III klasę czynnościową wg WHO.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności (Tab. 9) i bezpieczeństwa (Tab. 10) uzyskane przez autorów opracowania Liu 2016 dla porównania riocyguatu z placebo. W przypadku analizy skuteczności porównywano terapię skojarzoną riocyguatem i lekami typu ERA lub prostanoidami z grupą, w której pacjenci przyjmowali placebo oraz leki typu ERA lub prostanoidy. Nie sprecyzowano, jaki był udział procentowy poszczególnych leków w grupach.

Nie przeprowadzono analizy istotności statystycznej wyniku 6MWD. Wynik porównania częstości występowania zgonów w grupie riocyguatu i placebo nie był statystycznie istotny.

Tab. 9. Wyniki z opracowania Liu 2016 – skuteczność.

Punkt końcowy	Riocyguat + ERA/prostanoidy		Placebo + ERA/prostanoidy		Riocyguat vs placebo
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	MD (95% CI)
6MWD, m	27 (SD=58)	131	-5 (SD=83)	60	32,00 (8,77; 55,23)

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; CI – przedział ufności; ERA – antagonisty receptora endoteliny; MD – różnica średnich; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; SD – odchylenie standardowe.

Tab. 10. Wyniki z opracowania Liu 2016 – bezpieczeństwo.

Punkt końcowy	Riocyguat + ERA/prostanoidy		Placebo + ERA/prostanoidy		Riocyguat vs placebo
	n	N	n	N	OR (95% CI)
zgony	3	317	3	126	0,39 (0,08; 1,97)

CI – przedział ufności; ERA – antagonisty receptora endoteliny; n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; OR – iloraz szans.

2.2.5.1.5 Rival 2014

Celem przeglądu systematycznego Rival 2014 była ocena wpływu leczenia terapii specyficznych PAH na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Do opracowania włączono 14 randomizowanych badań klinicznych, spośród których jedno dotyczyło riocyguatu. W opracowaniu wyniki dla riocyguatu przedstawiono dla populacji pacjentów, w której u przynajmniej 60% osób zdiagnozowano IPA, HPAH lub PAH-CTD (u 63% pacjentów zdiagnozowano IPA, u 25% – PAH-CTD), zatem opracowanie włączono do analizy skuteczności. Wyniki zostały przedstawione dla populacji, w której u ok 95% pacjentów zdiagnozowano II lub III klasę czynnościową wg WHO. Pacjenci w obu analizowanych grupach, byli dodatkowo leczeni lekami z grupy ERA lub prostanoidami: w grupie riocyguatu 43% stanowiły leki z grupy ERA, 5% – prostanoidy, w grupie placebo 44% stanowiły leki z grupy ERA, 7% – prostanoidy.

Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane przez autorów opracowania Rival 2014 dla oceny wpływu leczenia riocyguatem chorych na PAH na jakość życia (por. Tab. 11). Autorzy opracowania oszacowali, że istnieje istotna statystycznie różnica w zmianie wyniku kwestionariusza LPHQ w grupie riocyguatu w porównaniu do grupy placebo. Wyniki wskazują, że zmiana ta jest korzystna dla riocyguatu (wyższy wynik testu LPH w skali 0-105 wskazuje, że pacjenci są w większym stopniu dotknięci swoim stanem zdrowia [Bonner 2013]).

Tab. 11. Wyniki z opracowania Rival 2014 – skuteczność.

Punkt końcowy	Zmiana wartości wyjściowej, średnia (SD)		Wartość p
	riocyguat	placebo	
Zmiana użyteczności wg EQ-5D (brak informacji)	0,7 (SD=0,2)*	-0,03 (SD=0,3)	0,07

Punkt końcowy	Zmiana wartości wyjściowej, średnia (SD)		Wartość p
	riocyguat	placebo	
nt. <i>value setu</i>)			
Zmiana użyteczności wg LPHQ	-6 (SD=18)	0,4 (SD=18,2)	0,002

EQ-5D – kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D; LPHQ – kwestionariusz specyficzny dla PH (ang. *Living with Pulmonary Hypertension Questionnaire*); SD – odchylenie standardowe.

* wykorzystano niewłaściwy wynik z badania pierwotnego Ghofrani 2013a; właściwym wynikiem dla riocyguatu było 0,03 (SD=0,24).

2.2.5.1.6 Shanmugam 2015

Celem przeglądu systematycznego Shanmugam 2015 było zebranie dowodów z opublikowanych badań klinicznych na temat skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki i statusu rejestracyjnego riocyguatu. Do opracowania włączono pięć publikacji. Badanie wskazuje jedynie wynik dot. bezpieczeństwa leku. W opracowaniu Shanmugam 2015 przedstawiono wynik najczęściej występującego poważnego zdarzenia niepożądanego – liczby omdleń – w ramieniu placebo oraz w ramieniu riocyguatu o maksymalnej dawce 2,5 mg (odpowiednio 4% i 1%) w populacji pacjentów z PAH.

2.2.5.1.7 Wardle 2016

Celem przeglądu systematycznego Wardle 2016 była ocena skuteczności stymulatora rozpuszczalnej cykazy guanylanowej. Do opracowania włączono pięć randomizowanych badań klinicznych. Jedno badanie dotyczyło stosowania riocyguatu w monoterapii lub w terapii skojarzonej z lekami typu ERA w populacji PAH. Ponieważ w opracowaniu przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów z PAH (nie opisano o jakiej etiologii), poniżej zestawiono wyniki jedynie dla analizy bezpieczeństwa.

W Tab. 12 przedstawiono wyniki uzyskane przez autorów opracowania Wardle 2016 dla porównania monoterapii riocyguatu z placebo w populacji chorych z PAH.

Dla częstości zgonów w grupie riocyguatu w porównaniu do placebo otrzymano wynik nieistotny statystycznie.

Tab. 12 Wyniki z opracowania Wardle 2016 – bezpieczeństwo.

Punkt końcowy	Riocyguat		Placebo		Riocyguat vs placebo
	n	N	n	N	OR (95% CI)
zgon	2	254	3	126	0,29 (0,05; 1,91)
poważne zdarzenia niepożądane	29	254	23	126	0,58 (0,32; 1,05)

CI – przedział ufności; n – liczba zdarzeń; N – liczba badanych; OR – iloraz szans.

2.2.5.1.8 Zhang 2015

Celem przeglądu systematycznego Zhang 2015 była ocena konsekwencji stosowania leków doustnych, w szczególności częstości zgonów z dowolnej przyczyny u pacjentów z PAH. Do opracowania włączono 21 randomizowanych badań klinicznych przedstawiających częstość

zgonów z dowolnej przyczyny oraz występowania pogorszenia klinicznego dla aktywnego leczenia w porównaniu z placebo. Ponieważ w opracowaniu przedstawiono wyniki dla populacji, w której pacjenci z IPAH, HPAH lub PAH-CTD stanowili > 60% (u 63%-66% pacjentów zdiagnozowano IPAH lub HPAH), poniżej zestawiono wyniki zarówno dla skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. Wyniki podano dla populacji, w której kilkoro pacjentów otrzymywało prostanoidy.

Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane przez autorów opracowania Zhang 2015 dla porównania riocyguatu z placebo w ramach analizy skuteczności (Tab. 13), analizy zmiennych hemodynamicznych (Tab. 14) oraz analizy bezpieczeństwa (Tab. 15). W przypadku łącznej analizy punktu końcowego pogorszenia klinicznego dla riocyguatu vs placebo, dla wyniku uzyskano istotność statystyczną:

- OR=0,277, 95% CI=(0,098; 0,782), p=0,015.

Tab. 13 Wyniki z opracowania Zhang 2015 – skuteczność.

Punkt końcowy	Riocyguat maks. 2,5 mg TID vs placebo	Riocyguat maks. 1,5 mg TID vs placebo
	OR (95% CI)	
pogorszenie kliniczne	0,18 (0,05; 0,68)	0,48 (0,10; 2,35)
intensyfikacja leczenia	0,10 (0,01; 0,83)	0,39 (0,04; 3,41)
pogorszenie kliniczne	0,277 (0,098; 0,782)*	

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; TID – trzy razy dziennie.

* wynik łączny dla riocyguatu vs placebo.

Tab. 14. Wyniki z opracowania Zhang 2015 – zmienne hemodynamiczne.

Punkt końcowy	Riocyguat maks. 2,5 mg TID vs placebo	Riocyguat maks. 1,5 mg TID vs placebo
	SMD (95% CI)	
PVR	-0,77 (-1,00; -,053)	-0,50 (-0,82; -0,18)
mPAP	-0,41 (-0,64; -0,18)	-0,40 (-0,73; -0,08)
RAPm	-0,22 (-0,44; 0,01)	-0,38 (-0,71; -0,06)

CI – przedział ufności; mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; OR – iloraz szans; PVR – naczyniowy opór płucny; RAPm – średnie ciśnienie w prawym przedsionku; SMD – standaryzowana średnia różnic; TID – trzy razy dziennie.

Tab. 15. Wyniki z opracowania Zhang 2015 – bezpieczeństwo.

Punkt końcowy	Riocyguat maks. 2,5 mg TID vs placebo	Riocyguat maks. 1,5 mg TID vs placebo
	OR (95% CI)	
zgony z dowolnej przyczyny	0,33 (0,05; 1,97)	0,66 (0,07; 6,49)

Punkt końcowy	Riocyguat maks. 2,5 mg TID vs placebo	Riocyguat maks. 1,5 mg TID vs placebo
	OR (95% CI)	
hospitalizacja	0,12 (0,01; 1,09)	0,21 (0,01; 4,04)
zgony	0,437 (0,104; 1,839)*	

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; TID – trzy razy dziennie.

* wynik łączny dla riocyguatu vs placebo.

2.2.5.1.9 Zheng 2014

Celem przeglądu systematycznego Zheng 2014 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doustnych terapii celowanych w PAH, koncentrująca się na ogólnej poprawie przeżycia. Do opracowania włączono 18 randomizowanych badań klinicznych, wśród których jedno dotyczyło stosowania riocyguatu. Ponieważ w opracowaniu przedstawiono wyniki dla populacji, w której pacjenci z IPAH, HPAH lub PAH-CTD stanowili > 60% (u 63% pacjentów zdiagnozowano IPAH lub HPAH), poniżej zestawiono wyniki zarówno dla skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii.

Poniżej (Tab. 16 i Tab. 17) przedstawiono wyniki uzyskane przez autorów opracowania Zheng 2014 dla porównania riocyguatu z placebo. Wyniki analizy uzyskane przez autorów opracowania Zheng 2014 dla porównania riocyguatu i placebo wskazują na istotnie statystycznie:

- niższą częstość pogorszenia klinicznego dla terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią: RR=0,25; 95% CI=(0,08; 0,74);
- wyższą częstość poprawy wyniku w teście 6-minutowego marszu dla terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią: RR=36,00; 95% CI=(20,00; 52,00).

Pozostałe wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 16. Wyniki z opracowania Zheng 2014 – skuteczność.

Punkt końcowy	Riocyguat vs placebo
	RR/MD (95% CI)
pogorszenie kliniczne*	RR=0,25 (0,08; 0,74)
WHO-FC	RR=1,50 (0,93; 2,42)
6MWD	MD=36,00 (20,00; 52,00)

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; RR – ryzyko względne; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

* pogorszenie kliniczne – złożony punkt końcowy składający się z poniższych punktów końcowych: zgon, przeszczep płuc, powstanie przetoki międzyprzedsionkowej, hospitalizacja z powodu niewyrównanego PAH, rozpoczęcie nowej terapii lub pogorszenie WHO-FC.

Tab. 17. Wyniki z opracowania Zheng 2014 – bezpieczeństwo.

Punkt końcowy	Riocyguat vs placebo
---------------	----------------------

	RR (95% CI)
zgony	0,40 (0,08; 1,94)
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	0,51 (0,19; 1,34)

CI – przedział ufności; RR – ryzyko względne.

2.2.5.2 Raporty HTA

2.2.5.2.1 AWMSG 2015

Raport AWMSG 2015 przedstawia krytyczną ocenę dokumentacji klinicznej i ekonomicznej dot. riocyguatu w monoterapii lub w terapii skojarzonej z lekami typu ERA w leczeniu dorosłych pacjentów z PAH (klasa czynnościowa II lub III wg WHO) w celu poprawy wydolności fizycznej. Raport został złożony w *All Wales Medicines Strategy Group* przez firmę *Bayer Healthcare* w 2015 r.

Autorzy raportu podkreślają, że terapia riocyguatem po wprowadzeniu refundacji najprawdopodobniej zostanie alternatywną opcją dla monoterapii lekami z grupy ERA (leki z grupy ERA w Walii są stosowane zwykle u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia lekami z grupy PDE-5i lub po niepowodzeniu terapii tymi lekami). W analizie założono porównanie stosowania riocyguatu do obecnie stosowanych w Walii leków w terapii PAH: ambrisentanu (Volibris®), bosentanu (Tracleer®) oraz macytentanu (Opsumit®).

Wnioskodawca oparł analizę kliniczną na badaniach III fazy dla riocyguatu – badaniu PATENT-1 i jego przedłużeniu – badaniu PATENT-2. Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących riocyguat do komparatorów, przeprowadzono porównanie pośrednie w celu oceny skuteczności leku. Do porównania pośredniego włączono dodatkowo dwa dot. ambrisentanu, sześć badań dot. bosentanu oraz jedno dot. macytentanu.

W raporcie nie zestawiono wyników dla wszystkich punktów końcowych ocenianych we wniosku. W wyniku analizy otrzymano jeden istotny statystycznie wynik dotyczący zmiany klasy WHO-FC (wynik wskazywał, że pacjenci leczeni riocyguatem istotnie statystycznie częściej pozostają w tej samej klasie WHO-FC niż pacjenci leczeni bosentanem).

Wyniki porównań pośrednich wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania riocyguatu w porównaniu do bosentanu. Analiza wyników porównań riocyguatu do macytentanu i ambrisentanu również wskazuje brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie leków (wszystkie przedziały ufności zawierają wartość świadczącą o braku różnic).

Analiza bezpieczeństwa została również przeprowadzona poprzez porównanie bezpośrednie do placebo. Autorzy opracowania wykazali na podstawie badania PATENT-1, że liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była zbliżona w grupie riocyguatu i placebo.

2.2.5.2.2 CADTH 2015

Raport CADTH 2015 zawiera analizę kliniczną oraz ekonomiczną leków w terapii TNP, opracowane przez *Canadian Agency for Drugs and Technologies*. W raporcie przedstawiono porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa specyficznych leków przeciwko PAH w porównaniu do placebo. Dla riocyguatu porównano osobno wyniki dla maksymalnej dawki

2,5 mg TID oraz 1,5 mg TID. W niektórych przypadkach w grupie maks. 2,5 TID wyróżniono wyniki dla pacjentów niestosujących innej terapii przeciw PAH.

Analiza skuteczności

W zakresie liczby zgonów, częstości poprawy klasy czynnościowej wg WHO lub pozostawania w tej samej WHO-FC, częstości hospitalizacji związanej z PAH nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic. Istotnie statystycznie wyniki uzyskano dla

- wyników pogorszenia klinicznego: w grupie przyjmującej riocyguat maks. 2,5 mg TID oszacowano istotnie statystycznie niższe ryzyko w porównaniu do grupy placebo,
- wyników pogorszenia klasy czynnościowej WHO: w grupie przyjmującej riocyguat maks. 2,5 mg TID (również w podgrupie bez dodatkowej terapii) oszacowano istotnie statystycznie niższe ryzyko w porównaniu do grupy placebo,
- wyników testu 6MWD: w grupie przyjmującej riocyguat (zarówno maks. 1,5 mg, jak i maks. 2,5 mg TID) zaobserwowano istotnie statystycznie większą zmianę w porównaniu do grupy placebo,
- wyników oceny duszności w skali Borga: w grupie przyjmującej riocyguat 2,5 mg TID zaobserwowano istotnie statystycznie większą zmianę w porównaniu do grupy placebo,
- wyników PVR: w grupach przyjmujących riocyguat maks. 2,5 mg oraz 1,5 mg TID zaobserwowano istotnie statystycznie większe zmiany w porównaniu do grupy placebo,
- wyników mPAP: w grupach przyjmujących riocyguat maks. 2,5 mg oraz 1,5 mg TID zaobserwowano istotnie statystycznie większe zmiany w porównaniu do grupy placebo,
- wyników indeksu serca: w grupach przyjmujących riocyguat maks. 2,5 mg oraz 1,5 mg TID zaobserwowano istotnie statystycznie większe zmiany w porównaniu do grupy placebo.

W raporcie przeprowadzono również metaanalizę sieciową dla porównania riocyguatu 2,5 mg i 1,5 mg TID z innymi lekami specyficznymi w leczeniu PAH w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z lekami typu ERA.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy riocyguatem a macytentanem 10 mg, epoprostenolem, treprostinilem s.c. oraz i.v., bosentanem 125 mg, ambrisentanem 5 mg i 10 mg, sildenafilem 20 mg oraz tadalafilami 40 mg w populacji pacjentów nieleczonych innymi lekami dla zmiany wyniku 6MWD, zarówno przy wykorzystaniu modelu efektów losowych, jak i efektów stałych.

Dla porównania z tadalafilami 40 mg w populacji pacjentów leczonych dodatkowo lekami typu ERA przeprowadzono również metaanalizy sieciowe w zakresie innych punktów końcowych. Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie

- pogorszenia klinicznego,
- poprawy klasy czynnościowej wg WHO,

- pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO oraz
- wyniku testu 6MWD,

zarówno dla analizy z wykorzystaniem modelu efektów losowych, jak i efektów statycznych.

W przypadku wyników dla poprawy oraz pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami riocyguatu i tadalafilu (w obu przypadkach w skojarzeniu z lekami typu ERA). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w poziomie zmiany 6MWD pomiędzy powyższymi grupami.

Analiza bezpieczeństwa

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą riocyguatu w porównaniu do placebo w zakresie:

- częstości poważnych zdarzeń niepożądanych,
- częstości przerwania leczenia z powodu AE,
- utraty pacjentów z badania (również z powodu zgonu),
- częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem:
 - toksyczność wątroby.

Dla innych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem:

- obrzęku obwodowego,
- niedokrwistości,
- niedociśnienia,

wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania w porównaniu do placebo.

Jakość życia, oceniona przy użyciu kwestionariusza EQ-5D, była wyższa w grupie pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu do grupy placebo, jednak wyniki nie uzyskały istotności statystycznej. Zmiana jakości życia mierzona z wykorzystaniem kwestionariusza LPH była istotnie statystycznie wyższa w grupie przyjmującej riocyguat w porównaniu do grupy placebo.

2.2.5.2.3 HAS 2014

W raporcie AWMSG 2015 przedstawiono krytyczną ocenę dokumentacji klinicznej i ekonomicznej dot. riocyguatu w monoterapii lub w terapii skojarzonej z lekami typu ERA w leczeniu szpitalnym dorosłych pacjentów z PAH (klasa czynnościowa II lub III wg WHO) w celu poprawy wydolności fizycznej. Raport został złożony w *Haute Autorite de Sante* przez firmę *Bayer Healthcare* w 2014 r.

W niniejszej analizie założono porównanie stosowania riocyguatu do obecnie stosowanych we Francji leków w leczeniu PAH:

- leków typu ERA – bosentanu (Tracleer®), ambrisentanu (Volibris®),
- prostacyklin – treprostinilu (Remodulin®), epoprostenolu (Flolan® i leki generyczne), iloprostu (Ventavis®),

- leków typu PDE-5i – sildenafilu (Revatio®), tadalafilu (Adcirca®).

Wnioskowanie o refundację riocyguatu opiera się na badaniach III fazy – badanie PATENT-1 oraz przedłużenie – PATENT-2. Nie przeprowadzono porównań pośrednich, zatem wnioskowanie zostało oparte jedynie na wynikach z porównania do grupy placebo, przeprowadzonego w badaniu PATENT-1.

Wyniki wskazują na istotną statystycznie różnicę w średniej zmianie wyniku testu 6MW w grupie riocyguatu w porównaniu do grupy placebo (w grupie riocyguatu zmiana wyniku testu 6MWD była wyższa). Analiza drugorzędowych punktów końcowych wskazuje na:

- istotną statystycznie przewagę riocyguatu nad placebo w zakresie poprawy klasy czynnościowej wg WHO,
- istotną statystycznie przewagę riocyguatu nad placebo w zakresie pogorszenia klasy WHO-FC,
- istotną statystycznie przewagę riocyguatu nad placebo w zakresie zmiany wyniku NT-proBNP.

W porównawczej analizie bezpieczeństwa wykazano brak różnic pomiędzy częstością występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą riocyguatu a grupą placebo.

2.2.5.2.4 NHS 2015

Raport NHS 2015 przedstawia krytyczną ocenę dokumentacji klinicznej i ekonomicznej dot. riocyguatu w monoterapii lub w terapii skojarzonej z lekami typu ERA w leczeniu szpitalnym dorosłych pacjentów z PAH (klasa czynnościowa II lub III wg WHO) w celu poprawy wydolności fizycznej. Raport został przedłożony *Scottish Medicines Consortium* przez firmę *Bayer Healthcare* w 2014 r.

Autorzy raportu podkreślają, że terapia riocyguatem po wprowadzeniu refundacji najprawdopodobniej zostanie alternatywną opcją dla monoterapii lekami z grupy ERA. W analizie klinicznej nie przeprowadzono jednak innego porównania niż do placebo (w badaniu PATENT-1, które jest podstawą analizy klinicznej, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo riocyguatu w porównaniu do placebo).

Wyniki analizy skuteczności wskazują na:

- istotną statystycznie przewagę riocyguatu nad placebo w zakresie zmiany 6MWD,
- istotną statystycznie przewagę riocyguatu maks. 2,5 mg TID nad placebo w zakresie czasu do pogorszenia klinicznego,
- istotną statystycznie przewagę riocyguatu nad placebo w zakresie zmiany PVR,
- istotną statystycznie przewagę riocyguatu nad placebo w zakresie zmiany poziomu NT-proBNP,
- istotną statystycznie przewagę riocyguatu nad placebo w zakresie poprawy wydolności w skali Borga.

Nie przeprowadzono porównań pośrednich. W raporcie nie przedstawiono porównawczej analizy bezpieczeństwa.

2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

We włączonych przeglądach systematycznych odnaleziono w zasadzie tylko porównanie riocyguatu z placebo, gdy oba są stosowane w monoterapii lub gdy oba są stosowane w terapii skojarzonej. Jedynie w przeglądzie Jain 2016 przeprowadzono metaanalizę sieciową. Jednak do analizy tej włączano również badanie, w którym riocyguat był stosowany w połączeniu z sildenafilem, toteż jej wyników nie przedstawiono. Na podstawie przedstawionych wyników można wnioskować, że terapia riocyguatem (zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej) jest lepsza od placebo lub kontynuowania samej terapii ERA. Wyniki dot. bezpieczeństwa wskazują również na to, że włączenie riocyguatu nie generuje ryzyka zdarzeń niepożądanych. Na podstawie przeglądów systematycznych trudno jest jednak wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie riocyguatu w porównaniu do komparatora wskazanego w niniejszym raporcie HTA.

Odnalezione raporty HTA nie dostarczają również informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych interwencji w porównaniu do komparatora, ale pozwalają na porównania z innymi terapiami. Szczególnie analiza CADTH 2015, w której przeprowadzono porównania pośrednie riocyguatu i innych terapii stosowanych w PAH w zakresie punktu końcowego zmiany 6MWD oraz porównanie do tadalafilu w zakresie innych punktów końcowych. We wszystkich porównaniach (do macytentanu, epoprostenolu, treprostinilu, bosentanu, ambrisentanu, sildenafilu oraz tadalafilu) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności leku.

3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 13.1. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbowując i korygując strategię. Ostatnie przeszukanie ww. stron wykonano 6 lutego 2017 r.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne. Te pierwsze (po uwzględnieniu dodatkowych kryteriów) włączano do analizy skuteczności eksperymentalnej, te drugie do analizy skuteczności praktycznej. Oba rodzaje wykorzystano w analizie bezpieczeństwa. Dla poszerzonej analizy bezpieczeństwa osobno przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych:

- clinicaltrials.gov,
- clinicaltrialsregister.eu

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 17.02.2017 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa riocyguatu skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- EMA/EudraVigilance,
- FDA/MedWatch,
- DrugLib.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 08.03.2017 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 17.

3.1.2 Selekcja informacji

Proces selekcji przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie trzech badaczy (I.L., J.O., B.W.). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Analizę bezpieczeństwa wykonano w oparciu o badania przeprowadzone w rozszerzonej populacji pacjentów z TNP, uznając, że etiologia, klasa WHO-FC oraz linia leczenia nie wpływa na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, a wykorzystanie potencjalnie większej ilości danych zwiększy wiarygodność wyników.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE przeprowadzono 6 lutego 2017 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji publikacji do analizy skuteczności eksperymentalnej i praktycznej dokonywano etapowo według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

3.1.3.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej i praktycznej

Badania włączano do analizy skuteczności interwencji (zarówno eksperymentalnej, jak i praktycznej), jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – dorośli pacjenci z TNP o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej (lub populacja, w której u > 60% pacjentów zdiagnozowano PAH o jednej z powyższych etiologii), w przeważającej części w II-III klasie WHO-FC;
- interwencja – riocycuat w monoterapii lub w terapii skojarzonej z bosentanem (lub ogólnie z grupą ERA);
- komparator – dowolny (lub brak, w przypadku analizy skuteczności praktycznej);
- poszukiwane punkty końcowe dot. skuteczności (co najmniej jedno kryterium obowiązkowe):
 - zmiana wydolności wysiłkowej,
 - ocena duszności w skali Borga,
 - zmiana w skurczowym lub rozkurczowym ciśnieniu krwi,
 - jakość życia,
 - zmiana klasy czynnościowej wg WHO,
 - zmiana oporu naczyniowego płuc,

- zmiana poziomu NT-proBNP,
- pogorszenie kliniczne;
- metodyka badania:
 - opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, badania obserwacyjne lub opisowe:
 - do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
 - do praktycznej analizy skuteczności włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe;
- nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

Przyjęto, że skuteczność terapii nie różni się w poszczególnych liniach leczenia, toteż tego elementu nie uwzględniono w kryteriach włączenia i wykluczenia.

3.1.3.2 Analiza bezpieczeństwa

Badania włączano do analizy bezpieczeństwa interwencji, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – dorośli pacjenci z TNP (nie zawężano populacji zgodnie z argumentacją przedstawioną powyżej);
- interwencja – riocyguat w monoterapii lub w terapii skojarzonej z bosentanem (lub grupą ERA);
- komparator – dowolny (lub brak);
- poszukiwane punkty końcowe dot. bezpieczeństwa (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,
 - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego;
- metodyka badania: opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania eksperymentalne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania pragmatyczne z randomizacją lub badania obserwacyjne;
- nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Kryteria wykluczenia podano łącznie dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i pogładowe,
 - listy do redakcji,
 - analizy post-hoc,
 - opisy przypadków, serie przypadków – jedynie w analizie bezpieczeństwa,
 - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

3.1.5 Ocena jakości informacji

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego:

- dla badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 20,
- dla badań jednoramiennych oraz opisowych – w skali NICE, którą szczegółowo opisano w rozdz. 21.

Publikacje oceniono również pod kątem

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy (I.L., B.W.). W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 111.

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (I.L.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (B.W.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji

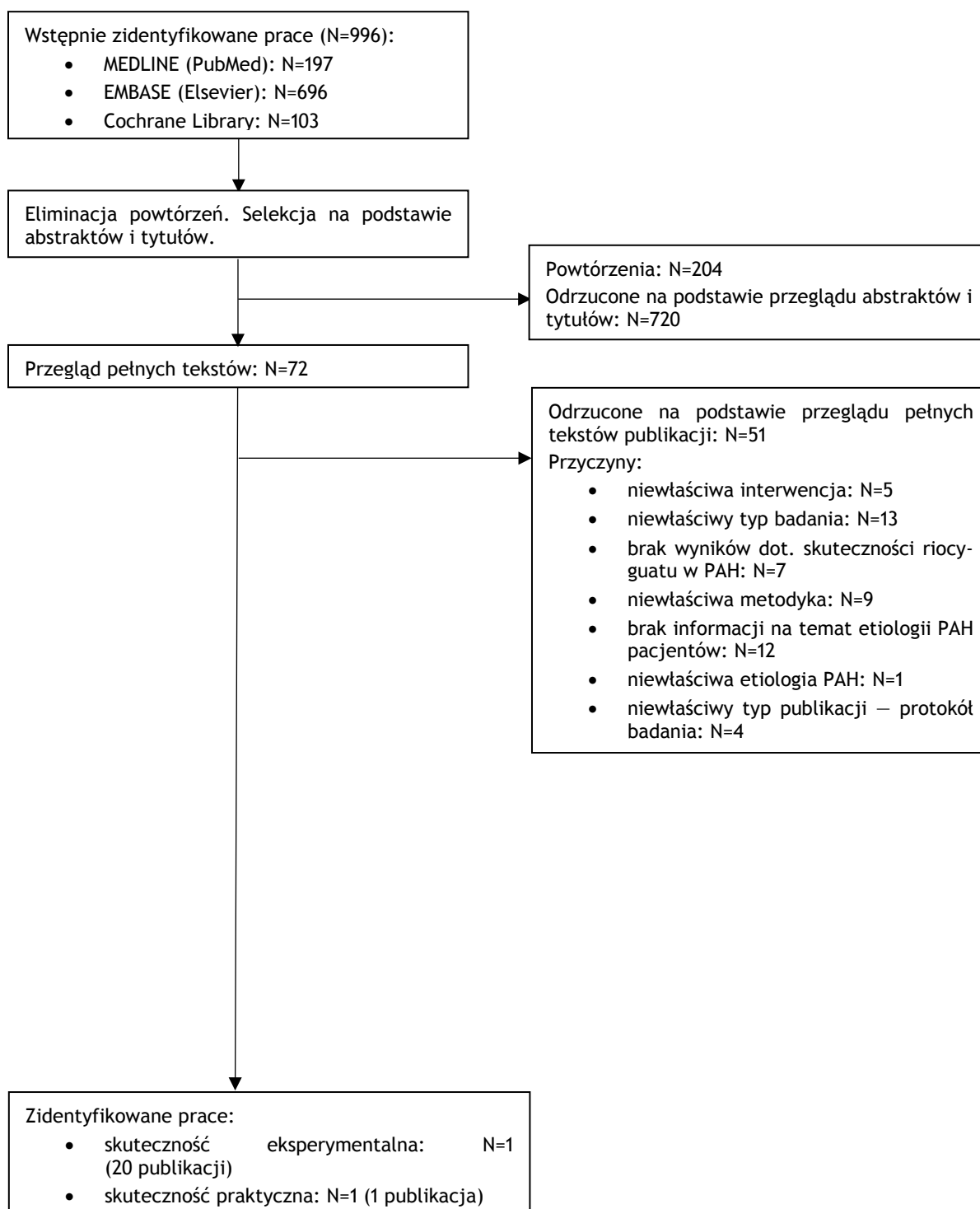
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań – analiza skuteczności

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dot. skuteczności dla interwencji oceniono wstępnie 996 abstraktów. Po wykluczeniu 204 powtórzeń oraz selekcji na podstawie abstraktów i tytułów zidentyfikowano 72 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 51 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono jedno randomizowane badanie kliniczne (20 publikacji) – PATENT-1 dotyczące skuteczności eksperymentalnej oraz jedno badanie opisowe dotyczące skuteczności praktycznej. Nie odnaleziono badań innego typu spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.2 i 15.2. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (por. 3.2.3).

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 4). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 22.

Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla riocyguatu - badania pierwotne, analiza skuteczności (diagram QUOROM).



3.2.2 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań – analiza bezpieczeństwa

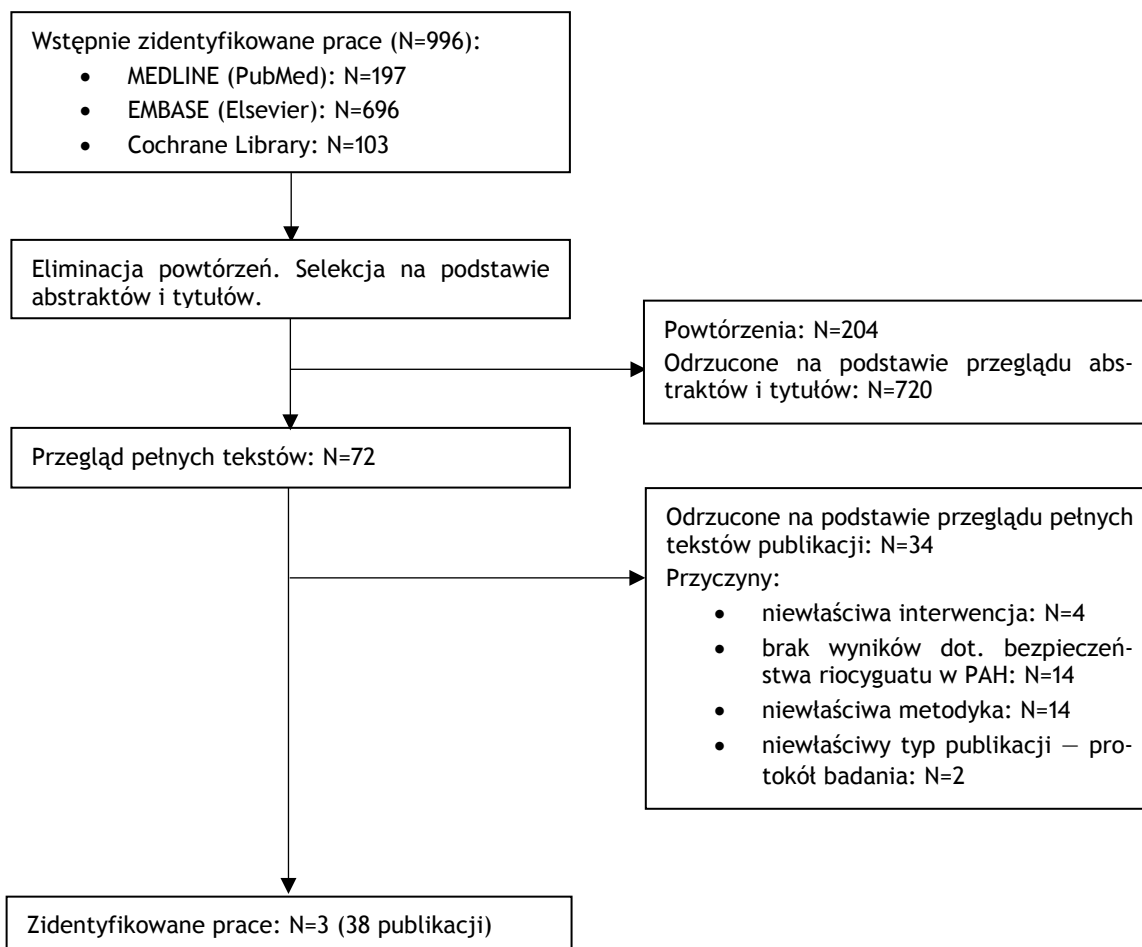
W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dot. bezpieczeństwa dla interwencji oceniono wstępnie 996 abstraktów. Po wykluczeniu 204 powtórzeń oraz selekcji na

podstawie abstraktów i tytułów, zidentyfikowano 72 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 34 zostały wykluczone z niniejszego przeglądu dot. bezpieczeństwa.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono jedno randomizowane badanie kliniczne (20 publikacji) – badanie PATENT-1 oraz dwa badania jednoramiennie: badanie PATENT-2 (19 publikacji, z których sześć było wspólnych dla badań PATENT-1 i PATENT-2) oraz badanie RESPITE (pięć publikacji). Nie odnaleziono badań innego typu spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.2 i 15.2. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia (por. 3.2.3) do niniejszego przeglądu.

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 5). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 22.

Rys. 5. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla riocyguatu - badania pierwotne, analiza bezpieczeństwa (diagram QUOROM).



3.2.3 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 18) oraz <http://clinicaltrialregister.eu> (por. Tab. 19). Odnaleziono trzy badania, które zostały włączone do niniejszego przeglądu, oraz osiem badań, które wykluczono. Wśród badań wykluczonych dwa zostały uprzednio wykluczone z niniejszego opracowania (badanie 2. fazy oraz PATENT PLUS), kolejne dwa zostały zakończone, lecz nie opublikowano wyników (również na stronach niniejszych baz), natomiast pozostałe wciąż prowadzą rekrutację.

Tab. 18. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 17.02.2017 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT00810693	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre, Multi-national Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral BAY63-2521 (1 mg, 1.5	wyniki dostępne	badanie zakończone	PATENT-1

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		mg, 2 mg, or 2.5 mg Tid) in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)			
2.	NCT00863681	Long-term Extension, Multicentre, Multi-national Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral BAY63-2521 (1mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg Tid) in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)	brak wyników	badanie w toku ale nie rekrutujące uczestników	PATENT-2
3.	NCT02007629	An Open-label, International, Multicenter, Single-arm, Uncontrolled, Phase IIIb Study of Riociguat in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Who Demonstrate an Insufficient Response to Treatment With Phosphodiesterase-5 Inhibitors (PDE-5i)	brak wyników	badanie zakończone	RESPITE
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
4.	NCT00454558	A Multicenter, Non-randomized, Non-blinded, Noncontrolled Study to Investigate the Impact of Multiple Doses of BAY 63-2521 on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Patients With Pulmonary Hypertension in a 12-week 3 Times a Day Individual Dose Titration Scheme	brak wyników	badanie zakończone	badanie 2. fazy
5.	NCT00680654	Interaction Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and the Impact on Pulmonary and Systemic Hemodynamics of Single Doses of 0.5 and 1 mg of BAY 63-2521 in Patients With PAH and Stable Treatment of Sildenafil 20 mg TID in a Non-randomized, Non-blinded Design	brak wyników	badanie zakończone	
6.	NCT01179334	An Interaction Study to Evaluate Changes in Blood Pressure Following 1, 1.5, 2, and 2.5 mg Riociguat Tid (Dose Titration) Compared to Placebo Treatment on the Background of Stable Sildenafil Pre-treatment in Subjects With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension	wyniki dostępne	badanie zakończone	PATENT PLUS
7.	NCT02092818	EXPERT, EXPosurE Registry Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension	brak wyników	rekrutacja uczestników	EXPERT
8.	NCT02191137	A Phase IV, Prospective, Single-Arm, Open-Label Study to Measure Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Not on Active Treatment	brak wyników	badanie zakończone	MOTION
9.	NCT02759419	An Open-label, Multi-national, Multi-center, Single-arm, Uncontrolled, Long-term Extension Study of Orally Administered Riociguat in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Who Received Riociguat in a Bayer Clinical Trial.	brak wyników	rekrutacja uczestników	RIALTO
10.	NCT02891850	A Prospective, Randomized, International, Multi-center, Double-arm, Controlled, Open-label Study of Riociguat in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Who Are on a Stable Dose of Phosphodiesterase-5 Inhibitors (PDE-5i) With or Without Endothelin Receptor Antagonist (ERA), But Not at Treatment Goal	brak wyników	rekrutacja uczestników	REPLACE

Tab. 19 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 17.02.2017 r.

Nr	Numer Eu-draCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					

Nr	Numer Eu-draCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
11.	2008-003482-68	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, multi-national study to evaluate the efficacy and safety of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)	wyniki dostępne	badanie zakończone*	PATENT-1
12.	2008-003610-94	Long-term extension, multi-centre, multi-national study to evaluate the safety and tolerability of oral BAY 63-2521 (1 mg, 1.5 mg, 2 mg, or 2.5 mg tid) in patients with symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)	brak wyników	badanie w toku (trakcje trwania)	PATENT-2
13.	2013-001759-10	Open-label, international, multicenter, single-arm, uncontrolled, phase IIIb study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i)	brak wyników	badanie w toku	RESPITE
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
14.	2006-003520-10	A multicenter, non-randomized, non-blinded, non-controlled study to investigate the impact of multiple doses of BAY 63 2521 on safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patients with pulmonary hypertension in a 12 week 3 times a day individual dose titration scheme	wyniki dostępne	badanie zakończone	badanie 2. fazy
15.	2010-018863-40	An interaction study to evaluate changes in blood pressure following 1, 1.5, 2, and 2.5 mg riociguat tid (dose titration) compared to placebo treatment on the background of stable sildenafil pretreatment in subjects with symptomatic pulmonary arterial hypertension	wyniki dostępne	badanie zakończone*	PATENT PLUS
16.	2016-001067-36	A prospective, randomized, international, multicenter, double-arm, controlled, open-label study of Riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who are on a stable dose of phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5i) with or without endothelin receptor antagonist (ERA), but not at treatment goal	brak wyników	badanie w toku	

* Według protokołów w obu przypadkach badanie trwa w Niemczech.

3.2.4 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

W przeglądzie badań pierwotnych dla riocyguatu włączono łącznie pięć badań. Do analizy skuteczności eksperymentalnej włączono jedno z nich – badanie PATENT-1 – jedyne odnalezione randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia. Badania jednoramienne (PATENT-2 oraz RESPITE) ze względu na charakter badania nie zostały włączone do analizy skuteczności, lecz wykorzystano je w rozszerzonej analizie bezpieczeństwa. Do analizy skuteczności praktycznej włączono jedno badania opisowe – Sulica 2015.

W badaniu PATENTN-1 interwencją był jedynie riocyguat, lecz część pacjentów (por. 22) włączonych do badania przyjmowała dodatkowo leki z grupy ERA lub prostanoidy (przy czym pacjenci stosujący dodatkowo prostanoidy stanowili nieznaczny odsetek wszystkich pacjentów). Wszyscy pacjenci zostali randomizowani do grupy riocyguatu lub placebo, stąd możliwość uzyskania wyników dla terapii skojarzonej riocyguatem i bosentanem.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu (por. Tab. 20). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 22.

Tab. 20. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Lista sponsorów
PATENT-1	IIA	<i>superiority</i>	124 ośrodki	30 krajów	riocyguat o maksymalnej dawce 1,5 mg TID, riocyguat o maksymalnej dawce 2,5 mg TID	placebo	Bayer HealthCare
PATENT-2	IID	n.d.	124 ośrodki	30 krajów	riocyguat o maksymalnej dawce 2,5 mg TID	brak	Bayer HealthCare
RESPITE	IID	n.d.	b.d.	b.d.	riocyguat o maksymalnej dawce 2,5 mg TID	brak	Bayer HealthCare
Sulica 2015	IVA	n.d.	1 ośrodek	USA	riocyguat o maksymalnej dawce 2,5 mg TID	brak	Bayer HealthCare - koszty publikacji

b.d. - brak danych; n.d. - nie dotyczy; TID - trzy razy dziennie.

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

3.2.5 Ocena jakości danych

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 3.2.6.

Do niniejszego przeglądu dot. interwencji włączono jedno badanie RCT – PATENT-1. Oceniono, że badanie PATENT-1 charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. W badaniu nie zidentyfikowano uchybień w metodologii. Badanie zaprojektowano w celu przetestowania hipotezy o większej skuteczności (tj. jako badanie typu *superiority*). Główną analizę skuteczności dla pierwszorzędownego punktu końcowego (6MWD) przeprowadzono w populacji mITT, analizę drugorzędowych punktów końcowych – w populacji PP. Analizę bezpieczeństwa w tym badaniu przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji oraz otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Do badania włączono 443 pacjentów, co wydaje się odpowiednią liczbą uwzględniając również fakt, że TNP jest chorobą sierocą.

Zarówno w badaniu PATENT-1, jak i pozostałych badaniach dotyczących riocyguatu uwzględniono populację pokrywającą się w znacznym stopniu z populacją, której dotyczy niniejsza analiza. Zarówno odsetki pacjentów z TNP o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej, jak i odsetki pacjentów będących w II lub III klasie czynnościowej WHO są zbliżone między analizowanymi badaniami oraz populacją, której ma dotyczyć analiza. Badanie Sulica 2015 obejmuje dwóch pacjentów o etiologii PAH-CTD i jednego pacjenta z IPAH, którzy znajdowali się w II lub III klasie czynnościowej WHO. W badaniu PATENT-1 i PATENT-2 odsetek pacjentów z PAH o etiologii IPAH/HPAH lub PAH-CTD wynosił 88%. Z kolei odsetek pacjentów będących w II lub w III klasie czynnościowej WHO w badaniach PATENT-1, PATENT-2 i RESPITE wynosił odpowiednio 95%, 97% i 100%.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dodatkowo w oparciu o badania jednoramienne, z których badanie PATENT-2 było przedłużeniem badania PATENT-1. Wyniki z badania RESPITE przedstawiono jedynie w abstrakcie konferencyjnym, zatem uzyskanie wszystkich informacji np. na temat populacji pacjentów było niemożliwe. Wyniki te należy zatem interpretować z ostrożnością.

Interwencja i schemat jej stosowania w badaniach PATENT-1, PATENT-2 i RESPITE pokrywa się z terapią wnioskowaną. Pacjenci we włączonych badaniach otrzymywali riocyguat w monoterapii lub terapii skojarzonej z lekami z grupy ERA. Schemat dawkowania riocyguatu w badaniach był zgodny ze schematem dawkowania wg projektu programu lekowego, dawkowanie ustalane indywidualnie (przy zalecanej dawce początkowej wynoszącej 1 mg 3 razy dziennie przez dwa tygodnie, zwiększanej o 0.5 mg 3 razy dziennie co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy dziennie) (por. Tab. 118).

Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej są bardzo trudno interpretowalne, ponieważ nie odnaleziono innego badania niż opisowe, które dostarcza bardzo ograniczonych informacji.

3.2.6 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badania z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu PATENT-1 oceniono na niskie (por. Tab. 21).

Tab. 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu RCT dla interwencji.

Badanie	PATENT-1
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Jakość pozostałych badań oceniono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w skali NICE: dla badania PATENT-2 na 8, badania RESPITE – 6, a badania Sulica 2015 – na 4 punkty (por. Tab. 22).

Tab. 22. Ocena jakości badań jednoramiennych i opisowych dla interwencji wg NICE.

Pytanie	PATENT-2	RESPITE	Sulica 2015
Czy badanie zostało przeprowadzone w więcej niż jednym centrum?	TAK	TAK	NIE
Czy precyzyjnie opisano cel badania?	TAK	TAK	TAK
Czy precyzyjnie zdefiniowano kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku)?	TAK	TAK	TAK
Czy precyzyjnie zdefiniowano raportowane punkty końcowe?	TAK	TAK	TAK
Czy dane zbierano prospektywnie?	TAK	TAK	NIE
Czy wyraźnie opisano, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno?	TAK	TAK	NIE
Czy dokładnie opisano główne wyniki badania?	TAK	NIE	TAK
Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?	TAK	NIE	NIE
ŁĄCZNIE (maks. 8)	8	6	4

4 Przegląd systematyczny dla komparatora

4.1 Metodyka

4.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Zaprojektowano dwuelementową strategię przeszukiwania (dla komparatora bezpośredniego oraz dla komparatorów pomocniczych). Komparatorem bezpośrednim była terapia skojarzona macytentanem i sildenafilem (co uzasadniono wcześniej). Komparatory pomocnicze były wykorzystane w porównaniach pomostowych, których konieczność uwzględnienia wynikała z braku możliwości skonstruowania porównania pośredniego od razu łącząc badania PATENT-1 i SERAPHIN (w badaniu PATENT-1 do grupy placebo włączano pacjentów przyjmujących również leki z grupy ERA lub prostanoidy, w badaniu SERAPHIN do grupy placebo włączano pacjentów przyjmujących również leki z grupy PDE-5 lub prostanoidy). W opracowaniu uwzględniono zatem dwa porównania pośrednie:

- sildenafil lub leki z grupy PDE-5 vs placebo – wykorzystane w porównaniu pośrednim monoterapii riocyguatem vs terapia skojarzona macytentanem i sildenafilem oraz
- sildenafil lub leki z grupy PDE-5 vs bosentan lub leki z grupy ERA – wykorzystane w porównaniu pośrednim terapii skojarzonej riocyguatem i bosentanem vs terapia skojarzona macytentanem i sildenafilem.

Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie, wypróbowując i korygując strategię. Osobne strategie wyszukiwania dla komparatora właściwego (terapia skojarzona macytentanem i sildenafilem) oraz dla komparatorów pomocniczych wykorzystanych w porównaniu pośrednim (placebo oraz sildenafil lub bosentan) przedstawiono w rozdz. 13.2. Data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2017 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Dla komparatorów przeprowadzono przeszukiwanie jedynie do analizy skuteczności eksperymentalnej oraz podstawowej analizy bezpieczeństwa. Zdecydowano się nie przeprowadzać przeszukiwania opracowań wtórnych, ponieważ przeglądy odnalezione w ramach przeszukiwania dla interwencji nie były zawężone dla riocyguatu, a uwzględniały wszystkie terapie specyficzne przeciw PAH. Zdecydowano również nie przeprowadzać analizy skuteczności praktycznej dla komparatora; dla interwencji odnaleziono jedynie badania opisowe, więc analiza porównawcza nie byłaby możliwa.

Wyszukiwanie dla komparatorów pomocniczych wykorzystanych w porównaniu pośrednim ograniczono do badań RCT, aby zwiększyć swoistość strategii do rozsądnego poziomu.

4.1.2 Selekcja informacji

Proces selekcji przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia (odrębnych dla komparatora właściwego oraz komparatorów pomocniczych wykorzystanych w porównaniu pośrednim) zgodne ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 4.1.3 i 4.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (I.L., B.W.). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE: 24.03.2017 r.

4.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

4.1.3.1 Kryteria dla komparatora bezpośredniego

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa dla komparatora bezpośredniego, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – dorośli pacjenci z TNP o etiologii idiopatycznego, dziedzicznego PAH lub PAH związanego z chorobą tkanki łącznej (lub populacja, w której u > 60% pacjentów zdiagnozowano PAH o jednej z powyższych etiologii);
- interwencja – macytentan w terapii skojarzonej z sildenafilem lub z lekami z grupy PDE-5i;
- komparator – dowolny;
- poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - skuteczność:
 - zmiana wydolności wysiłkowej,
 - ocena duszności w skali Borga,
 - zmiana w skurczowym lub rozkurczowym ciśnieniu krwi,
 - jakość życia,
 - zmiana klasy czynnościowej wg WHO,
 - zmiana oporu naczyniowego płuc,
 - zmiana poziomu NT-proBNP,
 - pogorszenie kliniczne,

- metodyka badania: opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby;
- bezpieczeństwo:
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,
 - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

4.1.3.2 Kryteria dla komparatorów pomocniczych

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa dla komparatorów pomocniczych, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – dorośli pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o etiologii idiopatycznego, dziedzicznego PAH lub PAH związanego z chorobą tkanki łącznej (lub populacja, w której u > 60% pacjentów zdiagnozowano PAH o jednej z powyższych etiologii);
- interwencja i komparator – badania w których analizowano monoterapię sildenafilem lub lekami typu PDE-5i w porównaniu do placebo lub monoterapii bosentanem lub lekami typu ERA;
- poszukiwane punkty końcowe dot. skuteczności (co najmniej jedno kryterium obowiązkowe):
 - zmiana wydolności wysiłkowej,
 - ocena duszności w skali Borga,
 - zmiana w skurczowym lub rozkurczowym ciśnieniu krwi,
 - jakość życia,
 - zmiana klasy czynnościowej wg WHO,
 - zmiana oporu naczyniowego płuc,
 - zmiana poziomu NT-proBNP,
 - pogorszenie kliniczne;
- metodyka badania:
 - opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;

- publikacja w języku polskim lub angielskim.

4.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

4.1.4.1 Kryteria dla komparatora bezpośredniego

Z analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa dla komparatora bezpośredniego wykluczono badania z uwagi na:

- interwencję – jeżeli pacjenci przyjmowali równolegle dodatkową terapię specyficzną dla PAH (inną niż lekiem z grupy PDE-5i);
- metodykę badania:
 - artykuły przeglądowe i pogładowe,
 - listy do redakcji,
 - analizy post-hoc,
 - opisy przypadków, serie przypadków;
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, farmakokinetycznych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

4.1.4.2 Kryteria dla komparatorów pomocniczych

Z analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa dla komparatorów pomocniczych wykluczono badania z uwagi na:

- interwencję i komparator – w grupie podawanych leków typu PDE-5i dominowała inna terapia niż sildenafil, natomiast w grupie ERA – inna terapia niż bosentanem;
 - metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i pogładowe,
 - badania typu *cross-over*,
 - listy do redakcji,
 - analizy post-hoc,
 - badania obserwacyjne,
 - opisy przypadków, serie przypadków,
 - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
 - typ publikacji:
-

- abstrakty konferencyjne,
- opracowania wtórne,
- protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

4.1.5 Ocena jakości informacji

Ponieważ do przeglądu dla wszystkich komparatorów włączono tylko badania RCT, ich jakość oceniono, wg wytycznych AOTMiT, zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 20.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (I.L., B.W.). W przypadku braku zgodności dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 111.

4.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (I.L.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (B.W.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów

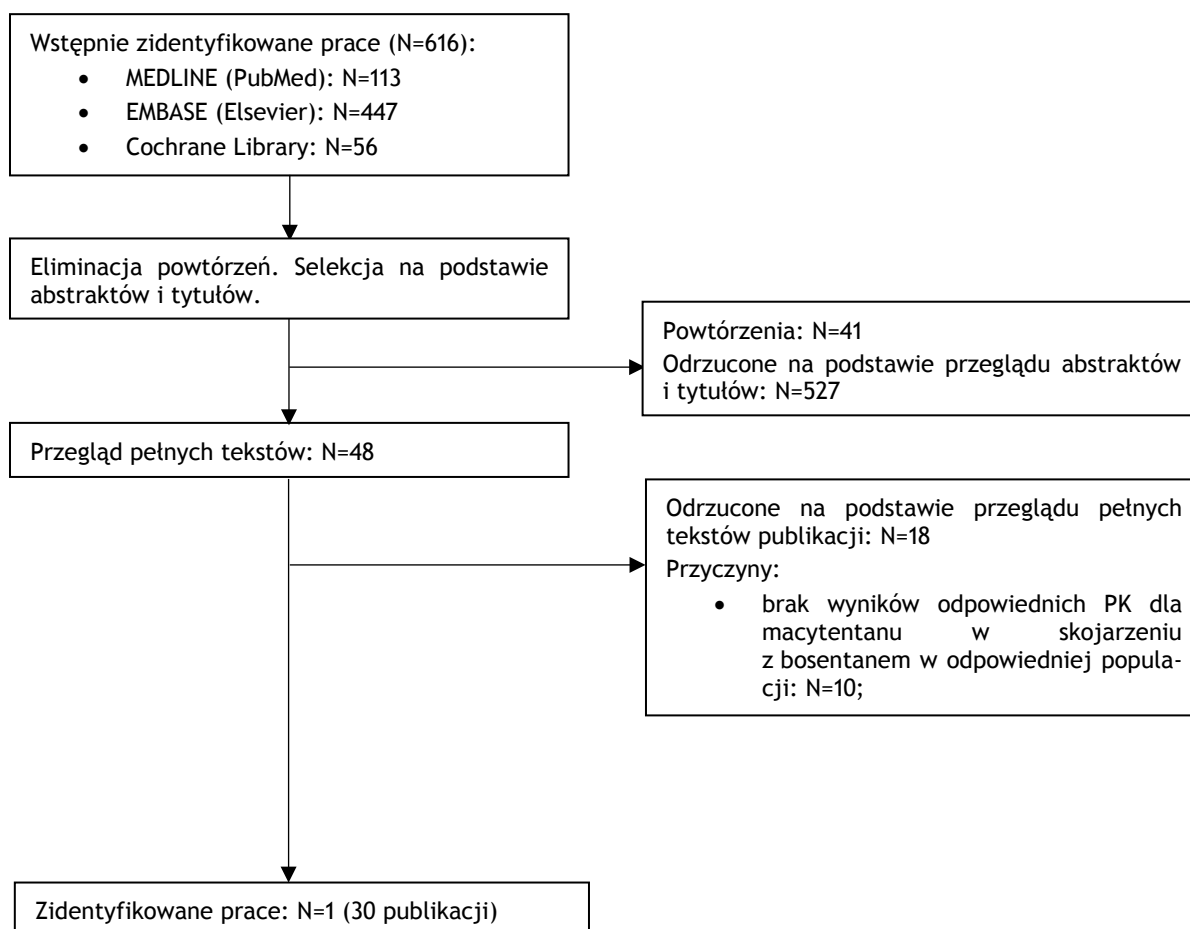
4.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji dla komparatora bezpośredniego

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla komparatora bezpośredniego oceniono wstępnie 616 publikacji. Po wykluczeniu 41 powtórzeń oraz selekcji na podstawie abstraktów i tytułów zidentyfikowano 48 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. 4.1.3.1 i 4.1.4.1). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 18 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono jedno randomizowane badanie kliniczne (30 publikacji) – SERAPHIN. Nie odnaleziono innych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.3 i 15.3.

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 6). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 23.

Rys. 6. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatora bezpośredniego – badania pierwotne (diagram QUOROM).



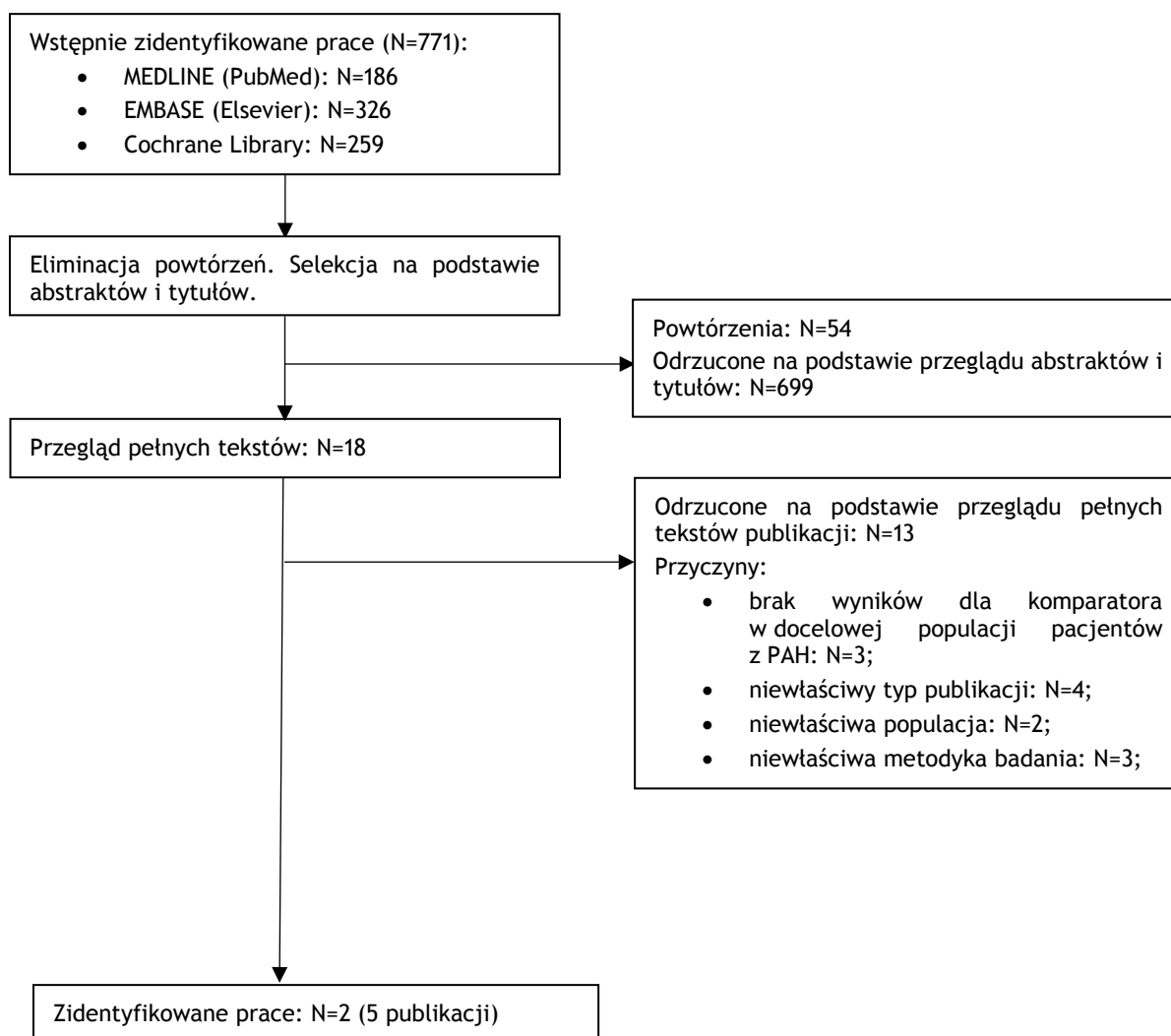
4.2.2 Wyniki wyszukiwania i selekcji dla komparatorów pomocniczych

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla komparatorów pomocniczych oceniono wstępnie 771 abstraktów. Po wykluczeniu 54 powtórzeń oraz selekcji na podstawie abstraktów i tytułów zidentyfikowano 18 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. 4.1.3.2 i 4.1.4.2). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 13 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono dwa randomizowane badania kliniczne (w pięciu publikacjach). Nie odnaleziono innych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 14.4 i 15.4.

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 7). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 23.

Rys. 7. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów pomocniczych – badania pierwotne (diagram QUOROM).



4.2.3 Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu (por. Tab. 23).

W badaniu SERAPHIN interwencją był jedynie macytentan, lecz część pacjentów (por. 23) włączonych do badania przyjmowała dodatkowo leki z grupy PDE-5i lub prostanoidy (przy czym pacjenci stosujący dodatkowo prostanoidy stanowili nieznaczny odsetek wszystkich pacjentów). Wszyscy pacjenci zostali randomizowani do grupy macytentanu lub placebo, stąd możliwość uzyskania wyników dla terapii skojarzonej macytentanem i sildenafilem.

Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 23.

Tab. 23. Skrócona charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do analizy skuteczności eksperymentalnej.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Lista sponsorów
SERAPHIN	IIA	<i>superiority</i>	151 ośrodków	39 krajów	macytentan w dawce 3 mg raz dziennie, macytentan w dawce 10 mg raz dziennie	placebo	Actelion Pharmaceuticals
SERAPH	IIA	<i>superiority</i>	b.d.	b.d.	sildenafil w dawce 50 mg BID przez 4 tyg., a następnie w dawce 50 mg TID	bosentan w dawce 62,5 mg BID przez 4 tyg., a następnie w dawce 125 mg BID	British Heart Foundation (dotacja projektu)
SUPER	IIA	<i>superiority</i>	53 ośrodki	USA, Meksyk, Ameryka Płd., Europa, Azja, Australia, Afryka Płd., Izrael	sildenafil w dawce 20 mg TID, sildenafil w dawce 40 mg TID, sildenafil w dawce 80 mg TID	placebo	Pfizer Global Research and Development, Sandwich, Kent, United Kingdom

b.d. – brak danych; BID – dwa razy dziennie; TID – trzy razy dziennie.

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT].

4.2.4 Ocena jakości danych

Dokładna ocena metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona przy zastosowaniu odpowiedniej skali zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawione w rozdziale 4.2.5.

Badania RCT włączone do raportu mają różną jakość. Badanie SERAPHIN zostało przeprowadzone zgodnie z protokołem, a ocenione w badaniu ryzyko błędu systematycznego jest niskie. Ponadto w badaniu nie zidentyfikowano uchybień w metodologii. Badanie zaprojektowano w celu testowania hipotezy o większej skuteczności. Główne analizy pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w populacji ITT. Badanie zostało przeprowadzone w populacji 742 pacjentów, co wydaje się znaczną liczbą, szczególnie zważając na fakt, że PAH jest chorobą sierocą. Również charakterystyka populacji wydaje się odpowiadająca tej, uwzględnionej we wniosku (znaczący odsetek stanowili pacjenci z IPA, HPAH oraz PAH-CTD).

Badania SERAPH i SUPER również zaprojektowano w celu testowania hipotezy o większej skuteczności. W badaniu SUPER analizę przeprowadzono na populacji ITT. Populacja ta jednak była zawężona, w przypadku większości punktów końcowych do pacjentów, u których przeprowadzono przynajmniej jeden pomiar po wizycie kwalifikującej dla odpowiednich punktów końcowych. Należy przy tym zaznaczyć, że nie określono precyzyjnie liczebności populacji w poszczególnych grupach, którzy zostali włączeni do analizy punktu 6MWD. Nie sprecyzowano również liczby pacjentów utraconych w poszczególnych grupach.

Badanie SERAPH z kolei przeprowadzono w małej populacji – 26 osób, a analiza została przeprowadzona w populacji, dla której otrzymano wyniki.

4.2.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane dla badania SERAPHIN oceniono na niskie, zaś dla pozostałych badań – na nieznanie (por. Tab. 24).

Tab. 24. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla komparatorów.

Badanie	SERAPHIN	SERAPH	SUPER
Randomizacja	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	nieznane	nieznane
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie	nieznane
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie

Ogólne ryzyko błędu	niskie	nieznane	nieznane
---------------------	--------	----------	----------

5 Analiza heterogeniczności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione. W przypadku niniejszej analizy analiza heterogeniczności dotyczy jedynie badań wykorzystanych do przeprowadzenia porównania pośredniego.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego [Cochrane Collaboration].

Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Również różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy badań pierwotnych włączonych do przeglądu (rozd. 22 i 23) możliwe było zestawienie najważniejszych różnic między badaniami. Przedstawiono je w poniższych rozdziałach (rozd. 5.1 i 5.2).

5.1 Heterogeniczność kliniczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice kliniczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności klinicznej. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 22 i 23. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje.

W badaniach PATENT-1 i SERAPHIN do grup riocyguatu 2,5 mg i macytentanu 10 mg włączono zbliżoną liczbę pacjentów. Jednak już w grupie placebo w poszczególnych badaniach liczebność pacjentów znacząco się różniła. Jeszcze większą różnicę odnotowano w badaniach SERAPH i SUPER, gdzie odpowiednie grupy były znacząco mniej liczne, szczególnie w badaniu SERAPH, do którego włączono łącznie 26 pacjentów.

Porównując charakterystykę włączonych pacjentów w poszczególnych badaniach nie zidentyfikowano istotnych różnic. Nieznaczną różnicę zaobserwowano w etiologii pacjentów – w badaniach PATENT-1 i SERAPHIN etiologię uwzględnioną we wniosku (IPAH/HPAH lub PAH-CTD) miało ok. 88/84% pacjentów, podczas gdy w badaniach pomostowych 100% lub > 90% pacjentów (przy ok. 50-60% pacjentów z IPAH, ok. 20% z PAH-CTD i bardzo niewielkim odsetku HPAH – w przypadku badań SUPER i SERAPHIN w populacji nie było pacjentów z HPAH). Również jeżeli chodzi o klasę WHO-FC, tam gdzie informacja była dostępna, włączano przede wszystkim pacjentów z II lub III klasą, przy czym odsetki poszczególnych klas były porównywalne. Należy wspomnieć również o wyniku 6MWD, którego średnia w każdej grupie była porównywalna o tyle, że wskazywała, że pacjenci są w podobnym stadium zaawansowania choroby oraz że wartość testu 6MWD nie powinna wpływać na wyniki w poszczególnych grupach (średnie różniły się jednak na tyle, że nie pozwalały na analizę wartości końcowych testu 6MWD).

Najistotniejszą różnicą dotyczącą populacji była możliwość stosowania innych leków specyficznych wobec PAH: w badaniu PATENT-1 były to leki z grupy ERA lub prostanoidy, natomiast w badaniu SERAPHIN były to leki z grupy PDE-5i i prostanoidy (przy czym w obu badaniach odsetki pacjentów stosujących prostanoidy były nieznaczne). Kierując się tą niezgodnością nie zdecydowano się na porównanie pośrednie, w którym konieczne byłoby utożsamienie wyników dla ramienia z badania SERAPHIN, w którym pacjenci przyjmowali leki z grupy PDE-5i oraz dla ramienia z badania PATENT-1, w którym pacjenci przyjmowali leki z grupy ERA. Zdecydowano się zatem wykorzystać porównanie pomostowe do przeprowadzenia porównania pośredniego. W przypadku badań pomostowych przyjmowanie poszczególnych terapii specyficznych wobec PAH było niemożliwe (wg. kryteriów wykluczenia pacjentów), natomiast dane dotyczące możliwości przyjmowania innych terapii nie zostały uwzględnione. Brak jest również informacji o dawkowaniu leków z grup ERA i PDE-5 w badaniach SERAPHIN i PATENT-1.

Rozbieżności mogły pojawić się również w zakresie dawkowania odpowiednich leków – w badaniach PATENT-1 i SERAPHIN nie opisano dawkowania leków, które pacjenci przyjmowali przed rozpoczęciem badania (tj. leków z grupy ERA, PDE-5i oraz prostanoidów). W badaniu SUPER pacjenci przyjmowali 50 mg sildenafilu BID oraz bosentan zgodnie z ChPL. W badaniu SERAPHIN sildenafil był już przyjmowany zgodnie z ChPL – 20 mg TID.

W zakresie punktu końcowego, który zdecydowano się uwzględnić w porównaniu pośrednim nie zidentyfikowano różnic w definicji.

5.2 Heterogeniczność metodyczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice metodyczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 22 i 23. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje.

Jedną z najważniejszych zidentyfikowanych różnic jest horyzont badania, który znacznie różnił się pomiędzy badaniami PATENT-1 i SERAPHIN, w pierwszym było to 12 tyg., w drugim sześć miesięcy. Ponieważ, jak wskazują wyniki badania PATENT-2 [Rubin 2015], dystans w teście 6MW wciąż rośnie po 12 tyg. od rozpoczęcia podawania riocyguatu, wyniki dla interwencji mogą być niższe niż gdyby były ocenione po 6 miesiącach tak jak w przypadku badania dla macytentanu. W tym przypadku horyzont badań pomostowych ma mniejsze znaczenie, choć jest bardziej zbliżony do badania PATENT-1 – 12 (badanie SUPER) lub 16 tygodni (badanie SERAPH).

Jak już wspomniano wyżej, badania różnią się wielkością – szczególnie badanie pomostowe SERAPH, które zostało przeprowadzone na bardzo niewielkiej populacji i, pomimo że nie podano liczby ośrodków, można przypuszczać, że jest ona znacznie niższa niż w badaniach PATENT-1 i SERAPHIN (ok. 120/150 ośrodków).

5.3 Podsumowanie

W Tab. 25 przedstawiono zidentyfikowane różnice istotne klinicznie oraz metodologiczne w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Tab. 25. Zidentyfikowane różnice istotne klinicznie oraz metodologiczne w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

	PATENT-1	SERAPHIN	SUPER	SERAPH
populacja	dotkowe leczenie przeciw PAH: leki z grupy ERA (ok. 43%)	dotkowe leczenie przeciw PAH: leki z grupy PDE-5i (ok. 60,2%)	brak informacji o leczeniu dodatkowym przeciw PAH	brak informacji o leczeniu dodatkowym przeciw PAH
interwencja	brak informacji o dawkowaniu leków z grupy ERA	brak informacji o dawkowaniu leków z grupy PDE-5i	dawkowanie sildenafilofilu – 20 mg TID (zgodnie z ChPL)	dawkowanie sildenafilofilu – 50 mg BID lub TID
punkty końcowe	porównanie pośrednie przeprowadzono tylko dla jednego punktu końcowego, dla którego nie zidentyfikowano różnic			
metodyka badania	duże badanie: przeprowadzone na dużej populacji w wielu ośrodkach (120/150 ośrodków)		badanie średnie, przeprowadzone w ok. 50 ośrodkach	małe badanie (włączono 26 pacjentów), brak informacji w ilu ośrodkach
	horyzont badania: 12 tygodni	horyzont badania: 6 miesięcy	horyzont badania: 12 tygodni	horyzont badania: 16 tygodni

BID – dwa razy dziennie; ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; ERA – antagonisty receptora endoteliny; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; PDE-5i – inhibitory fosfodiesterazy typu 5; TID – trzy razy dziennie.

6 Strategia analizy badań

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub *p-value* odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez przemnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu *p*, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym *p*. Dodatkowo na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *numer needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998]. W niniejszej analizie wszystkie oszacowane wyniki dotyczące różnicy ryzyka przedstawiono w postaci punktów procentowych (p.p.).

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości *p*.

Nie przeprowadzono metaanaliz, ponieważ dla każdego z uwzględnionych porównań odnaleziono po jednym badaniu.

Analiza wyników dla riocyguatu w monoterapii z badania PATENT-1 możliwa była jedynie w porównaniu do placebo (bez dodatkowej terapii podstawowej), natomiast dla terapii skojarzonej z bosentanem – w odniesieniu do monoterapii bosentanem (czyli grupy, w której pacjenci przyjmowali podstawową terapię bosentanem i placebo). Wynika to z konstrukcji badania, w którym pacjenci przyjmujący bosentan lub nie byli na początku randomizowani do dwóch grup: włączenia riocyguatu lub placebo. Niemożliwe byłoby zatem odniesienie wyników dla riocyguatu w terapii skojarzonej z bosentanem do wyników dla samego placebo. W tym przypadku niemożliwe byłoby stwierdzenie, że pacjenci zostali randomizowani do poszczególnych grup. Podobnie jest w przypadku danych dotyczących terapii skojarzonej macytentanem i sildenafilem, w tym przypadku niektórzy pacjenci na wejściu do badania otrzymywali już sildenafil. Również niemożliwe byłoby porównanie grupy przyjmującej macytentan i sildenafil do grupy przyjmującej jedynie placebo.

W głównej mierze zdecydowano się na zestawienie jakościowe wyników badań PATENT-1 i SERAPHIN oraz, w przypadku gdy było to możliwe, na analizę porównującą pośrednio sku-

teczność leczenia interwencji i komparatora przy użyciu metody Buchera [Bucher 1997]. Porównanie pośrednie zdecydowano się wykonać jedynie dla punktu końcowego 6MWD ponieważ dla pozostałych punktów końcowych w badaniu SERAPHIN nie raportowano wyników dla subpopulacji pacjentów przyjmujących dodatkowe leczenie przeciw PAH. W przypadku, gdy wyników nie raportowano w subpopulacjach pacjentów stosujących monoterapię lub terapię skojarzoną macytentanem, nie wiadomo, z stosowania której terapii wynikają korzyści, dlatego nie zdecydowano się wykorzystać ich w analizie.

Wyniki dla badania PATENT-1 prezentowano jedynie dla grupy pacjentów, którzy byli leczeni riocyguatem w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie, o ile wyniki dla analizowanych punktów końcowych były przedstawione jedynie dla tej dawki. Nie raportowano wyników dla pacjentów, którzy byli leczeni riocyguatem w maksymalnej dawce 1,5 mg trzy razy dziennie, ponieważ dawka ta jest niezgodna z dawkowaniem leku wg ChPL. Dawka 1,5 mg TID była przyjmowana również przez pacjentów, którzy być może powinni przyjmować wyższą dawkę, zatem wyniki dla tej grupy mogą być zaburzone na niekorzyść interwencji.

W analizie skuteczności przedstawiono wyniki dla porównań:

- monoterapia riocyguatem vs placebo,
- terapia skojarzona riocyguatem z bosentanem (grupa w której pacjenci otrzymywali riocyguat i leki z grupy ERA, głównie bosentan) vs bosentan,
- riocyguat vs placebo (oba dodane do ERA lub nie, bez rozróżnienia) – wyniki dla całej populacji pacjentów z badania PATENT-1, nie przedstawione w subpopulacjach pacjentów przyjmujących podstawową terapię ERA lub nie,
- terapia skojarzona macytentanem z sildenafilem (grupa, w której pacjenci otrzymywali macytentan oraz leki z grupy PDE-5 lub prostanoidy, wśród których sildenafil stanowił zdecydowaną większość) vs sildenafil,
- macytentan vs placebo (oba dodane do PDE-5i lub nie, bez rozróżnienia) – wyniki dla całej populacji pacjentów z badania SERAPHIN, nie przedstawione w subpopulacjach pacjentów przyjmujących podstawową terapię innymi lekami przeciw PAH oraz

porównania pośrednie:

- monoterapia riocyguatem vs terapia skojarzona macytentanem i sildenafilem – porównanie przeprowadzono przy wykorzystaniu badania pomostowego SUPER (z uwzględnieniem wyników porównania placebo vs sildenafil w dawce 20 mg TID),
- terapia skojarzona riocyguatem i bosentanem vs terapia skojarzona macytentanem i sildenafilem – porównanie przeprowadzono przy wykorzystaniu badania pomostowego SERAPH (z uwzględnieniem wyników porównania bosentan vs sildenafil).

W analizie bezpieczeństwa przedstawiono jedynie wyniki porównań: riocyguat vs placebo oraz macytentan vs placebo, ponieważ wyniki w subpopulacjach nie były dostępne.

Postanowiono nie robić porównania pośredniego przez placebo, ponieważ w grupie placebo w badaniu PATENT-1 byli również pacjenci przyjmujący leki z grupy ERA, natomiast w badaniu SERAPHIN, w grupie placebo znajdowali się również pacjenci przyjmujący leki typu PDE-5i lub prostanoidy. Zdecydowano, że porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań

pomocniczych placebo vs sildenafil oraz bosentan vs sildenafil, mimo licznych ograniczeń (por. 7.1.6), będzie jednak bardziej prawidłowe.

7 Analiza skuteczności eksperymentalnej

7.1 Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD)

7.1.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu po 12 tygodniach w porównaniu ze stanem wyjściowym. W grupie stosującej riocyguat wynik zwiększył się średnio o 30 m, zaś w grupie stosującej placebo – zmniejszył się o 6 m. Różnicę średnich oszacowano na MD=36,00 m, 95% CI=(18,93; 53,07).

Wynik ten wskazuje na istotną statystycznie przewagę riocyguatu w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – zmiany 6MWD w badaniu PATENT-1 (por. Tab. 26).

Tab. 26. Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD) – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg			Plc			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	254	30,00	66,00	126	-6,00	86,00	36,00 (18,93; 53,07)	<0,0001

Wyniki dla odległości w teście 6-minutowego marszu przedstawiono w metrach.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; Plc – placebo; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.1.2 Riocyguat w monoterapii vs placebo

W badaniu PATENT-1 wyniki zmiany 6MWD oceniono również w subpopulacji pacjentów, którzy nie przyjmowali dodatkowego leczenia specyficznego przeciw PAH. W grupie stosującej monoterapię riocyguatem wynik zwiększył się średnio o 32 m, zaś w grupie stosującej placebo – zmniejszył się o 6 m. Różnicę średnich oszacowano na MD=38,00 m, 95% CI=(13,07; 62,94).

Wynik ten wskazuje na istotną statystycznie przewagę riocyguatu w monoterapii w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – zmiany 6MWD w badaniu PATENT-1 (por. Tab. 27).

Tab. 27. Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD) – riocyguat w monoterapii vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO mono			Plc			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		

Badanie	Horyzont,	RIO mono			Plc			MD (13,07; 62,94)	p
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	123	32,00	74,00	66	-6,00	88,00	38,00 (13,07; 62,94)	0,0032

Wyniki dla odległości w teście 6-minutowego marszu przedstawiono w metrach.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; Plc – placebo; RIO mono – riocycguat w monoterapii; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.1.3 Riocycguat w skojarzeniu z bosentanem vs bosentan

W badaniu PATENT-1 wyniki zmiany 6MWD (po 12 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej) oceniono również w subpopulacji pacjentów, którzy przyjmowali dodatkowe leczenie specyficzne przeciw PAH. W grupie stosującej terapię skojarzoną riocycguatem i bosentanem wynik zwiększył się średnio o 23 m, zaś w grupie stosującej bosentan – zmniejszył się o 0,4 m. Różnicę średnich oszacowano na MD=23,40 m, 95% CI=(0,65; 47,45).

Wynik porównania riocycguatu w terapii skojarzonej z bosentanem vs bosentan w monoterapii w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – zmiany 6MWD w badaniu PATENT-1 był nieistotny statystycznie (por. Tab. 28).

Tab. 28. Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD) – riocycguat w terapii skojarzonej z bosentanem vs bosentan.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO + BOS			BOS			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	113	23,00	51,00	54	-0,40	83,00	23,40 (-0,65; 47,45)	0,0583

Wyniki dla odległości w teście 6-minutowego marszu przedstawiono w metrach.

BOS – bosentan; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; RIO + BOS – riocycguat w skojarzeniu z bosentanem; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.1.4 Macytentan vs placebo

W badaniu SERAPHIN zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu po 6 miesiącach w porównaniu ze stanem wyjściowym była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej macytentan wynik zwiększył się średnio o 12,50 m, zaś w grupie stosującej placebo – zmniejszył się o 9,40 m. Różnicę średnich oszacowano na MD=21,90 m, 95% CI=(5,56; 38,24).

Wynik ten wskazuje na istotną statystycznie przewagę macytentanu w porównaniu z placebo w zakresie zmiany 6MWD w badaniu SERAPHIN (por. Tab. 29).

Tab. 29. Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD) – macytentan vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	MAC			Plc			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
SERAPHIN	ok. 24	242	12,50	83,54	249	-9,40	100,59	21,90 (5,56; 38,24)	0,0089

Wyniki dla odległości w teście 6-minutowego marszu przedstawiono w metrach.

CI – przedział ufności; MAC – macytentan; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; Plc – placebo; RIO – riocyguat; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.1.5 Macytentan w skojarzeniu z sildenafilem vs sildenafil

W badaniu SERAPHIN wyniki zmiany 6MWD (po 6 miesiącach w porównaniu do wartości wyjściowej) oceniono również w subpopulacji pacjentów, którzy przyjmowali dodatkowe leczenie przeciw PAH. W grupie stosującej macytentan z sildenafilem wynik zwiększył się średnio o 17,90 m, zaś w grupie stosującej tylko sildenafil – zmniejszył się o 7,80 m. Różnicę średnich oszacowano na MD=25,70 m, 95% CI=(7,04; 44,36).

Wynik ten wskazuje na istotną statystycznie przewagę macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w porównaniu z sildenafilem w monoterapii w zakresie zmiany 6MWD w badaniu SERAPHIN (por. Tab. 30).

Tab. 30. Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD) – macytentan w terapii skojarzonej z sildenafilem vs sildenafil.

Badanie	Horyzont, tyg.	MAC + SIL			SIL			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
SERAPHIN	ok. 24	154	17,90	82,26	154	-7,80	84,81	25,70 (7,04; 44,36)	0,0073

Wyniki dla odległości w teście 6-minutowego marszu przedstawiono w metrach.

CI – przedział ufności; MAC + SIL – terapia skojarzona macytentanem i sildenafilem; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; RIO – riocyguat; SD – odchylenie standardowe; SIL – sildenafil śr. – średnia.

7.1.6 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównania pośrednie:

- riocyguat w monoterapii vs macytentan w terapii skojarzonej z sildenafilem oraz
- riocyguat w terapii skojarzonej z bosentanem vs macytentan w terapii skojarzonej z sildenafilem.

W porównaniu wykorzystano badania PATENT-1 i SERAPHIN (dla interwencji i komparatora bezpośredniego) oraz SERAPH i SUPER (porównujących odpowiednio sildenafil vs bosentan i sildenafil vs placebo – komparatory wykorzystane w porównaniach pośrednich).

Należy jednak zaznaczyć, że interpretacja wyników z porównania pośredniego powinna być bardzo ostrożna ze względu na kilka czynników:

- stosunkowo niską jakość danych porównań wykorzystanych do porównania interwencji i komparatora tj. sildenafil vs placebo oraz sildenafil vs bosentan (por. 4.2.4),
- możliwe rozbieżności w wynikach dla testu 6MWD pomiędzy grupami przyjmującymi bosentan i sildenafil w badaniach pomostowych i w badaniach, w których pacjenci już na etapie włączenia do badania przyjmowali przez przynajmniej 3 miesiące bosentan lub sildenafil; w badaniach, w których włączano pacjentów nieleczonych terapią przeciw PAH i w momencie rozpoczęcia podano sildenafil lub bosentan (SERAPH i SUPER) wyniki dla zmiany dystansu w teście 6MWD mogą być odpowiednio wyższe niż wyniki dla odpowiednich grup z badań PATENT-1 lub SERAPHIN, w których pacjenci ww. terapię otrzymywali już przez jakiś czas, przez co poziom 6MWD mógł się stabilizować; zmiana wyniku 6MWD w tych grupach może być zatem odpowiednio niższa,
- różny horyzont w badaniu – przede wszystkim pomiędzy badaniem PATENT-1 a badaniem SERAPHIN (12 tyg. vs 6 msc.)
- możliwe niezgodności w dawkowaniu sildenafilu w badaniach – w badaniu SERAPHIN nie opisano sposobu dawkowania sildenafilu, w badaniu SERAPH była to dawka 50 mg BID przez 4 tyg., a następnie 50 mg TID przez kolejne 12 tyg., z badania SUPER wykorzystano natomiast wyniki dla riocyguatu w dawce 20 mg, ze względu na dawkowanie wg ChPL [ChPL Revatio].
- inne możliwe rozbieżności w wynikach wynikające z heterogeniczności klinicznej i metodycznej badań (por. 5.1 i 5.2).

W Tab. 31 przedstawiono wyniki z badań SUPER i SERAPHIN, w zakresie dystansu 6MWD.

Tab. 31. Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD) – bosentan vs sildenafil i placebo vs sildenafil.

Porównanie, badanie	Horyzont, tyg.	Plc/BOS			SIL			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
placebo vs sildenafil, SUPER	12 tyg.	70	1,60	38,67	69	41,20	41,96	-39,60 (-53,02; -26,18)	<0,0001
bosentan vs sildenafil, SERAPH	16 tyg.	12	59,00	53,02	13	114,00	85,54	-55,00 (-110,34; 0,34)	0,0637

Wyniki dla odległości w teście 6-minutowego marszu przedstawiono w metrach.

BOS – bosentan; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; Plc – placebo; p – wartość p; SD – odchylenie standardowe; SIL – sildenafil śr. – średnia.

Poniżej przedstawiono wyniki różnicy średnich dla przeprowadzonych porównań pośrednich (por. Tab. 32). Otrzymane wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 32. Porównania pośrednie.

Porównanie	MD (95% CI)

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich.

7.2 Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR)

7.2.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 zmiana naczyniowego oporu płucnego po 12 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej riocyguat wynik zmniejszył się średnio o 223 dyn*sec*cm⁻⁵, zaś w grupie stosującej placebo o 9 dyn*sec*cm⁻⁵. Różnicę średnich oszacowano na MD=-214,00 dyn*sec*cm⁻⁵, 95% CI=(-282,75; -145,25).

Wynik ten wskazuje na istotną statystycznie przewagę riocyguatu w porównaniu z placebo w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiany PVR w badaniu PATENT-1 (por. Tab. 33).

Tab. 33. Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg			Plc			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	232	-223,00	260,00	107	-9,00	317,00	-214,00 (-282,75; -145,25)	<0,0001

Wyniki dla zmiany naczyniowego oporu płucnego przedstawiono w dyn*sec*cm⁻⁵.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; Plc – placebo; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.2.2 Riocyguat w monoterapii vs placebo

W badaniu PATENT-1 zmiana naczyniowego oporu płucnego po 12 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej była oceniana również w podgrupie pacjentów nie przyjmujących dodatkowej terapii specyficznej przeciw PAH. W grupie stosującej riocyguat wynik zmniejszył się średnio o 259 dyn*sec*cm⁻⁵, zaś w grupie stosującej placebo o 17 dyn*sec*cm⁻⁵. Różnicę średnich oszacowano na MD=-276,00 dyn*sec*cm⁻⁵, 95% CI=(-385,68; -166,32).

Wynik ten wskazuje na istotną statystycznie przewagę riocyguatu w monoterapii w porównaniu z placebo w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiany PVR w badaniu PATENT-1 (por. Tab. 34).

Tab. 34. Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) – riociguat w monoterapii vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO mono			Plc			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Humbert 2013	12	115	-259,00	296,00	55	17,00	361,00	-276,00 (-385,68; -166,32)	<0,0001

Wyniki dla zmiany naczyniowego oporu płucnego przedstawiono w $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; Plc – placebo; RIO mono – riociguat w monoterapii; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.2.3 Riociguat w skojarzeniu z bosentanem vs bosentan

W badaniu PATENT-1 zmiana naczyniowego oporu płucnego po 12 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej była oceniana również w podgrupie pacjentów przyjmujących dodatkową terapię specyficzną przeciw PAH. W grupie stosującej riociguat wynik zmniejszył się średnio o $174 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$, zaś w grupie stosującej bosentan o $46 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$. Różnicę średnich oszacowano na $\text{MD}=-128,00 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$, $95\% \text{ CI}=(213,03; 42,97)$.

Wynik ten wskazuje na istotną statystycznie przewagę riociguatu w skojarzeniu z bosentanem w porównaniu z bosentanem w monoterapii w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiany PVR w badaniu PATENT-1 (por. Tab. 35).

Tab. 35. Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) – riociguat w terapii skojarzonej z bosentanem vs bosentan.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO + BOS			BOS			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Humbert 2013	12	100	-174,00	202,00	48	-46,00	266,00	-128,00 (-213,03; -42,97)	0,0037

Wyniki dla zmiany naczyniowego oporu płucnego przedstawiono w $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$.

BOS – bosentan; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; RIO + BOS – riociguat w skojarzeniu z bosentanem; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.2.4 Macytentan vs placebo

W badaniu SERAPHIN średni odsetek naczyniowego oporu płucnego po 12 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej był drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej macytentan wynik stanowił 71,3% wartości początkowej, zaś w grupie stosującej placebo 115,8% wartości początkowej. Różnicę średnich oszacowano na $\text{MD}=-44,50\%$, $95\% \text{ CI}=(-59,57; -29,43)$.

Wynik ten wskazuje na istotną statystycznie przewagę macytentanu w porównaniu z placebo w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – odsetka PVR w badaniu SERAPHIN (por. Tab. 36).

Tab. 36. Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) – macytentan vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	MAC			Plc			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
SERAPHIN Pulido 2013	12	48	71,30	33,58	50	115,80	42,21	-44,50 (-59,57; -29,43)	<0,0001

Wyniki dla zmiany naczyniowego oporu płucnego przedstawiono w $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$.

CI – przedział ufności; MAC – macytentan w dawce 10 mg; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; Plc – placebo; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.3 Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP)

7.3.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B po 12 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej riocyguat wynik zmniejszył się średnio o 198 pg/ml, zaś w grupie stosującej placebo – zwiększył się o 232 pg/ml. Różnicę średnich oszacowano na MD=-430,00 pg/ml, 95% CI=(-724,86; -135,14).

Wynik ten wskazuje na istotną statystycznie przewagę riocyguatu w porównaniu z placebo w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiany NT-proBNP w badaniu PATENT-1 (por. Tab. 37).

Tab. 37. Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg			Plc			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	228	-198,00	1721,00	106	232,00	1011,00	-430,00 (-724,86; -135,14)	0,0045

Wyniki dla zmiany stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B przedstawiono w pg/ml.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; Plc – placebo; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.3.2 Riocyguat w monoterapii vs placebo

W badaniu PATENT-1 zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B po 12 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej była oceniana również w podgrupie pacjentów nie przyjmujących dodatkowej terapii specyficznej przeciw PAH.

W grupie stosującej riocyguat wynik zmniejszył się średnio o 443 pg/ml, zaś w grupie stosującej placebo – zwiększył się o 190 pg/ml. Różnicę średnich oszacowano na MD=-633,00 pg/ml, 95% CI=(-959,38; -306,62).

Wynik ten wskazuje na istotną statystycznie przewagę riocyguatu w monoterapii w porównaniu z placebo w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiany NT-proBNP w badaniu PATENT-1 (por. Tab. 38).

Tab. 38. Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) – riocyguat w monoterapii vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO mono			Plc			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Humbert 2013	12	113	-443,00	1233,00	54	190,00	878,00	-633,00 (-959,38; -306,62)	0,0002

Wyniki dla zmiany stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B przedstawiono w pg/ml.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; Plc – placebo; RIO mono – riocyguat w monoterapii; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.3.3 Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem vs bosentan

W badaniu PATENT-1 zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B po 12 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej była oceniana również w podgrupie pacjentów przyjmujących dodatkową terapię specyficzną przeciw PAH. W grupie stosującej riocyguat wynik zwiększył się średnio o 90 pg/ml, zaś w grupie stosującej bosentan o 172 pg/ml. Różnicę średnich oszacowano na MD=-82,00 pg/ml, 95% CI=(-571,80; 407,80).

Wynik porównania riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem z bosentanem w monoterapii w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiany NT-proBNP w badaniu PATENT-1 był nieistotny statystycznie (por. Tab. 39).

Tab. 39. Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) – riocyguat w terapii skojarzonej z bosentanem vs bosentan.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO + BOS			BOS			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Humbert 2013	12	98	90,00	2212,00	46	172,00	759,00	-82,00 (-571,80; 407,80)	0,7433

Wyniki dla zmiany stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B przedstawiono w pg/ml.

BOS – bosentan; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; RIO + BOS – riocyguat w skojarzeniu z bosentanem; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.4 Zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga

7.4.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga po 12 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej riocyguat wynik zmniejszył się średnio o 0,40 pkt., zaś w grupie stosującej placebo zwiększył się o 0,10 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-0,50 pkt., 95% CI=(-0,92; -0,08).

Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę riocyguatu w porównaniu z placebo w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga w badaniu PATENT-1 (por. Tab. 40).

Tab. 40. Zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg			Plc			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	254	-0,40	1,70	126	0,10	2,10	-0,50 (-0,92; -0,08)	0,0208

Wyniki dla zmiany oceny duszności wysiłkowej w skali Borga przedstawiono w punktach.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; Plc – placebo; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.4.2 Riocyguat w monoterapii vs placebo

W badaniu PATENT-1 zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga po 12 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej była oceniana również w podgrupie pacjentów nie przyjmujących dodatkowej terapii specyficznej przeciw PAH. W grupie stosującej riocyguat wynik zmniejszył się średnio o 0,40 pkt., zaś w grupie stosującej placebo – zwiększył się o 0,02 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-0,42 pkt., 95% CI=(-1,02; 0,18).

Wynik porównania riocyguatu w monoterapii z placebo w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga w badaniu PATENT-1 był nieistotny statystycznie (por. Tab. 41).

Tab. 41. Zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga – riocyguat w monoterapii vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO mono			Plc			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Humbert 2013	12	123	-0,40	1,60	66	0,02	2,20	-0,42 (-1,02; 0,18)	0,1727

Wyniki dla zmiany oceny duszności wysiłkowej w skali Borga przedstawiono w punktach.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; Plc – placebo; RIO mono – riocyguat w monoterapii; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.4.3 Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem vs bosentan

W badaniu PATENT-1 zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga po 12 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej była badana również w podgrupie pacjentów przyjmujących dodatkową terapię specyficzną przeciw PAH. W grupie stosującej riocyguat wynik zmniejszył się średnio o 0,40 pkt., zaś w grupie stosującej bosentan – zwiększył się o 0,20 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-0,60, 95% CI=(-1,24; 0,04).

Wynik porównania riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem z bosentanem w monoterapii w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga w badaniu PATENT-1 był nieistotny statystycznie (por. Tab. 42).

Tab. 42. Zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga – riocyguat w terapii skojarzonej z bosentanem vs bosentan.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO + BOS			BOS			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Humbert 2013	12	113	-0,40	1,90	54	0,20	2,00	-0,60 (-1,24; 0,04)	0,0672

Wyniki dla zmiany oceny duszności wysiłkowej w skali Borga przedstawiono w punktach.

BOS – bosentan; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; RIO + BOS – riocyguat w skojarzeniu z bosentanem; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.5 Zmiana jakości życia (pomiar EQ-5D)

7.5.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 zmiana jakości życia (pomiar EQ-5D) po 12 tygodniach w porównaniu z wartością wyjściową była drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej riocyguat wynik zwiększył się średnio o 0,03 pkt., zaś w grupie stosującej placebo – zmniejszył o 0,03 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=0,06 pkt., 95% CI=(0,00; 0,12).

Wynik porównania riocyguatu z placebo w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiana jakości życia (pomiar EQ-5D) w badaniu PATENT-1 był nieistotny statystycznie (por. Tab. 43).

Tab. 43. Zmiana jakości życia (pomiar EQ-5D) – riociguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg			Plc			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	253	0,03	0,24	124	-0,03	0,30	0,06 (0,00; 0,12)	0,0528

Wyniki dla zmiany jakości życia (pomiar EQ-5D) przedstawiono w punktach.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; Plc – placebo; RIO 2,5 mg – riociguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.5.2 Riociguat w monoterapii vs placebo

W badaniu PATENT-1 zmiana jakości życia (pomiar EQ-5D) po 12 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej była oceniana również w podgrupie pacjentów nie przyjmujących terapii dodatkowej przeciw PAH. W grupie stosującej riociguat wynik zwiększył się średnio o 0,01 pkt., zaś w grupie stosującej placebo – zmniejszył o 0,01 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=0,02 pkt., 95% CI=(-0,07; 0,11).

Wynik porównania riociguatu z placebo w zakresie drugorzędowego punktu końcowego zmiana jakości życia (pomiar EQ-5D) w badaniu PATENT-1 był nieistotny statystycznie (por. Tab. 44).

Tab. 44. Zmiana jakości życia (pomiar EQ-5D) – riociguat w monoterapii vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO mono			Plc			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Humbert 2013	12	123	0,01	0,30	64	-0,01	0,30	0,02 (-0,07; 0,11)	0,6658

Wyniki dla zmiany jakości życia (pomiar EQ-5D) przedstawiono w punktach.

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; Plc – placebo; RIO mono – riociguat w monoterapii; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.5.3 Riociguat w skojarzeniu z bosentanem vs bosentan

W badaniu PATENT-1 zmiana jakości życia (pomiar EQ-5D) po 12 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej była badana również w podgrupie pacjentów przyjmujących terapię dodatkową przeciw PAH. W grupie stosującej riociguat wynik zwiększył się średnio o 0,04 pkt., zaś w grupie stosującej bosentan – zmniejszył się o 0,03 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=0,07, 95% CI=(-0,02; 0,16).

Wynik porównania riociguatu w skojarzeniu z bosentanem z bosentanem w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiana jakości życia (pomiar EQ-5D) w badaniu PATENT-1 był nieistotny statystycznie (por. Tab. 45).

Tab. 45. Zmiana jakości życia (pomiar EQ-5D) – riocyguat w terapii skojarzonej z bosentanem vs bosentan.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO + BOS			BOS			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Humbert 2013	12	112	0,04	0,20	54	-0,03	0,30	0,07 (-0,02; 0,16)	0,1216

Wyniki dla zmiany jakości życia (pomiar EQ-5D) przedstawiono w punktach.

BOS – bosentan; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; RIO + BOS – riocyguat w skojarzeniu z bosentanem; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.6 Zmiana jakości życia (pomiar LPH)

7.6.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 zmiana jakości życia (pomiar LPH) po 12 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej była drugorzędowym punktem końcowym. W skali tej, uzyskanie niższego wyniku świadczy o wyższej jakości życia. W grupie stosującej riocyguat wynik zmniejszył się średnio o 6,00 pkt., zaś w grupie stosującej placebo – zwiększył się o 0,40 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-6,40 pkt., 95% CI=(10,33; -2,47).

Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę riocyguatu w porównaniu z placebo w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiana jakości życia (pomiar LPH) w badaniu PATENT-1 (por. Tab. 46).

Tab. 46. Zmiana jakości życia (pomiar LPH) – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg			Plc			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	247	-6,00	18,00	122	0,40	18,20	-6,40 (-10,33; -2,47)	0,0015

Wyniki dla zmiany jakości życia (pomiar LPH) przedstawiono w punktach (przy czym niższy wynik w ankiecie oznaczał lepszą jakość życia pacjenta).

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; Plc – placebo; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.6.2 Riocyguat w monoterapii vs placebo

W badaniu PATENT-1 zmiana jakości życia (pomiar LPH) po 12 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej była oceniana również w podgrupie pacjentów nie przyjmujących dodatkowej terapii specyficznej przeciw PAH. W grupie stosującej riocyguat wynik zmniejszył się średnio o 5,50 pkt., zaś w grupie stosującej placebo – zwiększył się o 2,10 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-7,60 pkt., 95% CI=(-13,04; -2,16).

Wynik wskazuje na istotną statystycznie przewagę riocyguatu w porównaniu z placebo w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiana jakości życia (pomiar LPH) w badaniu PATENT-1 (por. Tab. 47).

Tab. 47. Zmiana jakości życia (pomiar LPH) – riocyguat w monoterapii vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO mono			Plc			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Humbert 2013	12	120	-5,50	20,10	65	2,10	16,80	-7,60 (-13,04; -2,16)	0,0068

Wyniki dla zmiany jakości życia (pomiar LPH) przedstawiono w punktach (przy czym niższy wynik w ankiecie oznaczał lepszą jakość życia pacjenta).

CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; Plc – placebo; RIO mono – riocyguat w monoterapii; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.6.3 Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem vs bosentan

W badaniu PATENT-1 zmiana jakości życia (pomiar LPH) po 12 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowej była oceniana również w podgrupie pacjentów przyjmujących dodatkową terapię specyficzną przeciw PAH. W grupie stosującej riocyguat wynik zmniejszył się średnio o 6,30 pkt., zaś w grupie stosującej bosentan o 1,70 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-4,60, 95% CI=(-10,73; 1,53).

Wynik porównania riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem z bosentanem w monoterapii w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – zmiana jakości życia (pomiar LPH) w badaniu PATENT-1 był nieistotny statystycznie (por. Tab. 48).

Tab. 48. Zmiana jakości życia (pomiar LPH) – riocyguat w terapii skojarzonej z bosentanem vs bosentan.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO + BOS			BOS			MD (95% CI)	p
		N	śr.	SD	N	śr.	SD		
PATENT-1 Humbert 2013	12	110	-6,30	14,00	51	-1,70	20,20	-4,60 (-10,73; 1,53)	0,1433

Wyniki dla zmiany jakości życia (pomiar LPH) przedstawiono w punktach (przy czym niższy wynik w ankiecie oznaczał lepszą jakość życia pacjenta).

BOS – bosentan; CI – przedział ufności; MD – różnica średnich; N – liczba osób w badanej grupie; p – wartość p; RIO + BOS – riocyguat w skojarzeniu z bosentanem; SD – odchylenie standardowe; śr. – średnia.

7.7 Zmiana klasy czynnościowej WHO na niższą

7.7.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 zmiana klasy czynnościowej WHO po 12 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej była drugorzędowym punktem końcowym. Poniżej raportowano odsetek pacjen-

tów, u których nastąpiła zmiana klasy czynnościowej WHO na niższą. W grupie stosującej riocyguat odsetek ten wyniósł 20,9%, natomiast w grupie placebo 14,4%. Oszacowane – iloraz szans [OR=1,57, 95% CI=(0,87; 2,81)] oraz różnica ryzyka [RD=6,47 p.p., 95% CI=(-1,46; 14,39)] były nieistotne statystycznie (por. Tab. 49).

Tab. 49. Zmiana klasy czynnościowej WHO na niższą – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	Terapia, n/N (%)		Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		RIO 2,5 mg	Plc	
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	53/254 (20,9%)	18/125 (14,4%)	OR = 1,57 (0,87; 2,81), 0,1314
				RD = 6,47 (-1,46; 14,39), 0,1099
				15,47 NNT (68,40 NNH; 6,95 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

7.7.2 Macytentan vs placebo

W badaniu SERAPHIN zmiana klasy czynnościowej WHO po 6 msc. w porównaniu do wartości wyjściowej była drugorzędowym punktem końcowym. Poniżej raportowano odsetek pacjentów, u których nastąpiła zmiana klasy czynnościowej WHO na niższą. W grupie stosującej macytentan odsetek ten wyniósł 21,9%, natomiast w grupie placebo 13,1%. Oszacowane – iloraz szans [OR=1,85, 95% CI=(1,15; 2,98)] oraz różnica ryzyka [RD=8,75 p.p., 95% CI=(2,07; 15,43)] wskazują na istotną statystycznie przewagę macytentanu w porównaniu do placebo w zakresie poprawy klasy czynnościowej WHO (por. Tab. 50).

Tab. 50. Zmiana klasy czynnościowej WHO na niższą – macytentan vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	MAC, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
---------	----------------	--------------	--------------	--

Badanie	Horvzont	MAC n/N (%)	Plc n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI) p (dla OR)
SERAPHIN Pulido 2013	ok. 24	53/242 (21,9%)	33/251 (13,1%)	OR = 1,85 (1,15; 2,95), 0,0102
				RD = 8,75 (2,07; 15,43), 0,0102
				11,42 NNT (6,48 NNH; 48,24 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; MAC – macytentan w dawce 10 mg; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

7.8 Pogorszenie kliniczne

7.8.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie kliniczne w ciągu 12 tyg. był drugorzędowym punktem końcowym. Pogorszenie kliniczne w badaniu PATENT-1 jest złożonym punktem końcowym, który definiowano, jako wystąpienie przynajmniej jednego ze zdarzeń:

- zgon z dowolnej przyczyny,
- przeszczep serca lub płuc,
- septostomia przedsiionkowa,
- hospitalizacja z powodu przetrwałego pogorszenia PAH,
- rozpoczęcie nowej terapii specyficznej przeciw PAH (ERA, prostanoidy lub PDE-5i) lub zmiana w dotychczasowym leczeniu prostanoidami (np. zwiększenie liczby inhalacji) z powodu pogorszenia PAH,
- przetrwały spadek > 15% od wartości wyjściowej lub > 30% od poprzedniej zbadanej w dystansie 6-minutowego marszu spowodowany pogorszeniem PAH; utrzymanie się spadku musiało być potwierdzone przez kolejny pomiar po 14 dniach; w przypadku, gdy czas pomiędzy pierwszym zdarzeniem a wizytą końcową był mniejszy niż 14 dni, spadek był potwierdzany na wizycie końcowej,
- przetrwałe pogorszenie klasy WHO z powodu pogorszenia PAH; u pacjentów, u których nastąpił spadek WHO-FC z II lub III na IV, utrzymanie pogorszenia musiało być potwierdzone kolejną oceną po 14 dniach; w przypadku, gdy czas pomiędzy pierwszym zdarzeniem a wizytą końcową był mniejszy niż 14 dni, pogorszenie było potwierdzane na wizycie końcowej.

W grupie stosującej riocyguat odsetek wystąpienia pogorszenia klinicznego wyniósł 1,2%, natomiast w grupie placebo 6,3%. Oszacowane – iloraz szans [OR=0,18, 95% CI=(0,05; 0,68)] oraz różnica ryzyka [RD=-5,17 p.p., 95% CI=(-9,63; -0,71)] wskazują na istotną statystycznie przewagę riocyguatu w porównaniu do placebo w zakresie częstości występowania pogorszenia klinicznego (por. Tab. 51). Wyniki dla punktów końcowych, które były komponentami pogorszenia klinicznego w większości wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy riocyguatem a placebo, z wyjątkiem częstości rozpoczynania nowego le-

czenia przeciw PAH, która jest istotnie statystycznie niższa w grupie przyjmującej riociguat w porównaniu do grupy placebo.

Tab. 51. Pogorszenie kliniczne – riociguat vs placebo.

Badanie	Szczegółowy punkt końcowy	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	OR		RD		NNT/NNH (95% CI)
					OR (95% CI)	p	RD (95% CI, p.p.)	p	
PATENT-1 Ghofrani 2013a	wszystkie zdarzenia	12	3/254 (1,2%)	8/126 (6,3%)	0,18 (0,05; 0,68)	0,0114	-5,17 (-9,63; -0,71)	0,0231	19,35 NNT (10,39; 141,28) NNT
	hospitalizacja związana z NP	12	1/254 (0,4%)	4/126 (3,2%)	0,12 (0,01; 1,09)	0,0597	-2,78 (-5,94; 0,38)	0,0842	35,96 NNT (266,09 NNH; 16,84 NNT)
	rozpoczęcie nowego leczenia przeciw PH	12	1/254 (0,4%)	5/126 (4,0%)	0,10 (0,01; 0,83)	0,0330	-3,57 (-7,07; -0,08)	0,0450	27,98 NNT (14,15; 1249,68) NNT
	spadek 6MWD spowodowany NP	12	1/254 (0,4%)	2/126 (1,6%)	0,25 (0,02; 2,73)	0,2528	-1,19 (-3,51; 1,12)	0,3121	83,78 NNT (89,23 NNH; 28,51 NNT)
	wydłużające pogorszenie WHO-FC z powodu NP	12	0/254 (0,0%)	1/126 (0,8%)	0,16 (0,01; 4,06)	0,2699	-0,79 (-2,75; 1,16)	0,4264	126,00 NNT (86,04 NNH; 36,37 NNT)
	zgon	12	2/254 (0,8%)	3/126 (2,4%)	0,33 (0,05; 1,97)	0,2221	-1,59 (-4,47; 1,28)	0,2774	62,75 NNT (78,01 NNH; 22,38 NNT)

CI – przedział ufności; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; p.p. – punkty procentowe; PH – nadciśnienie płucne; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riociguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

7.8.2 Macytentan vs placebo

W badaniu SERAPHIN raportowany jest odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane związane z PAH lub zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 6 msc. jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Zdarzenie związane z PAH lub zgon z dowolnej przyczyny w badaniu SERAPHIN jest złożonym punktem końcowym, który definiowano, jako wystąpienie przynajmniej jednego ze zdarzeń:

- zgon z dowolnej przyczyny,
- rozpoczęcie leczenia prostanoidem dożylnym lub podskórnym,
- przeszczep płuc,
- septostomia przedsionkowa lub
- pogorszenie PAH, definiowane jako wystąpienie wszystkich zdarzeń łącznie:
 - spadek wyniku 6MWD \geq 15% od wartości wyjściowej, potwierdzony kolejnym testem przeprowadzonym innego dnia w ciągu kolejnych dwóch tygodni,
 - pogorszenie objawów PAH oraz
 - potrzeba dodatkowej terapii przeciw PAH.

W grupie stosującej macytentan odsetek ten wyniósł 31,4%, natomiast w grupie placebo 46,4%. Oszacowane – iloraz szans [OR=0,53, 95% CI=(0,37; 0,76)] oraz różnica ryzyka [RD=-15,00 p.p., 95% CI=(-23,50; -6,49)] wskazują na istotną statystycznie przewagę macytenta-
nu w porównaniu do placebo w zakresie częstości występowania zdarzenia niepożądanego związanego z PAH lub zgonu z dowolnej przyczyny (por. Tab. 52). Wyniki dla punktów końcowych, które były komponentami zdarzenia niepożądanego związanego z PAH lub zgonu z dowolnej przyczyny w większości wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy riocyguatem a placebo, z wyjątkiem częstości występowania pogorszenia klinicznego, która jest istotnie statystycznie niższa w grupie przyjmującej macytentan w porównaniu do grupy placebo.

Tab. 52. Zdarzenie niepożądane związane z PAH lub zgon z dowolnej przyczyny – macytentan vs placebo.

Badanie	Szczegółowy punkt końcowy	Horyzont, tyg.	MAC, n/N (%)	Plc, n/N (%)	OR		RD		NNT/NNH (95% CI)
					OR (95% CI)	p	RD (95% CI, p.p.)	p	
SERAPHIN Pulido 2013	wszystkie zdarzenia	ok. 24	76/242 (31,4%)	116/250 (46,4%)	0,53 (0,37; 0,76)	0,0007	-15,00 (-23,50; -6,49)	0,0006	6,67 NNT (4,25; 15,42) NNT
	zgon z dowolnej przyczyny	ok. 24	16/242 (6,6%)	17/250 (6,8%)	0,97 (0,48; 1,97)	0,9334	-0,19 (-4,61; 4,23)	0,9334	530,70 NNT (23,63 NNH; 21,70 NNT)
	rozpoczęcie leczenia prosta- noidem	ok. 24	1/242 (0,4%)	6/250 (2,4%)	0,17 (0,02; 1,41)	0,1007	-1,99 (-4,05; 0,08)	0,0590	50,33 NNT (1325,80 NNH; 24,70 NNT)
	przeszczep płu- ca	ok. 24	0/242 (0,0%)	0/250 (0,0%)	n.d.	n.d.	0,00 (-0,79; 0,79)	1,0000	n.d. NNH (126,10 NNH; 126,10 NNT)
	pogorszenie kliniczne	ok. 24	59/242 (24,4%)	93/250 (37,2%)	0,54 (0,37; 0,80)	0,0022	-12,82 (-20,89; -4,75)	0,0019	7,80 NNT (4,79; 21,06) NNT

CI – przedział ufności; MAC – macytentan w dawce 10 mg; n – liczba zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; n.d. – nie dotyczy; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; p.p. – punkty procentowe; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka.

8 Analiza skuteczności praktycznej

Do analizy skuteczności praktycznej włączono jedno badanie serii przypadków typu pre-test/posttest – Sulica 2015.

W badaniu zawarto opis trzech pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymujący riociguat doświadczali korzyści klinicznych, w tym złagodzenia objawów i poprawy parametrów hemodynamicznych, zwiększenia odległości w teście 6MWD oraz poprawy lub stabilizacji klasy czynnościowej WHO. Ponadto u pacjenta 1 raportowano ustabilizowanie wysycenia krwi tętniczej płucnej, obniżenie wartości PAP i PVR oraz wzrost wartości indeksu serca. Z kolei dla pacjenta 3 zaobserwowano spadek poziomu NT-proBNP (por. Tab. 53).

Tab. 53. Analiza ilościowa skuteczności praktycznej.

Punkt końcowy	Horyzont	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3
Pogorszenie kliniczne	6 miesięcy	nie*	nie	nie
Zmiana 6MWD, m	6 miesięcy	50	152 [†]	38
Zmiana WHO-FC	6 miesięcy	brak (wciąż II)	tak (z III na II) [‡]	tak (z III na II)
Wysycenie krwi tętniczej płucnej	9 miesięcy	stabilne 69%	b.d.	b.d.
Zmiana PAP, mm Hg	9 miesięcy	-23	b.d.	b.d.
Zmiana indeksu serca, L/min/m ²	9 miesięcy	3,13	b.d.	b.d.
Zmiana PVR, WU	9 miesięcy	-2,71	b.d.	b.d.
Zmiana poziomu NT-proBNP, pg/mL	6 miesięcy	b.d.	b.d.	-151,5

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; b.d. – brak danych; NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PAP – ciśnienie w tętnicy płucnej; PVR – naczyniowy opór płucny; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia; WU – jednostka Wooda.

* początkowo pacjent zgłaszał umiarkowane bóle głowy, które po 2 tyg. spontanicznie ustępowały,

[†] 4 tygodniowy horyzont,

[‡] 10 tygodniowy horyzont.

9 Analiza bezpieczeństwa

9.1 Dowolne zdarzenie niepożądane

9.1.1 Riocycuat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów doświadczających jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 89,4% w grupie stosującej riocycuat i 85,7% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,40, 95% CI=(0,74; 2,65)] oraz różnica ryzyka [RD=3,66 p.p., 95% CI=(-3,53; 10,85)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 54).

Tab. 54. Dowolne zdarzenie niepożądane – riocycuat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	227/254 (89,4%)	108/126 (85,7%)	OR = 1,40 (0,74; 2,65), 0,3007
				RD = 3,66 (-3,53; 10,85), 0,3190
				27,35 NNT (9,22 NNH; 28,29 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocycuat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.1.2 Macytentan vs placebo

W badaniu SERAPHIN odsetek pacjentów doświadczających jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w horyzoncie 6 miesięcy wyniósł 94,6% w grupie stosującej macytentan i 96,4% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,66, 95% CI=(0,28; 1,58)] oraz różnica ryzyka [RD=-1,76 p.p., 95% CI=(-5,42; 1,91)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 55).

Tab. 55. Dowolne zdarzenie niepożądane – macytentan vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	MAC, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
SERAPHIN Pulido 2013	ok. 24	229/242 (94,6%)	240/249 (96,4%)	OR = 0,66 (0,28; 1,58), 0,3497
				RD = -1,76 (-5,42; 1,91), 0,3475
				56,90 NNT (2,38 NNH; 18,44 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; MAC – macytentan w dawce 10 mg; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD –

Badanie	Horyzont	MAC, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR różnica ryzyka)
---------	----------	--------------	--------------	--

9.2 Zgon z dowolnej przyczyny

9.2.1 Riociguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon z dowolnej przyczyny w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 0,8% w grupie stosującej riociguat i 2,4% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,33, 95% CI=(0,05; 1,97)] oraz różnica ryzyka [RD=-1,59 p.p., 95% CI=(-4,47; 1,28)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 56).

Tab. 56. Zgon z dowolnej przyczyny – riociguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	2/254 (0,8%)	3/126 (2,4%)	OR = 0,33 (0,05; 1,97), 0,2221
				RD = -1,59 (-4,47; 1,28), 0,2774
				62,75 NNT (78,01 NNH; 22,38 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riociguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.2.2 Macytentan vs placebo

W badaniu SERAPHIN odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon w horyzoncie 6 miesięcy wyniósł 6,6% w grupie stosującej macytentan i 6,8% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,97, 95% CI=(0,48; 1,97)] oraz różnica ryzyka [RD=-0,19 p.p., 95% CI=(-4,61; 4,23)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 57).

Tab. 57. Zgon z dowolnej przyczyny – macytentan vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	MAC, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
SERAPHIN Pulido 2013	ok. 24	16/242 (6,6%)	17/250 (6,8%)	OR = 0,97 (0,48; 1,97), 0,9334
				RD = -0,19 (-4,61; 4,23), 0,9334
				530,70 NNT (23,63 NNH; 21,70 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; MAC – macytentan w dawce 10 mg; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka.

9.3 Hospitalizacja związana z PAH

9.3.1 Riociguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpiła hospitalizacja związana z PAH w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 0,4% w grupie stosującej riociguat i 3,2% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,12, 95% CI=(0,01; 1,09)] oraz różnica ryzyka [RD=-2,79 p.p., 95% CI=(-5,94; 0,38)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 58).

Tab. 58. Hospitalizacja związana z PAH – riociguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	1/254 (0,4%)	4/126 (3,2%)	OR = 0,12 (0,01; 1,09), 0,0597
				RD = -2,78 (-5,94; 0,38), 0,0842
				35,96 NNT (266,09 NNH; 16,84 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riociguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.3.2 Macytentan vs placebo

W badaniu SERAPHIN odsetek pacjentów, u których wystąpiła hospitalizacja związana z PAH w horyzoncie 6 miesięcy wyniósł 18,6% w grupie stosującej macytentan i 31,6% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,49, 95% CI=(0,33; 0,75)] oraz różnica ryzyka [RD=-13,00 p.p., 95% CI=(-20,57; -5,44)] wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania hospitalizacji w grupie przyjmującej macytentan niż w grupie placebo (por. Tab. 59).

Tab. 59. Hospitalizacja związana z PAH – macytentan vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	MAC, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
SERAPHIN Pulido 2013	ok. 24	45/242 (18,6%)	79/250 (31,6%)	OR = 0,49 (0,33; 0,75), 0,0010
				RD = -13,00 (-20,57; 5,44), 0,0008
				7,69 NNT (4,86; 18,39) NNT

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; MAC – macytentan w dawce 10 mg; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka.

9.4 Ból głowy

9.4.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 27,2% w grupie stosującej riocyguat i 19,8% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,51, 95% CI=(0,90; 2,53)] oraz różnica ryzyka [RD=7,32 p.p., 95% CI=(-1,53; 16,18)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 60).

Tab. 60. Ból głowy – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	69/254 (27,2%)	25/126 (19,8%)	OR = 1,51 (0,90; 2,53), 0,1207
				RD = 7,32 (-1,53; 16,18), 0,1050
				13,65 NNH (6,18 NNH; 65,31 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.4.2 Macytentan vs placebo

W badaniu SERAPHIN odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy w horyzoncie 6 miesięcy wyniósł 13,6% w grupie stosującej macytentan i 8,8% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,63, 95% CI=(0,92; 2,88)] oraz różnica ryzyka [RD=4,80 p.p., 95% CI=(-0,78; 10,38)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 61).

Tab. 61. Ból głowy – macytentan vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	MAC, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
SERAPHIN Pulido 2013	ok. 24	33/242 (13,6%)	22/249 (8,8%)	OR = 1,63 (0,92; 2,88), 0,0940
				RD = 4,80 (-0,78; 10,38), 0,0916
				20,83 NNH (9,63 NNH; 128,59 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; MAC – macytentan w dawce 10 mg; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka.

9.5 Niestrawność

9.5.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpiła niestrawność w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 18,9% w grupie stosującej riocyguat i 7,9% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,70, 95% CI=(1,32; 5,54)] oraz różnica ryzyka [RD=10,96 p.p., 95% CI=(4,22; 17,70)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania niestrawności w grupie przyjmującej riocyguat niż w grupie placebo (por. Tab. 62).

Tab. 62. Niestrawność – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	48/254 (18,9%)	10/126 (7,9%)	OR = 2,70 (1,32; 5,54), 0,0067
				RD = 10,96 (4,22; 17,70), 0,0014
				9,12 NNH (5,65; 23,70) NNH

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.6 Obrzęki obwodowe

9.6.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpił obrzęk obwodowy w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 17,3% w grupie stosującej riocyguat i 11,1% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,68, 95% CI=(0,88; 3,19)] oraz różnica ryzyka [RD=6,21 p.p., 95% CI=(-0,98; 13,41)] nie wykazały istotności statystycznej (por. Tab. 63).

Tab. 63. Obrzęk obwodowy – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	44/254 (17,3%)	14/126 (11,1%)	OR = 1,68 (0,88; 3,19), 0,1158
				RD = 6,23 (-0,98; 13,41), 0,0906
				16,10 NNH (7,46 NNH; 101,66 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.6.2 Macytentan vs placebo

W badaniu SERAPHIN odsetek pacjentów, u których wystąpił obrzęk obwodowy w horyzoncie 6 miesięcy wyniósł 18,2% w grupie stosującej macytentan i 18,1% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,01, 95% CI=(0,64; 1,59)] oraz różnica ryzyka [RD=0,11 p.p., 95% CI=(-6,71; 6,93)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 64).

Tab. 64. Obrzęk obwodowy – macytentan vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	MAC, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
SERAPHIN Pulido 2013	ok. 24	44/242 (18,2%)	45/249 (18,1%)	OR = 1,01 (0,64; 1,59), 0,9749
				RD = 0,11 (-6,71; 6,93), 0,9749
				913,00 NNH (14,44 NNH; 14,91 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; MAC – macytentan w dawce 10 mg; NNT – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka.

9.7 Nudności

9.7.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 15,7% w grupie stosującej riocyguat i 12,7% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,29, 95% CI=(0,69; 2,40)] oraz różnica ryzyka [RD=3,05 p.p., 95% CI=(-4,29; 10,39)] nie wykazały istotności statystycznej (por. Tab. 65).

Tab. 65. Nudności – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	40/254 (15,7%)	16/126 (12,7%)	OR = 1,29 (0,69; 2,40), 0,4306
				RD = 3,05 (-4,29; 10,39), 0,4154
				32,49 NNH (9,63 NNH; 23,31 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; NNT – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.8 Zawroty głowy

9.8.1 Riociguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 15,7% w grupie stosującej riociguat i 11,9% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,38, 95% CI=(0,73; 2,61)] oraz różnica ryzyka [RD=3,84 p.p., 95% CI=(-3,37; 11,06)] nie wykazały istotności statystycznej (por. Tab. 66).

Tab. 66. Zawroty głowy – riociguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	40/254 (15,7%)	15/126 (11,9%)	OR = 1,38 (0,73; 2,61), 0,3176
				RD = 3,84 (-3,37; 11,06), 0,2964
				26,02 NNH (9,04 NNH; 29,67 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riociguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.8.2 Macytentan vs placebo

W badaniu SERAPHIN odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy w horyzoncie 6 miesięcy wyniósł 10,7% w grupie stosującej macytentan i 10,8% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,99, 95% CI=(0,56; 1,75)] oraz różnica ryzyka [RD=-0,10 p.p., 95% CI=(-5,59; 5,39)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 67).

Tab. 67. Zawroty głowy – macytentan vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	MAC, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
SERAPHIN Pulido 2013	ok. 24	26/242 (10,7%)	27/249 (10,8%)	OR = 0,99 (0,56; 1,75), 0,9716
				RD = -0,10 (-5,59; 5,39), 0,9716
				1004,30 NNT (18,55 NNH; 17,89 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; MAC – macytentan w dawce 10 mg; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka.

9.9 Biegunka

9.9.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 13,8% w grupie stosującej riocyguat i 10,3% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,39, 95% CI=(0,71; 2,73)] oraz różnica ryzyka [RD=3,46 p.p., 95% CI=(-3,33; 10,26)] nie wykazały istotności statystycznej (por. Tab. 68).

Tab. 68. Biegunka – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	35/254 (13,8%)	13/126 (10,3%)	OR = 1,39 (0,71; 2,73), 0,3405
				RD = 3,46 (-3,33; 10,26), 0,3180
				28,88 NNH (9,74 NNH; 30,00 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.10 Wymioty

9.10.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 10,2% w grupie stosującej riocyguat i 8,7% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,19, 95% CI=(0,57; 2,50)] oraz różnica ryzyka [RD=1,51 p.p., 95% CI=(-4,67; 7,69)] nie wykazały istotności statystycznej (por. Tab. 69).

Tab. 69. Wymioty – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	26/254 (10,2%)	11/126 (8,7%)	OR = 1,19 (0,57; 2,50), 0,6414
				RD = 1,51 (-4,67; 7,69), 0,6329
				66,40 NNH (13,01 NNH; 21,10 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.11 Zapalenie górnych dróg oddechowych

9.11.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosa i gardła w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 10,2% w grupie stosującej riocyguat i 11,1% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,91, 95% CI=(0,46; 1,82)] oraz różnica ryzyka [RD=-0,87 p.p., 95% CI=(-7,51; 5,76)] nie wykazały istotności statystycznej (por. Tab. 70).

Tab. 70. Zapalenie nosa i gardła – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	26/254 (10,2%)	14/126 (11,1%)	OR = 0,91 (0,46; 31,82), 0,7937
				RD = -0,87 (-7,51; 5,76), 0,7960
				114,36 NNT (17,36 NNH; 13,32 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.11.2 Macytentan vs placebo

W badaniu SERAPHIN odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosa i gardła w horyzoncie 6 miesięcy wyniósł 14,0% w grupie stosującej macytentan i 10,4% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,40, 95% CI=(0,81; 2,42)] oraz różnica ryzyka [RD=3,61 p.p., 95% CI=(-2,19; 9,40)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 71).

Tab. 71. Zapalenie nosa i gardła – macytentan vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	MAC, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
SERAPHIN Pulido 2013	ok. 24	34/242 (14,0%)	26/249 (10,4%)	OR = 1,40 (0,81; 2,42), 0,2238
				RD = 3,61 (-2,19; 9,40), 0,2225
				27,72 NNH (10,63 NNH; 45,69 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; MAC – macytentan w dawce 10 mg; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka.

9.12 Niedociśnienie

9.12.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpiło niedociśnienie w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 9,8% w grupie stosującej riocyguat i 2,4% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=4,48, 95% CI=(1,32; 5,12)] oraz różnica ryzyka [RD=7,46 p.p., 95% CI=(2,93; 11,99)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania niedociśnienia w populacji pacjentów stosujących riocyguat w porównaniu z grupą placebo (por. Tab. 72).

Tab. 72. Niedociśnienie – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	25/254 (9,8%)	3/126 (2,4%)	OR = 4,48 (1,32; 5,12), 0,0158
				RD = 7,46 (2,93; 11,99), 0,0012
				13,40 NNH (8,34; 34,09) NNT

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.13 Niedokrwistość

9.13.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpiła niedokrwistość w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 8,3% w grupie stosującej riocyguat i 2,4% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=3,70, 95% CI=(1,08; 12,63)] oraz różnica ryzyka [RD=5,89 p.p., 95% CI=(1,58; 10,19)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania niedokrwistości w populacji pacjentów stosujących riocyguat w porównaniu z grupą placebo (por. Tab. 73).

Tab. 73. Niedokrwistość – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	21/254 (8,3%)	3/126 (2,4%)	OR = 3,70 (1,08; 12,63), 0,0372
				RD = 5,89 (1,58; 10,19), 0,0074
				16,99 NNH (9,81; 63,33) NNT

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.13.2 Macytentan vs placebo

W badaniu SERAPHIN odsetek pacjentów, u których wystąpiła niedokrwistość w horyzoncie 6 miesięcy wyniósł 13,2% w grupie stosującej macytentan i 3,2% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=4,59, 95% CI=(2,07; 10,18)] oraz różnica ryzyka [RD=10,01 p.p., 95% CI=(5,21; 14,81)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania niedokrwistości w populacji pacjentów stosujących macytentan w porównaniu z grupą placebo (por. Tab. 74).

Tab. 74. Niedokrwistość – macytentan vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	MAC, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
SERAPHIN Pulido 2013	ok. 24	32/242 (13,2%)	8/249 (3,2%)	OR = 4,59 (2,07; 10,18), 0,0002
				RD = 10,01 (5,21; 14,81), <0,0001
				9,99 NNH (6,75; 19,18) NNH

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; MAC – macytentan w dawce 10 mg; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka.

9.14 Kołatanie serca

9.14.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpiło kołatanie serca w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 7,9% w grupie stosującej riocyguat i 4,8% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,71, 95% CI=(0,67; 4,37)] oraz różnica ryzyka [RD=3,11 p.p., 95% CI=(-1,87; 8,09)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 75).

Tab. 75. Kołatanie serca – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	20/254 (7,9%)	6/126 (4,8%)	OR = 1,71 (0,67; 4,37), 0,2628
				RD = 3,11 (-1,87; 8,09), 0,2206
				32,13 NNH (12,36 NNH; 53,54 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.15 Ból w klatce piersiowej

9.15.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w klatce piersiowej w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 7,1% w grupie stosującej riocyguat i 8,7% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,80, 95% CI=(0,36; 1,74)] oraz różnica ryzyka [RD=-1,64 p.p., 95% CI=(-7,50; 4,21)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 76).

Tab. 76. Ból w klatce piersiowej – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	18/254 (7,1%)	11/126 (8,7%)	OR = 0,80 (0,36; 1,74), 0,5706
				RD = -1,64 (-7,50; 4,21), 0,5820
				60,84 NNH (23,76 NNH; 13,34 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.16 Duszność

9.16.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpiła duszność w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 6,3% w grupie stosującej riocyguat i 11,1% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,54, 95% CI=(0,25; 1,14)] oraz różnica ryzyka [RD=-4,81 p.p., 95% CI=(-11,05; 1,44)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 77).

Tab. 77. Duszność – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	16/254 (6,3%)	14/126 (11,1%)	OR = 0,54 (0,25; 1,14), 0,1058
				RD = -1,06 (-11,06; 1,44), 0,1312
				20,78 NNT (69,63 NNH; 9,04 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.16.2 Macytentan vs placebo

W badaniu SERAPHIN odsetek pacjentów, u których wystąpiła duszność w horyzoncie 6 miesięcy wyniósł 7,4% w grupie stosującej macytentan i 8,8% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,83, 95% CI=(0,43; 1,59)] oraz różnica ryzyka [RD=-1,40 p.p., 95% CI=(-6,23; 3,44)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 78).

Tab. 78. Duszność – macytentan vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	MAC, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
SERAPHIN Pulido 2013	ok. 24	18/242 (7,4%)	22/249 (8,8%)	OR = 0,83 (0,43; 1,59), 0,5719
				RD = -1,40 (-6,23; 3,44), 0,5709
				71,57 NNT (29,11 NNH; 16,05 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; MAC – macytentan w dawce 10 mg; NNT – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka.

9.17 Refluks żołądkowo-przłykowy

9.17.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpił refluks żołądkowo-przłykowy w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 5,5% w grupie stosującej riocyguat i 3,2% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,78, 95% CI=(0,57; 5,52)] oraz różnica ryzyka [RD=2,34 p.p., 95% CI=(-1,82; 6,49)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 79).

Tab. 79. Refluks żołądkowo-przłykowy – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	14/254 (5,5%)	4/126 (3,2%)	OR = 1,78 (0,57; 5,52), 0,3187
				RD = 2,34 (-1,82; 6,49), 0,2700
				42,79 NNH (15,41 NNH; 55,07 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; NNT – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.18 Kaszel

9.18.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów, u których wystąpił kaszel w horyzoncie 12 tygodni wyniósł 4,7% w grupie stosującej riocyguat i 10,3% w grupie placebo. Oszacowany iloraz szans [OR=0,43, 95% CI=(0,19; 0,97)] wskazuje na istotnie statystycznie niższą częstość występowania kaszlu w grupie przyjmującej riocyguat niż w grupie placebo. Wyniki dla różnicy ryzyka [RD=-5,59 p.p., 95% CI=(-11,51; 0,32)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 80).

Tab. 80. Kaszel – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	12/254 (4,7%)	13/126 (10,3%)	OR = 0,43 (0,19; 0,97), 0,0432
				RD = -5,59 (-11,51; 0,32), 0,0640
				17,88 NNT (308,36 NNH; 53,54 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.18.2 Macytentan vs placebo

W badaniu SERAPHIN odsetek pacjentów, u których wystąpił kaszel w horyzoncie 6 miesięcy wyniósł 8,7% w grupie stosującej macytentan i 12,0% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,69, 95% CI=(0,39; 1,25)] oraz różnica ryzyka [RD=-3,37 p.p., 95% CI=(-8,75; 2,01)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 81).

Tab. 81. Kaszel – macytentan vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	MAC, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
SERAPHIN Pulido 2013	ok. 24	21/242 (8,7%)	30/249 (12,0%)	OR = 0,69 (0,39; 1,25), 0,2229
				RD = -3,37 (-8,75; 2,01), 0,2194
				29,67 NNT (49,80 NNH; 11,43 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; MAC – macytentan w dawce 10 mg; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka.

9.19 Omdlenie

9.19.1 Riocyguat vs placebo

W badaniu PATENT-1, w horyzoncie 12 tygodni, odsetek pacjentów, u których wystąpiło omdlenie wyniósł 1,2% w grupie stosującej riocyguat i 4,0% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,29, 95% CI=(0,07; 1,23)] oraz różnica ryzyka [RD=-2,79 p.p., 95% CI=(-6,45; 0,87)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 82).

Tab. 82. Omdlenie – riocyguat vs placebo.

Badanie	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
PATENT-1 Ghofrani 2013a	12	3/254 (1,2%)	5/126 (4,0%)	OR = 0,29 (0,07; 1,23), 0,0931
				RD = -2,79 (-6,45; 0,87), 0,1354
				35,88 NNT (114,78 NNH; 15,51 NNT)

RD podano w punktach procentowych.

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.20 Pozostałe zdarzenia

9.20.1 Riocyguat vs placebo

Poniżej zestawiono wyniki dla mniej istotnych zdarzeń niepożądanych lub tych, których częstość występowania w grupie przyjmującej riocyguat nie przekroczyła 5%. Wyniki wskazują, że jedynie w przypadku dyskomfortu w klatce piersiowej otrzymano istotnie statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń w grupie przyjmującej riocyguat niż w grupie placebo (2,4% vs 8,7%), zarówno dla ilorazu szans [OR=0,25, 95% CI=(0,09; 0,70)], jak i różnicy ryzyka [RD=-6,37 p.p., 95% CI=(-11,64; -1,10)]. Pozostałe wyniki nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 83).

Tab. 83. Pozostałe punkty końcowe – riocyguat vs placebo.

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	RIO 2,5 mg, n/N (%)	Plc, n/N (%)	OR		RD		NNT/NNH (95% CI)
					OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
PATENT-1 Ghofrani 2013a	przekrwienie nosa	12	11/254 (4,3%)	3/126 (2,4%)	1,86 (0,51; 6,78)	0,3493	1,95 (-1,70; 5,60)	0,2956	51,29 NNH (17,84 NNH; 58,67 NNT)
	tachykardia	12	9/254 (3,5%)	7/126 (5,6%)	0,62 (0,23; 1,72)	0,3617	-2,01 (-6,61; 2,59)	0,3913	49,70 NNT (38,63 NNH; 15,12 NNT)
	gorączka	12	8/254 (3,1%)	4/126 (3,2%)	0,99 (0,29; 3,36)	0,9895	-0,02 (-3,76; 3,71)	0,9895	4000,50 NNT (26,92 NNH; 26,56 NNT)
	zmęczenie	12	7/254 (2,8%)	8/126 (6,3%)	0,42 (0,15; 1,18)	0,0995	-3,59 (-8,30; 1,12)	0,1348	27,83 NNT (89,57 NNH; 12,04 NNT)
	dyskomfort w klatce piersiowej	12	6/254 (2,4%)	11/126 (8,7%)	0,25 (0,09; 0,70)	0,0082	-6,37 (-11,64; -1,10)	0,0179	15,70 NNT (8,59; 91,15) NNT
	czerwienienie	12	5/254 (2,0%)	7/126 (5,6%)	0,34 (0,11; 1,10)	0,0714	-3,59 (-7,94; 0,76)	0,1060	27,88 NNT (131,20 NNH; 12,60 NNT)
	zapalenie błony śluzowej żołądka	12	4/254 (1,6%)	0/126 (0,0%)	4,54 (0,24; 85,08)	0,3111	1,57 (-0,37; 3,52)	0,1132	63,50 NNH (28,38 NNH; 267,38 NNT)

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; p – wartość p; p.p. – punkty procentowe; Plc – placebo; RD – różnica ryzyka; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie.

9.21 Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych

Ponizej przedstawiono wyniki z jednoramiennego badania PATENT-2. Wyniki uwzględniające całą badaną populację oraz subpopulację pacjentów przyjmujących riocyguat w monoterapii lub w terapii skojarzonej z lekami z grupy ERA lub z prostanoidami raportowano dla horyzontu czasowego, którego mediana wynosiła 139 tygodni (przedział: 0-244 tygodni). We wszystkich analizowanych subpopulacjach oraz w populacji ogólnej jednymi z najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych były: zapalenie jamy nosowej i gardła, zawroty głowy oraz obrzęk obwodowy. Ważnym zdarzeniem niepożądanym raportowanym w populacji ogólnej u największej liczby osób było niedociśnienie (13%) oraz omdlenie (10%). Natomiast zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym leczeniem odnotowano u 59% wśród wszystkich pacjentów. U pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną wystąpiła większa liczba zdarzeń niepożądanych niż u pacjentów przyjmujących monoterapię (por. Tab. 84).

Tab. 84. Zdarzenia niepożądane w badaniu PATENT-2.

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont*, tyg.	Cała populacja, n/N (%)	RIO, n/N (%)	Terapia skojarzona†, n/N (%)
PATENT-2 Ghofrani 2016a	dowolne AE	139	388/396 (98%)	190/197 (96%)	198/199 (99%)
	zdarzenia niepożądane występujące u > 15% całkowitej populacji				
	zapalenie jamy nosowej i gardła	139	118/396 (30%)	53/197 (27%)	65/199 (33%)
	zawroty głowy	139	101/396 (26%)	50/197 (25%)	51/199 (26%)
	obrzęk obwodowy	139	98/396 (25%)	42/197 (21%)	56/199 (28%)
	kaszel	139	88/396 (22%)	45/197 (23%)	43/199 (22%)
	biegunka	139	84/396 (21%)	28/197 (14%)	56/199 (28%)
	bóle głowy	139	82/396 (21%)	29/197 (15%)	53/199 (27%)
	nudności	139	76/396 (19%)	27/197 (14%)	49/199 (25%)
	wymioty	139	67/396 (17%)	26/197 (13%)	41/199 (21%)
	duszność	139	64/396 (16%)	25/197 (13%)	39/199 (20%)
	infekcje górnych dróg oddechowych	139	64/396 (16%)	43/197 (22%)	21/199 (11%)
	ważne zdarzenia niepożądane > 5% populacji ogólnej				
	niedociśnienie‡	139	51/396 (13%)	21/197 (11%)	30/199 (15%)
	omdlenie	139	38/396 (10%)	11/197 (6%)	27/199 (14%)
	inne ważne zdarzenia niepożądane				
	krwioplucie lub krwotok płucny	139	30/396 (8%)	18/197 (9%)	12/199 (6%)
AE związane z lekiem	139	232/396 (59%)	104/197 (53%)	128/199 (64%)	

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont*, tyg.	Cała populacja, n/N (%)	RIO, n/N (%)	Terapia sko- jarzona [†] , n/N (%)
	SAE	139	238/396 (60%)	103/197 (52%)	135/199 (68%)
	przerwanie lecze- nia z powodu AE	139	45/396 (11%)	14/197 (7%)	31/199 (16%)

AE – zdarzenie niepożądane; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba osób w badanej grupie; RIO – riocyguat; SAE – poważne zdarzenie niepożądane.

* mediana horyzontu równa 139 tyg. (przedział: 0-244 tyg.),

† riocyguat w skojarzeniu z lekami z grupy ERA lub z prostanoidami,

‡ oceniane przez lekarzy na podstawie objawów.

W badaniu PATENT-2 odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie kliniczne (mediana czasu obserwacji równa 139 tygodni) wyniósł 27%. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami w populacji ogólnej, związanymi z pogorszeniem klinicznym były: rozpoczęcie nowego leczenia przeciw PAH (18%), zgon (13%) oraz hospitalizacja związana z PAH (12%) (por. Tab. 85).

Tab. 85. Zdarzenia związane z pogorszeniem klinicznym w badaniu PATENT-2.

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont*, tyg.	Cała popula- cja, n/N (%)	RIO, n/N (%)	Terapia sko- jarzona [†] , n/N (%)
PATENT-2 Ghofrani 2016a	pacjenci z pogorszeniem klinicznym [‡]	139	108/396 (27%)	50/197 (25%)	58/199 (29%)
	przeszczep serca lub płuc	139	3/396 (1%)	0/197 (0%)	3/199 (2%)
	hospitalizacja związana z PAH	139	46/396 (12%)	16/197 (8%)	30/199 (15%)
	rozpoczęcie nowego le- czenia przeciw PAH	139	72/396 (18%)	37/197 (19%)	35/199 (18%)
	spadek 6MWD z powodu PH	139	13/396 (3%)	5/197 (3%)	8/199 (4%)
	przetrwale pogorszenie WHO-FC z powodu PH	139	10/396 (3%)	4/197 (2%)	6/199 (3%)
	zgon	139	50/396 (13%)	22/197 (11%)	28/199 (14%)

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba osób w badanej grupie; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; PH – nadciśnienie płucne; RIO – riocyguat; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

* mediana horyzontu równa 139 tyg. (przedział: 0-244 tyg.),

† riocyguat w skojarzeniu z lekami z grupy ERA lub z prostanoidami,

‡ pacjenci mogą mieć więcej niż 1 zdarzenie.

W populacji ogólnej szacowane prawdopodobieństwo pogorszenia klinicznego w ciągu 3 lat wynosiło 28%, z kolei prawdopodobieństwo zgonu – 12%. Prawdopodobieństwo zgonu, w ciągu 2 lat, w każdej z analizowanych subpopulacji było na poziomie kilku procent (por. Tab. 86).

Tab. 86. Prawdopodobieństwo zgonu i pogorszenia klinicznego w badaniu PATENT-2.

Populacja	Horyzont, lata	Liczba osób*	Prawdopodobieństwo zgonu, %	Liczba osób*	Prawdopodobieństwo pogorszenia klinicznego, %
cała populacja	1	359	3%	336	12%
	2	289	7%	253	21%
	3	155	12%	128	28%
RIO	1	154	3%	b.d.	b.d.
	2	91	9%	b.d.	b.d.
terapia skojarzona [†]	1	156	3%	b.d.	b.d.
	2	77	8%	b.d.	b.d.

b.d. – brak danych; RIO – riocyguat.

* szacowana liczba osób (dane odczytane z wykresu),

† riocyguat w skojarzeniu z lekami z grupy ERA lub z prostanoidami.

Źródło: Ghofrani 2016a, Rubin 2015

Drugim jednoramiennym badaniem raportującym punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania riocyguatu było badanie RESPITE. W badaniu tym odsetek pacjentów, u których wystąpił złożony punkt końcowy odnoszący się do braku pogorszenia klinicznego w horyzoncie 24 tygodni wyniósł 34%. Poważne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 16% pacjentów, przy czym u 3% pacjentów było ono związane z przyjmowanym leczeniem (por. Tab. 87).

Tab. 87. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu RESPITE.

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	PAH, n/N (%)
RESPITE Klinger 2016	brak pogorszenia klinicznego	24	16/47 (34%)
	SAE	24	10/61 (16%)
	SAE związane z lekiem	24	2/61 (3%)

n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba osób w badanej grupie; PAH – tętni-
cze nadciśnienie płucne; SAE – poważne zdarzenie niepożądane.

10 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotowe interwencje z komparatorem. Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach ClinicalTrials.gov oraz ClinicalTrialsRegister.eu nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym riocyguat porównywano by z macytentanem w skojarzeniu z sildenafilem). Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich oraz analizy jakościowej. Należy zauważyć, że wnioskowanie to wiąże się z dużą niepewnością. Należy jednak zaznaczyć, że tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą sierocą, co uzasadnia wnioskowanie w oparciu o ograniczone dane naukowe.

Kolejnym problemem jest mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu, a co za tym idzie niewielka liczebność populacji objętej obserwacją – zidentyfikowano jedno randomizowane kontrolowane badanie, które objęło populację 443 pacjentów. Badanie charakteryzowało się jednak wysoką jakością. Odnaleziono również tylko jedno badanie opisowe dot. skuteczności praktycznej riocyguatu.

Do szczegółowych ograniczeń niniejszej analizy należy populacja, w jakiej przeprowadzono odnalezione badania. Wniosek zakłada refundację riocyguatu w populacji pacjentów z PAH o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej (pacjentów z IPA, HPAH oraz PAH-CTD). Badania PATENT-1 dla wnioskowanej interwencji oraz SERAPHIN dla komparatora zostały przeprowadzone w populacji chorych z PAH bez zawężania do konkretnej etiologii (w badaniu PATENT-1 było ok. 88% pacjentów o wnioskowanej etiologii, natomiast w badaniu SERAPHIN – ok. 84%). Populacja w obu badaniach jest zatem zbliżona do wnioskowanej.

Wyniki dla terapii skojarzonej riocyguatem z bosentanem z badania PATENT-1 powinny być interpretowane z dużą ostrożnością, ze względu na specyficzną konstrukcję badania (pacjenci włączani do badania przez przynajmniej 3 miesiące przyjmowali bosentan). Być może zatem populacja ta niedoskonale odzwierciedla populację ogólną – są to pacjenci, u których już zaobserwowano reakcję na bosentan (najprawdopodobniej prawidłową). Ten sam problem dotyczy się badania SERAPHIN i terapii skojarzonej macytentanem i sildenafilem (w tym przypadku (w tej grupie znaleźli się pacjenci, którzy najprawdopodobniej pozytywnie zareagowali na sildenafil). Należy jednak zaznaczyć, że randomizacja następowała prawidłowo tj. pacjenci, którzy poprzednio przyjmowali bosentan czy sildenafil zostali uwzględnieni w obu grupach – interwencji i komparatora. Aby zatem przedstawić wyniki jak najodpowiedniej zdecydowano się uwzględniać jedynie porównania, w których w obu grupach przyjmowana była terapia podstawowa, w obu grupach nie była przyjmowana terapia podstawowa oraz w całkowitych grupach pacjentów włączonych do badania. Tym sposobem z badania PATENT-1 wykorzystano porównanie riocyguat + bosentan vs bosentan, riocyguat w monoterapii vs placebo (bez terapii podstawowej) oraz riocyguat w monoterapii lub w terapii skojarzonej vs placebo (z terapią podstawową lub bez). Analogicznie z badania SERAPHIN zdecydowano się wykorzystać porównania macytentan + sildenafil vs

sildenafil oraz macytentan w monoterapii lub terapii skojarzonej vs placebo (z terapią podstawową lub bez).

Ponieważ wnioskowano o refundację monoterapii riocyguatem i terapii skojarzonej riocyguate z bosentanem, starano się przeprowadzić analizę na danych przedstawionych dla tych właśnie subpopulacji. Często jednak nie było to możliwe (głównie w analizie bezpieczeństwa), a tam gdzie było możliwe – analiza drugorzędowych punktów końcowych z badania PATENT-1 – wyniki pochodziły z abstraktu konferencyjnego. Należy również zaznaczyć, że nie przedstawiono charakterystyki subpopulacji pacjentów z dodatkową terapią przeciw PAH, co może dodatkowo utrudniać wnioskowanie.

Należy również zaznaczyć, że terapie przyjmowane przez pacjentów, w badaniach PATENT-1 i SERAPHIN nie były zawężone do bosentanu lub sildenafilu, lecz były to wszystkie leki z grupy ERA, a w przypadku pacjentów z badania SERAPHIN wyniki przedstawiono tylko dla pacjentów z leczeniem dodatkowym (lekami z grupy PDE-5i i prostanoidami). Przy czym w obu grupach przeważały terapie bosentanem lub sildenafilem.

Dość dużym ograniczeniem jest brak analizy ilościowej dla większości punktów końcowych. Jednak jej przeprowadzenie nie było możliwe, toteż wnioskowanie jest oparte w dużej mierze na analizie jakościowej. Należy przy tym zaznaczyć, że wskazaniem jest choroba rzadka, co wydaje się usprawiedliwiać wnioskowanie w oparciu o tego typu analizę.

Dodatkowym ograniczeniem jest duża trudność w interpretacji wyników porównania pośredniego. Porównanie przeprowadzono z uwzględnieniem grup, w których dystans w teście 6MW mógł ulec stabilizacji, ponieważ odpowiednie leki zaczęto podawać przed rozpoczęciem badania.

Jako dodatkowe ograniczenia można wymienić:

- sponsorowanie badań zarówno w przypadku rozważanej interwencji, jak i komparatorów (bezpośredniego i pomocniczych) przez ich producentów – obniża to wiarygodność danych, przy czym w sytuacji, kiedy dotyczy to wszystkich analizowanych produktów, nie powinno mieć dużego wpływu na wyniki analizy porównawczej;
- w części badań niedokładny opis lub brak opisu randomizacji oraz metody zaślepienia;
- w badaniu SUPER brak jednoznaczności odnośnie do populacji, dla której podawano wyniki testu 6MWD.

11 Dyskusja

11.1 Dostępne dane i wykorzystane metody

Celem pracy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania riocyguatu (w monoterapii lub w terapii skojarzonej z bosentanem) u dorosłych pacjentów z TNP o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej (klasa czynnościowa II-III wg WHO) po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu w programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność i bezpieczeństwo riocyguatu oceniono na tle placebo lub bosentanu oraz, gdzie to było możliwe, przeprowadzono porównanie pośrednie (ze względu na brak bezpośrednich dowodów klinicznych) z terapią skojarzoną macytentanem i sildenafilem. Ryzyko błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane, badań jednoramiennych i opisowych – wg skali NICE. Jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR. Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera.

Do dnia 06.02.2017 r. (w przypadku badań związanych z przedmiotową interwencją) i do dnia 24.03.2017 r. (w przypadku badań związanych z komparatorami) w toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono łącznie do analizy 74 publikacje, dotyczące siedmiu badań:

- 4 badań (55 publikacji) włączonych do analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa:
 - 1 RCT – PATENT-1 (20 publikacji) dla riocyguatu w monoterapii i terapii skojarzonej z bosentanem,
 - 1 RCT – SERAPHIN (30 publikacji) dla terapii skojarzonej macytentanem i sildenafilem,
 - 1 RCT – SUPER (4 publikacje) dla porównania pomostowego placebo vs sildenafil,
 - 1 RCT – SERAPH (1 publikacja) dla porównania pomostowego bosentan vs sildenafil,
- 2 eksperymentalnych badań jednoramiennych – PATENT-2 i RESPITE (24 publikacje) włączone dodatkowo do poszerzonej analizy bezpieczeństwa,
- 1 badania opisowego (1 publikacja) włączonego do analizy skuteczności praktycznej.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano łącznie 9 przeglądów systematycznych (w 12 publikacjach) oraz 4 raporty HTA (w 5 publikacjach).

Badania PATENT-1 i SERAPHIN oceniono na niskie ryzyko, zaś pozostałe badania RCT – na nieznane ryzyko błędu systematycznego wg skali Cochrane. Oceniono, że badanie PATENT-2 ma wysoką jakość (maksymalne 8 pkt. wg skali NICE), badanie RESPITE otrzymało 6 pkt., natomiast badanie opisowe – 4 pkt.

Jakość danych pochodzących z badań PATENT-1 i SERAPHIN oceniono na wysoką. Badania wykorzystane w porównaniu pośrednim dostarczają średniej jakości danych.

Włączone badania RCT, na podstawie których przeprowadzono analizę skuteczności eksperymentalnej przeprowadzono w populacji zbliżonej do wnioskowanej – w badaniu PATENT-1 pacjenci z IPAH, HPAH lub PAH-CTD stanowili ok. 88% całkowitej populacji, natomiast w badaniu SERAPHIN – ok. 84% całkowitej populacji. Należy jednak zaznaczyć, że zbliżone odsetki w obu badaniach oraz fakt, że w obu badaniach pozostałą większość stanowili pacjenci z PAH-CHD świadczy o tym, że nie do końca precyzyjna populacja nie powinna wpływać na wyniki porównania pośredniego.

W przypadku oceny drugorzędowych punktów końcowych w subpopulacji pacjentów, którzy są lub nie dodatkowo leczeni terapią przeciw PAH, wyniki z badania PATENT-1 ekstrahowano na podstawie abstraktu konferencyjnego Humbert 2013. Istnieje więc niebezpieczeństwo, że jakość tych danych jest niższa niż danych opublikowanych w artykułach pełnotekstowych. Zdecydowano się zatem również przedstawić wyniki dla całkowitej populacji pacjentów.

Ze względu na zidentyfikowane rozbieżności w badaniach dla riocyguatu i macytentanu zdecydowano się przeprowadzić porównania tylko dla jednego punktu końcowego, które uwzględniały dodatkowo porównania pośrednie. Przy tym starano się przeprowadzić jak najlepsze porównania pośrednie z uwzględnieniem dodatkowo porównań pomostowych (placebo vs sildenafil oraz bosentan vs sildenafil), których wykorzystanie eliminowało ewentualne błędy we wnioskowaniu, które mogły wyniknąć z tego, że pacjenci w badaniach PATENT-1 i SERAPHIN przyjmowali inne terapie podstawowe (ERA lub PDE-5i). Należy jednak zaznaczyć, że porównanie pośrednie jest raczej dodatkowym elementem analizy jakościowej.

W analizie jakościowej i ilościowej zaprezentowano dane z badania SERAPHIN dla subpopulacji pacjentów, którzy byli dodatkowo leczeni lekami z grupy PDE-5i (głównie sildenafilem, jak wynika z Analizy Weryfikacyjnej dla macytentanu 2015 [AWA macytentan 2015]), która to populacja przybliżyła wyniki dla terapii skojarzonej macytentanem i sildenafilem. W przypadku jednak zdecydowanej większości punktów końcowych powyższe dane nie były dostępne, zdecydowano się zatem zaprezentować wyniki dla całkowitej populacji pacjentów z badania SERAPHIN tj. pacjentów leczonych monoterapią macytentanem lub terapią skojarzoną macytentanem i sildenafilem. Powyższe dane należy zatem interpretować z ostrożnością.

Analiza jakościowa została przeprowadzona uwzględniając dość dużą heterogeniczność badań PATENT-1 i SERAPHIN, głównie z uwagi na leczenie dodatkowe pacjentów przeciw PAH (lekami typu ERA lub PDE-5i).

Przeprowadzono poszerzoną analizę bezpieczeństwa, która nie precyzowała etiologii populacji pacjentów z PAH oraz metodologii badań. Ostatecznie analizę przeprowadzono w oparciu o dwa badania RCT dla riocyguatu i macytentanu oraz na dwa badania jedno-

ramienne. Przy czym należy zaznaczyć, że jedno z nich – badanie PATENT-2 było przedłużeniem badania PATENT-1, zatem zostało przeprowadzone na zbliżonej populacji pacjentów. Badanie zaś RESPITE zostało przeprowadzone w populacji pacjentów z PAH, przy czym etiologia nie była sprecyzowana. Wyniki jednak z tego badania nie powinny w dużej mierze wpływać na ostateczne wnioski z analizy.

11.2 Wyniki

11.2.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała przede wszystkim na analizie jakościowej danych dla riocyguatu i macytentanu (w zdecydowanej części niezależnie od terapii dodatkowej tj. łącznych wyników dla monoterapii i terapii skojarzonej).

W przypadku jedyne go punktu końcowego, dla którego zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie (zmiana 6MWD) wynik nie był istotny statystycznie. Analizę tę należy dodatkowo interpretować z ostrożnością ze względu na dużą heterogeniczność badań włączonych do porównania.

Pozostałe wyniki dot. skuteczności można interpretować jedynie porównując wyniki dla interwencji i komparatora w porównaniu do placebo.

Na podstawie badania PATENT-1 oszacowano, że dla całkowitej populacji pacjentów (którzy mogli przyjmować również inną terapię przeciw PAH), czyli porównania riocyguat 2,5 mg trzy razy dziennie vs placebo otrzymano istotnie statystycznie lepszy wynik dla riocyguatu w zakresie:

- zmiany dystansu w teście 6-minutowego marszu,
- zmiany naczyniowego oporu płucnego,
- zmiany stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B,
- zmiany oceny duszności w skali Borga,
- zmiany jakości życia z wykorzystaniem ankiety LPH oraz
- pogorszenia klinicznego.

W zakresie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych nie otrzymano istotnych statystycznie wyników dla jakości życia mierzonej z wykorzystaniem ankiety EQ-5D oraz dla zmiany WHO-FC na niższą.

W przypadku wyników dla porównania szczegółowego monoterapii riocyguatem vs placebo, otrzymano istotnie statystycznie lepszy wynik dla riocyguatu w zakresie:

- zmiany dystansu w teście 6-minutowego marszu,
- zmiany naczyniowego oporu płucnego,
- zmiany stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B oraz
- zmiany jakości życia z wykorzystaniem ankiety LPH.

Dla wyników zmiany klasy czynnościowej WHO na niższą i pogorszenia klinicznego nie raportowano wyników w subpopulacjach pacjentów.

W przypadku wyników dla porównania szczegółowego terapii skojarzonej riocyguatem z bosentanem vs bosentan, otrzymano istotnie statystycznie lepszy wynik dla riocyguatu w zakresie zmiany naczyniowego oporu płucnego.

Na podstawie badania SERAPHIN wykazano również istotną statystycznie przewagę macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem nad sildenafilem w monoterapii w zakresie zmiany dystansu 6-minutowego marszu.

Badanie SERAPHIN dostarcza również informacji o porównaniu macytentanu (w monoterapii lub w terapii skojarzonej) vs placebo, wskazując na istotnie statystycznie lepsze wyniki dla macytentanu w zakresie:

- zmiany dystansu w teście 6-minutowego marszu,
- zmiany klasy czynnościowej WHO na lepszą oraz
- pogorszenie kliniczne.

Dla macytentanu otrzymano zatem istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wszystkich punktów końcowych dot. skuteczności rozważanych w niniejszym opracowaniu.

Otrzymane powyżej wyniki dla riocyguatu w porównaniu z placebo zostały również potwierdzone w odnalezionych przeglądach systematycznych bądź analizach HTA. Należy jednak zaznaczyć, że w odnalezionych opracowaniach analizowano głównie wyniki łączne dla monoterapii i terapii skojarzonej.

Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować o skuteczności riocyguatu w monoterapii i w terapii skojarzonej z bosentanem. Brak jest zatem podstaw do stwierdzenia różnic pomiędzy terapiami wnioskowanymi a terapią macytentanem i sildenafilem. Najważniejsze wyniki analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej (Tab. 88).

Tab. 88. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej dla riocyguatu.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
zmiana 6MWD	RIO 2,5 mg vs placebo	MD=36,00, 95% CI=(18,93; 53,07), p<0,0001
	RIO mono vs placebo	MD=38,00, 95% CI=(13,07; 62,93), p=0,0032
	RIO + BOS vs BOS	MD=23,40, 95% CI=(-0,86; 47,45), p=0,0583
	RIO mono vs MAC + SIL	MD=-27,30, 95% CI=(-61,21; 6,61)
	RIO + BOS vs MAC + SIL	MD=-57,30, 95% CI=(-120,46; 5,86)
zmiana PVR	RIO 2,5 mg vs placebo	MD=-214,00, 95% CI=(-282,75; -145,25), p<0,0001
	RIO mono vs placebo	MD=-276,00, 95% CI=(-385,68; -166,32), p<0,0001
	RIO + BOS vs BOS	MD=-128,00, 95% CI=(-213,03; 42,97), p=0,0037
zmiana poziomu NT-proBNP	RIO 2,5 mg vs placebo	MD=-430,00, 95% CI=(-724,86; -135,14), p=0,0045
	RIO mono vs placebo	MD=-633,00, 95% CI=(-959,38; -306,62), p=0,0002
	RIO + BOS vs BOS	MD=-82,00, 95% CI=(-571,80; 407,80), p=0,07433

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga	RIO 2,5 mg vs placebo	MD=-0,50, 95% CI=(-0,92; -0,08), p=0,0208
	RIO mono vs placebo	MD=-0,42, 95% CI=(-1,02; 0,18), p=0,1727
	RIO + BOS vs BOS	MD=-0,60, 95% CI=(-1,24; 0,04), p=0,0672
zmiana jakości życia (pomiar EQ-5D)	RIO 2,5 mg vs placebo	MD=0,06, 95% CI=(0,00; 0,12), p=0,0528
	RIO mono vs placebo	MD=0,02, 95% CI=(-0,07; 0,11), p=0,6658
	RIO + BOS vs BOS	MD=0,07, 95% CI=(-0,02; 0,16), p=0,1216
zmiana jakości życia (pomiar LPH)	RIO 2,5 mg vs placebo	MD=-6,40, 95% CI=(-10,33; -2,47), p=0,0015
	RIO mono vs placebo	MD=-7,60, 95% CI=(-13,04; -2,16), p=0,0068
	RIO + BOS vs BOS	MD=-4,60, 95% CI=(-10,73; 1,53), p=0,1433
zmiana klasy czynnościowej WHO na niższą	RIO 2,5 mg vs placebo	OR=1,57, 95% CI=(0,87; 2,81), p=0,1314 RD=6,47, 95% CI=(-1,46; 14,39), p=0,1099
pogorszenie kliniczne	RIO 2,5 mg vs placebo	OR=0,18, 95% CI=(0,05; 0,68), p=0,0114 RD=-5,17, 95% CI=(-9,63; -0,71), p=0,0231

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; BOS – bosentan; CI – przedział ufności; EQ-5D – kwestionariusz jakości życia; LPH – specyficzny dla nadciśnienia płucnego kwestionariusz jakości życia; MAC – macytentan; MD – różnica średnich; NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; RIO – riocyguat; RIO 2,5 mg – riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie; RIO mono – riocyguat w monoterapii; PVR – opór naczyniowy płucny; SIL – sildenafil; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

11.2.2 Analiza skuteczności praktycznej

Do analizy włączono tylko jedno badanie opisowe Sulica 2015, przez co wnioskowanie o skuteczności praktycznej wydaje się bardzo utrudnione. Na podstawie badania można sądzić, że pacjenci, u których stosowano terapię riocyguatem doświadczali korzyści klinicznych, w tym złagodzenia objawów, poprawy parametrów hemodynamicznych, zwiększenia wyniku 6MWD oraz poprawy lub stabilizacji klasy czynnościowej WHO. Badanie to jest zatem bardzo obiecujące i sugeruje otrzymanie dobrych wyników w badaniach obserwacyjnych dla riocyguatu w przyszłości.

11.2.3 Analiza bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa na podstawie badań RCT, badania PATENT-1 dla riocyguatu i badania SERAPHIN dla macytentanu możliwe było wnioskowanie jedynie o wynikach łącznych dla monoterapii i terapii skojarzonych. W przypadku zatem wyników dla riocyguatu, prezentowano jedynie łączne wyniki dla riocyguatu w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z bosentanem w porównaniu do placebo. W przypadku wyników dla macytentanu, prezentowano jedynie łączne wyniki dla macytentanu w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z sildenafiliem w porównaniu do placebo.

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic w zakresie głównych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa (dowolne zdarzenie niepożądane, zgon z dowolnej przyczyny lub hospitalizacja związana z PAH).

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała w większości przypadków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy riocyguatem a placebo, z kilkoma wyjątkami:

- analiza wyników dla niestrawności, niedociśnienia i niedokrwistości wykazała istotną statystycznie wyższą częstość zdarzeń w grupie riocyguatu, w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej,
- analiza wyników dla kaszlu wykazała istotną statystycznie niższą częstość zdarzeń w grupie riocyguatu w zakresie miary względnej,
- analiza wyników dla dyskomfortu w klatce piersiowej wykazała istotną statystycznie niższą częstość zdarzeń w grupie riocyguatu, w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej.

Wyniki dla macytentanu wskazują na podobne wyniki – w przypadku większości punktów końcowych na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy macytentanem a placebo oraz istotnie statystycznie wyższą częstość występowania takich zdarzeń niepożądanych jak niedokrwistość w grupie macytentanu.

Dla wielu punktów końcowych uwzględnionych w analizie, wyniki dla macytentanu nie były dostępne.

Na podstawie wszystkich wyników można wnioskować, że dołączenie riocyguatu zarówno do bosentanu, jak i do placebo nie generuje zwiększonego ryzyka. Ze względu na to, brak porównania z komparatorem w zakresie analizy bezpieczeństwa nie wydaje się być dużym ograniczeniem. Najważniejsze wyniki z badań RCT dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono poniżej (por. Tab. 89).

Tab. 89. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa dla porównania RIO 2,5 mg vs placebo.

Punkt końcowy	Wynik
dowolne zdarzenie niepożądane	OR=1,40, 95% CI=(0,74; 2,65), p=0,3007 RD=3,66, 95% CI=(-3,53; 10,85), p=0,3190
zgon z dowolnej przyczyny	OR=0,33, 95% CI=(0,05; 1,97), p=0,2221 RD=-1,59, 95% CI=(-4,47; 1,28), p=0,2774
hospitalizacja związana z PAH	OR=0,12, 95% CI=(0,01; 1,09), p=0,0597 RD=-2,78, 95% CI=(-5,94; 0,38), p=0,0842
ból głowy	OR=1,51, 95% CI=(0,90; 2,53), p=0,1207 RD=7,32, 95% CI=(-1,53; 16,18), p=0,1050
niestrawność	OR=2,70, 95% CI=(1,32; 5,54), p=0,0067 RD=10,96, 95% CI=(4,22; 17,70), p=0,0014
obrzęki obwodowe	OR=1,68, 95% CI=(0,88; 3,19), p=0,1158 RD=6,21, 95% CI=(-0,98; 13,41), p=0,0906
nudności	OR=1,29, 95% CI=(0,69; 2,40), p=0,4306 RD=3,05, 95% CI=(-4,29; 10,39), p=0,4154
zawroty głowy	OR=1,38, 95% CI=(0,73; 2,61), p=0,3176 RD=3,84, 95% CI=(-3,37; 11,06), p=0,2964
biegunka	OR=1,39, 95% CI=(0,71; 2,73), p=0,3405

Punkt końcowy	Wynik
	RD=3,46, 95% CI=(-3,33; 10,26), p=0,3180
wymioty	OR=1,19, 95% CI=(0,57; 2,50), p=0,6414 RD=1,51, 95% CI=(-4,67; 7,69), p=0,6329
zapalenie górnych dróg oddechowych	OR=0,91, 95% CI=(0,46; 1,82), p=0,7937 RD=-0,87, 95% CI=(-7,51; 5,76), p=0,7960
niedociśnienie	OR=4,48, 95% CI=(1,32; 5,12), p=0,0158 RD=7,46, 95% CI=(2,93; 11,99), p=0,0012
niedokrwistość	OR=3,70, 95% CI=(1,08; 12,63), p=0,0372 RD=5,89, 95% CI=(1,58; 10,19), p=0,0074
kołatanie serca	OR=1,71, 95% CI=(0,67; 4,37), p=0,2628 RD=3,11, 95% CI=(-1,87; 8,09), p=0,2206
ból w klatce piersiowej	OR=0,80, 95% CI=(0,36; 1,74), p=0,5706 RD=-1,64, 95% CI=(-7,50; 4,21), p=0,5820
duszność	OR=0,54, 95% CI=(0,25; 1,14), p=0,1058 RD=-4,81, 95% CI=(-11,06; 1,44), p=0,1312
refluks żołądkowo-przetykowy	OR=1,78, 95% CI=(0,57; 5,52), p=0,3187 RD=2,34, 95% CI=(-1,82; 6,49), p=0,2700
kaszel	OR=0,43, 95% CI=(0,19; 0,97), p=0,0432 RD=-5,59, 95% CI=(-11,51; 0,32), p=0,0640
omdlenie	OR=0,29, 95% CI=(0,07; 1,23), p=0,0931 RD=-2,79, 95% CI=(-6,45; 0,87), p=0,1354

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; RD – różnica ryzyka.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa dostarcza danych zarówno dla łącznej populacji przyjmującej riocycuat, jak i dla subpopulacji pacjentów przyjmujących riocycuat w monoterapii oraz w skojarzeniu z bosentanem.

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wykazano, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie jamy nosowej i gardła, zawroty głowy oraz obrzęk obwodowy. Ważnym zdarzeniem niepożądanym raportowanym w populacji ogólnej u największej liczby osób było niedociśnienie oraz omdlenie. Zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym leczeniem raportowano u 59% pacjentów w populacji ogólnej. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie kliniczne wyniósł 27%, przy czym u 18% z całej populacji wiązało się ono z rozpoczęciem nowego leczenia. Większą liczbę zdarzeń niepożądanych raportowano dla pacjentów przyjmujących riocycuat w skojarzeniu z bosentanem niż w monoterapii. Prawdopodobieństwo zgonu w ciągu 3 lat oszacowano na 12%, natomiast prawdopodobieństwo pogorszenia klinicznego – na 28%.

12 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- riocyguat w monoterapii jest bardziej skuteczny od placebo, natomiast riocyguat w terapii skojarzonej jest bardziej skuteczny niż terapia podstawowa bosentanem; włączenie zatem riocyguatu u pacjentów nieleczonych, jak i dołączenie do już leczonych pacjentów bosentanem generuje korzyść,
- brak jest podstaw do stwierdzenia klinicznych różnic między riocyguatem w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z bosentanem a komparatorem właściwym w warunkach polskich tj. terapii skojarzonej macytentanem i sildenafilem,
- nie odnotowano istotnych różnic między riocyguatem a placebo (u pacjentów stosujących dodatkowo terapię bosentanem lub nie) w zakresie analizy bezpieczeństwa – przy czym należy zaznaczyć, że istotne statystycznie różnice w przypadku niedokrwistości również pojawiają się w badaniu dla macytentanu (należy się również spodziewać, że podobne byłyby wyniki dla niedociśnienia, jeżeli byłyby uwzględnione).

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano przewagę riocyguatu nad placebo, co ważne – również osobno dla monoterapii riocyguatem i riocyguatu w terapii skojarzonej. Dodatkowo wykazano brak znaczących różnic w bezpieczeństwie pomiędzy riocyguatem a placebo.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanych opcji terapeutycznych wydaje się klinicznie wskazane, ponieważ według wstępnych dowodów są one równie skuteczne, jak te już dostępne w programie. Należy również zaznaczyć, że rozszerzy to wachlarz dostępnych terapii, co wydaje się szczególnie istotne we wnioskowanym wskazaniu, gdzie bardzo często dochodzi do konieczności zmiany leczenia.

Z uwagi na brak istotnych różnic klinicznych, decyzja o finansowaniu powinna być uzależniona od wyników analizy ekonomicznej, która zostanie przeprowadzona w oparciu o analizę minimalizacji kosztów.

13 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

13.1 Przegląd systematyczny dla interwencji

Tab. 90. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 06.02.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	riociguat	192
#2	adempas	192
#3	"BAY 63 2521"	24
#4	riociguat [supplementary concept]	94
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	197

Tab. 91. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) - przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji - data ostatniego przeszukiwania: 06.02.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'riociguat'/exp OR 'riociguat'	692
#2	'adempas'/exp OR 'adempas'	667
#3	BAY 63 2521'/exp OR 'BAY 63 2521'	672
#4	#1 OR #2 OR #3	696

Tab. 92. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 06.02.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	riociguat	102
#2	adempas	6
#3	"BAY 63 2521"	9
#4	#1 OR #2 OR #3	103
	Cochrane Reviews	1
	Trials	97
	Technology Assessments	5

13.2 Przegląd systematyczny dla komparatorów

13.2.1 Przegląd systematyczny dla komparatora bezpośredniego

Tab. 93. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora bezpośredniego – data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Familial Primary Pulmonary Hypertension"[Mesh]	1 674
#2	pulmonary arterial hypertension	17 126
#3	pulmonary artery hypertension	53 948
#4	#1 OR #2 OR #3	53 948
#5	macitentan	164
#6	Opsumit	164
#7	ACT 064992	164
#8	#5 OR #6 OR #7	164
#9	#4 AND #8	113

Tab. 94. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora bezpośredniego – data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pulmonary arterial hypertension'/exp OR 'pulmonary arterial hypertension'	76 353
#2	'pulmonary artery hypertension'/exp OR 'pulmonary artery hypertension'	75 736
#3	#1 OR #2	46 562
#4	'macitentan'/exp OR 'macitentan'	590
#5	'opsumit'/exp OR 'opsumit'	582
#6	'act 064992'/exp OR 'act 064992'	580
#7	#4 OR #5 OR #6	593
#8	#3 AND #7	447

Tab. 95. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla komparatora bezpośredniego – data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Familial Primary Pulmonary Hypertension] explode all trees	46
#2	pulmonary arterial hypertension	1 754

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	pulmonary artery hypertension	1 203
#4	#1 or #2 or #3	2 271
#5	macitentan	77
#6	Opsumit	1
#7	ACT 064992	2
#8	#5 or #6 or #7	297
#9	#4 AND #8	56
	Cochrane Reviews	3
	Trials	53

13.2.2 Przegląd systematyczny dla komparatorów pomocniczych

Tab. 96. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów pomocniczych – data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Familial Primary Pulmonary Hypertension"[Mesh]	1 674
#2	pulmonary arterial hypertension	17 126
#3	pulmonary artery hypertension	53 948
#4	#1 OR #2 OR #3	53 948
#5	"phosphodiesterase type 5 inhibitor"	498
#6	"phosphodiesterase type 5 inhibitors"	720
#7	PDE5	2 073
#8	PDE5i	253
#9	"PDE 5"	765
#10	"PDE 5i"	37
#11	sildenafil	6 602
#12	Revatio	4 960
#13	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	8 790
	Search #14 Filters: Randomized Controlled Trial; Controlled Clinical Trial; Clinical Trial	186

Tab. 97. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów pomocniczych – data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'pulmonary arterial hypertension'/exp OR 'pulmonary arterial hypertension'	76 163
#2	'pulmonary artery hypertension'/exp OR 'pulmonary artery hypertension'	7 555

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	#1 OR #2	7 6372
#4	'phosphodiesterase type 5 inhibitor'/exp OR 'phosphodiesterase type 5 inhibitor'	2 4053
#5	'phosphodiesterase type 5 inhibitors'/exp OR 'phosphodiesterase type 5 inhibitors'	2 4105
#6	'pde5'/exp OR 'pde5'	4 991
#7	'pde5i'/exp OR 'pde5i'	604
#8	'pde 5'/exp OR 'pde 5'	3 274
#9	'pde 5i'/exp OR 'pde 5i'	76
#10	'sildenafil'/exp OR 'sildenafil'	18 648
#11	'revatio'/exp OR 'revatio'	372
#12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #11	25 719
#13	#3 AND #12	6 612
	#13 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	326

Tab. 98. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów pomocniczych – data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Familial Primary Pulmonary Hypertension] explode all trees	46
#2	pulmonary arterial hypertension	1 754
#3	pulmonary artery hypertension	1 203
#4	#1 OR #2 OR #3	2 271
#5	"phosphodiesterase type 5 inhibitor"	137
#6	"phosphodiesterase type 5 inhibitors"	99
#7	PDE5	234
#8	PDE5i	61
#9	"PDE 5"	105
#10	"PDE 5i"	16
#11	sildenafil	1 246
#12	Revatio	16
#13	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 543
#14	#4 AND #13	299
	Cochrane Reviews	22
	Other Reviews	9
	Trials	259
	Technology Assessments	8

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
	Economic Evaluations	1
Przeszukiwanie zawężono do badań (włączono jedynie abstrakty z grupy „Trials”).		

14 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

14.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności (por. Tab. 99) oraz w zakresie analizy bezpieczeństwa (por. Tab. 100).

Tab. 99. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania – analiza skuteczności.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Przeglądy systematyczne		
1	Fox 2016	Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, Shimony A, Kramer MR. Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Can J Cardiol.</i> 2016;32(12):1520-1530.
2	Lajoie 2016	Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, Bonnet S, Provencher S. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. <i>Lancet Respir Med.</i> 2016;4(4):291-305.
3	Liu 2016	Liu HL, Chen XY, Li JR, Su SW, Ding T, Shi CX, Jiang YF, Zhu ZN. Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Chest.</i> 2016;150(2):353-66.
4	Rival 2014	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. <i>Chest.</i> 2014;146(3):686-708.
5	Zhang 2015	Zhang HD, Zhang R, Jiang X, Sun K, Wu DC, Jing ZC. Effects of oral treatments on clinical outcomes in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. <i>Am Heart J.</i> 2015;170(1):96-103,103.e1-14.
6	Zheng 2014	Zheng YG, Ma H, Hu EC, Liu G, Chen G, Xiong CM. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical trials. <i>Pulm Pharmacol Ther.</i> 2014;29(2):241-9.
7		Zheng Y, Xiong C. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: A metaanalysis of clinical trials. <i>Cardiology (Switzerland).</i> 2014;129(SUPPL. 1):106.
8		Zheng Y, Xiong CM. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of clinical trials. <i>European Heart Journal.</i> 2014;35(SUPPL. 1):10-11.
Raporty HTA		
9	NHS 2015	The Scottish Medicines Consortium. Riociguat 0,5mg, 1mg, 2mg, 2,5 mg film-coated tablets (Adempas®). SMC No. (1056/15). July 2015.
10	CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Therapeutic Review Report. Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: Comparative Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness. March 2015.
11		Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Therapeutic Review Report. Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension – Project Protocol.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		February 2015, Volume 2(Issue 1A).

Tab. 100. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania – analiza bezpieczeństwa.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Przeglądy systematyczne		
1	Fox 2016	Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, Shimony A, Kramer MR. Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Can J Cardiol.</i> 2016;32(12):1520-1530.
2	Lajoie 2016	Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, Bonnet S, Provencher S. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. <i>Lancet Respir Med.</i> 2016;4(4):291-305.
3	Jain 2017	Jain S, Khera R, Girotra S, Badesch D, Wang Z, Murad MH, Blevins A, Schmidt GA, Singh S, Gerke AK. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Chest.</i> 2017;151(1):90-105.
4	Liu 2016	Liu HL, Chen XY, Li JR, Su SW, Ding T, Shi CX, Jiang YF, Zhu ZN. Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Chest.</i> 2016;150(2):353-66.
5	Shanmugam 2015	Shanmugam E, Jena A, George M. Riociguat: Something new in pulmonary hypertension therapeutics? <i>J Pharmacol Pharmacother.</i> 2015;6(1):3-6.
6	Wardle 2016	Wardle AJ, Seager MJ, Wardle R, Tulloh RMR, Gibbs JSR. Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2016;8:CD011205.
7		Wardle AJ, Tulloh RMR. Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014, Issue 7. Art. No.: CD011205
8	Zhang 2015	Zhang HD, Zhang R, Jiang X, Sun K, Wu DC, Jing ZC. Effects of oral treatments on clinical outcomes in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. <i>Am Heart J.</i> 2015;170(1):96-103,103.e1-14.
9	Zheng 2014	Zheng YG, Ma H, Hu EC, Liu G, Chen G, Xiong CM. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical trials. <i>Pulm Pharmacol Ther.</i> 2014;29(2):241-9.
10		Zheng Y, Xiong C. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: A metaanalysis of clinical trials. <i>Cardiology (Switzerland).</i> 2014;129(SUPPL. 1):106.
11		Zheng Y, Xiong CM. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of clinical trials. <i>European Heart Journal.</i> 2014;35(SUPPL. 1):10-11.
Raporty HTA		
12	AWMSG 2015	AWMSG Secretariat Assesment Report. Riociguat (Adempas®) 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg and 2,5 mg film-coated tablets. Reference number: 558. July 2015.
13	HAS 2014	Haute Autorite de Sante. Transparency Committee Opinion for Adempas. July 2014.
14	NHS 2015	The Scottish Medicines Consortium. Riociguat 0,5mg, 1mg, 2mg, 2,5 mg film-coated tablets (Adempas®). SMC No. (1056/15). July 2015.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
15	CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Therapeutic Review Report. Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: Comparative Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness. March 2015.
16		Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Therapeutic Review Report. Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension – Project Protocol. February 2015, Volume 2(Issue 1A).

14.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności (por. Tab. 101) oraz w zakresie analizy bezpieczeństwa (por. Tab. 102).

Tab. 101. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania – analiza skuteczności.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Galie 2013b	PATENT-1	Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Rubin LJ, Kilama MO, Fritsch A, Davie N, Ghofrani HA. Correlation of improvements in hemodynamics and exercise capacity in patients with PAH: Results from the phase III PATENT-1 study. <i>European Respiratory Journal</i> . 2013;42(Suppl 57):P1784.
2	Ghofrani 2012a		Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Humbert M, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Neuser D, Rubin L. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (PATENT-1). <i>Chest</i> . 2012;142(4_MeetingAbstracts):1027A
3	Ghofrani 2013a		Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. <i>N Engl J Med</i> . 2013;369(4):330-40.
4	Ghofrani 2013b		Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Keogh AM, Rubin L, Sikirica M, Fritsch A, Davie N, Hudgens S, Bonner N, Luong B, Langleben D. Impact of riociguat on health-related quality of life (HRQoL) in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). <i>European Respiratory Society Annual Congress</i> . 2013;42(Suppl 57):P3419.
5	Grunig 2013a		Grünig E, Sikirica M, Curram J, Davie N, Ghofrani HA. Riociguat for the Treatment of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Responder Analysis of Who Functional Class III. Patients from the Patent-1 Study. <i>Value in Health</i> . 2013;16:A513.
6	Grunig 2013b		Grunig E, Galie N, Humbert M, Keogh AM, Langleben D, Rubin LJ, Speich R, Fritsch A, Davie N, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): A responder analysis from the phase III PATENT-1 study. <i>European respiratory journal</i> . 2013;42:A1783.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
7	Hill 2015		Hill N, Sood N. Riociguat in Combination With Endothelin Receptor Antagonists (ERAs) for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): A Subgroup Analysis of PATENT. Chest. 2015;148(4_MeetingAbstracts):952A.
8	Humbert 2013		Humbert MJC, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Keogh AM, Langleben D, Meyer G, Rubin LJ, Torbicki A, Wang C, Fritsch A, Neuser D, Grimminger F. Efficacy Of Riociguat In Pretreated Versus Treatment-Naïve Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) In The Phase Iii Patent-1 Study. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:A3534.
9	Jing 2013		Jing ZC, Galie N, Ghofrani HA, Humbert M, Langleben D, Rubin LJ, Hoeper MM, Fritsch A, Davie N, Keogh AM. Comparison of hemodynamic parameters in treatment-naive and pretreated patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Phase III PATENT-1 study. Chronic pulmonary hypertension. 2013;34:45-6.
10	Langleben 2013		Langleben D, Galie N, He J, Huang Y, Humbert M, Keogh AM, Kilpatrick D, Rubin LJ, Zhou D, Fritsch A, Neuser D, Ghofrani HA. Baseline characteristics and response to treatment in pretreated versus treatment-naive patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the phase III patent-1 study. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:A3532.
11	Langleben 2015		Langleben D, Galie N, He J, Huang Y, Humbert M, Keogh A, Rubin LJ, Zhou D, Curram J, Davie N, Ghofrani HA. Use of clinically relevant responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the phase III PATENT-1 study. J Heart Lung Transplant. 2015;34(3):338-47.
12	Preston 2015a		Preston I, Hill N, Ghofrani HA, Hoeper M, Langleben D, Vizza CD, Nikkho S, Vogtlaender K, Jansa P. Riociguat in combination with prostacyclin analogs for the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): A subgroup analysis of the PATENT studies. Chest. 2015;148(4_MeetingAbstracts):922A.
13	Preston 2015b		Preston I, Al-Naamani N, Ghio S, Ghofrani H-A, Hassoun P, Nikkho S, Fritsch A, Torbicki A. Effect of riociguat on pulmonary arterial compliance (PAC) in patients with PAH in PATENT-1. European Respiratory J. 2015;46:PA2103.
14	Torbicki 2014		Torbicki A, Galie N, Ghofrani HA, He J, Huang Y, Keogh AM, Langleben D, Rubin LJ, Zhou D, Davie N, Fritsch A, Humbert M. Reduction in NT-proBNP and its association with clinical status in patients with PAH: Results from the patent-1 study with riociguat.
15	Denton 2015a	PATENT-1, PATENT-2	Denton C, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He J, Riemekasten G, Vizza CD, Boeckenhoff A, Meier C, Nikkho S, Pena J, Humbert M. Efficacy and safety of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with connective tissue disease (CTD): Results from PATENT-1 and PATENT-2. Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74(SUPPL. 2):588-589.
16	Denton 2015b		Denton CP, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He J, Riemekasten G, Vizza D, Boeckenhoff A, Meier C, Oliveira Pena J, Humbert M. Efficacy and safety of riociguat in patients with pul-

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			monary arterial hypertension (PAH) associated with connective tissue disease (CTD). <i>Arthritis and Rheumatology</i> . 2015;67:3694-5.
17	Humbert 2015		Humbert M, Coghlan G, Denton C, Grimminger F, He J, Riemekasten G, Vizza CD, Menezes F, Fritsch A, Nikkho S, Ghofrani HA. Efficacy and safety of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: Results from patent-1 and patent-2. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2015;191:A2198.
18	Humbert 2017		Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He JG, Riemekasten G, Vizza CD, Boeckenhoff A, Meier C, de Oliveira Pena J, Denton CP. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2017;76(2):422-426.
19	Rosenkranz 2015a		Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, Ivy D, Frey R, Fritsch A, Weimann G, Saleh S, Apitz C. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. <i>Heart</i> . 2015;101(22):1792-9.
20	Rosenkranz 2015b		Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, Ivy D, Fritsch A, Weimann G, Saleh S, Apitz C, Frey R. Riociguat treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A subgroup analysis from the PATENT studies. <i>Cardiology in the Young</i> . 2015;25(Supplement 1):S29-S30.
21	Sulica 2015	brak	Sulica R, Fenton R, Cefali F. Early Observations on the Use of Riociguat in a Large, Metropolitan Pulmonary Arterial Hypertension/Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Treatment Center. <i>Cardiol Ther</i> . 2015;4(2):209-18.

Tab. 102. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania – analiza bezpieczeństwa.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Galie 2013b	PATENT-1	Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Rubin LJ, Kilama MO, Fritsch A, Davie N, Ghofrani HA. Correlation of improvements in hemodynamics and exercise capacity in patients with PAH: Results from the phase III PATENT-1 study. <i>European Respiratory Journal</i> . 2013;42(Suppl 57):P1784.
2	Ghofrani 2012a		Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Humbert M, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Neuser D, Rubin L. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (PATENT-1). <i>Chest</i> . 2012;142(4_MeetingAbstracts):1027A
3	Ghofrani 2013a		Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. <i>N Engl J Med</i> . 2013;369(4):330-40.
4	Ghofrani		Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Keogh AM, Rubin L, Sikirica

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
	2013b		M, Fritsch A, Davie N, Hudgens S, Bonner N, Luong B, Langleben D. Impact of riociguat on health-related quality of life (HRQoL) in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). European Respiratory Society Annual Congress. 2013;42(Suppl 57):P3419.
5	Grunig 2013a		Grünig E, Sikirica M, Curram J, Davie N, Ghofrani HA. Riociguat for the Treatment of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Responder Analysis of Who Functional Class III. Patients from the Patent-1 Study. Value in Health. 2013;16:A513.
6	Grunig 2013b		Grunig E, Galie N, Humbert M, Keogh AM, Langleben D, Rubin LJ, Speich R, Fritsch A, Davie N, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): A responder analysis from the phase III PATENT-1 study. European respiratory journal. 2013;42:A1783.
7	Hill 2015		Hill N, Sood N. Riociguat in Combination With Endothelin Receptor Antagonists (ERAs) for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): A Subgroup Analysis of PATENT. Chest. 2015;148(4_MeetingAbstracts):952A.
8	Humbert 2013		Humbert MJC, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Keogh AM, Langleben D, Meyer G, Rubin LJ, Torbicki A, Wang C, Fritsch A, Neuser D, Grimminger F. Efficacy Of Riociguat In Pretreated Versus Treatment-Naïve Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) In The Phase Iii Patent-1 Study. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:A3534.
9	Jing 2013		Jing ZC, Galie N, Ghofrani HA, Humbert M, Langleben D, Rubin LJ, Hoepfer MM, Fritsch A, Davie N, Keogh AM. Comparison of hemodynamic parameters in treatment-naïve and pretreated patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Phase III PATENT-1 study. Chronic pulmonary hypertension. 2013;34:45-6.
10	Langleben 2013		Langleben D, Galie N, He J, Huang Y, Humbert M, Keogh AM, Kilpatrick D, Rubin LJ, Zhou D, Fritsch A, Neuser D, Ghofrani HA. Baseline characteristics and response to treatment in pretreated versus treatment-naïve patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the phase III patent-1 study. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:A3532.
11	Langleben 2015		Langleben D, Galie N, He J, Huang Y, Humbert M, Keogh A, Rubin LJ, Zhou D, Curram J, Davie N, Ghofrani HA. Use of clinically relevant responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the phase III PATENT-1 study. J Heart Lung Transplant. 2015;34(3):338-47.
12	Preston 2015a		Preston I, Hill N, Ghofrani HA, Hoepfer M, Langleben D, Vizza CD, Nikkho S, Vogtlaender K, Jansa P. Riociguat in combination with prostacyclin analogs for the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): A subgroup analysis of the PATENT studies. Chest. 2015;148(4_MeetingAbstracts):922A.
13	Preston 2015b		Preston I, Al-Naamani N, Ghio S, Ghofrani H-A, Hassoun P, Nikkho S, Fritsch A, Torbicki A. Effect of riociguat on pulmonary arterial compliance (PAC) in patients with PAH in PATENT-1. European Respiratory J. 2015;46:PA2103.
14	Torbicki 2014		Torbicki A, Galie N, Ghofrani HA, He J, Huang Y, Keogh AM, Langleben D, Rubin LJ, Zhou D, Davie N, Fritsch A, Humbert M. Re-

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			duction in NT-proBNP and its association with clinical status in patients with PAH: Results from the patent-1 study with riociguat.
15	Benza 2015a	PATENT-2	Benza R, Frost A, Farber H, Ghofrani HA, Gómez-Sánchez M, Langleben D, Rosenkranz S, Busse D, Meier C, Nikkho S, Hoyer M. Application of REVEAL risk score to patients with PAH receiving riociguat in the PATENT-2 study. <i>Chest</i> . 2015;148(4_MeetingAbstracts):930A.
16	Benza 2015b		Benza R, Frost A, Farber H, Ghofrani HA, Gómez-Sánchez M, Langleben D, Rosenkranz S, Busse D, Meier C, Nikkho S, Hoyer M. Application of REVEAL risk score to patients with PAH receiving riociguat in the PATENT-2 study. <i>European Respiratory J</i> . 2015;46:PA2102.
17	Ghofrani 2016a		Ghofrani HA, Grimminger F, Grünig E, Huang Y, Jansa P, Jing ZC, Kilpatrick D, Langleben D, Rosenkranz S, Menezes F, Fritsch A, Nikkho S, Humbert M. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. <i>Lancet Respir Med</i> . 2016;4(5):361-71.
18	Hoyer 2015b		Hoyer MM, Galie N, Ghofrani HA, He J, Huang Y, Langleben D, Zhou D, Nikkho S, Fritsch A, Torbicki A. Reduction in NT-proBNP and its correlation with survival in patients with PAH treated with riociguat: 2-year results from the PATENT-2 long-term extension study. <i>European Heart Journal</i> . 2015;36(SUPPL 1):708.
19	Jansa 2014		Jansa P, Galie N, Ghofrani HA, Humbert M, Keogh AM, Langleben D, Rubin LJ, Vizza D, Wang C, Hoyer M. Effects of riociguat in treatment-naïve versus pretreated patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): 1-year results from the PATENT-2 long-term extension (LTE) study. <i>European Heart J</i> . 2014;35(SUPPL 1):10.
20	Mathai 2015a		Mathai SC, Bonner N, Minai OA, Busse D, Brockmann B, Teal S, Gater A, De La Orden Abad M. Assessment of patient-reported health status in pulmonary arterial hypertension patients treated with riociguat: 2-year results from the patent-2 extension study. <i>Value in Health</i> . 2015;18(7):A398.
21	Mathai 2015d		Mathai SC, Odufowora-Sita O, Minai OA, Busse D, Brockman B, Teal S, Alston T, Joish VN, Gater A. Health outcome assessment in pulmonary arterial hypertension patients treated with riociguat: 2-year results from the patent-2 long term extension study. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2015;191(1_MeetingAbstracts):A4777.
22	McConnell 2016		McConnell JW, Engel P, Rischard F, Rosenkranz S, Dario C, Fritsch A, De Oliveira Pena J, Ghofrani HA. Effects of riociguat in treatment-naïve vs pretreated patients with pulmonary arterial hypertension: 2-year efficacy results from the patent-2 study. <i>Chest</i> . 2016;150(4_Supplement 1):1162A.
23	Meyer 2014		Meyer G, Galič N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC. Long-term riociguat treatment in PAH patients in WHO functional class (FC) I/II versus FC III/IV at baseline: results from the 12-week phase III PATENT-1 study and PATENT-2 open-label extension [Abstract]. <i>Chest</i> . 2014;145(3_MeetingAbstracts):513A.
24	Rubin 2013a		Rubin L, Galič N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): 1-year results from the PATENT-2 long-term extension study [Abstract]. <i>Chest</i> . 2013;144(4_Meeting Abstracts):1024A.
25	Rubin 2013b		Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert MJC, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Fritsch A, Ochan Kilama M, Neuser D, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): A phase III long-term extension study (patent-2). <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2013;187(1_MeetingAbstracts):A3531.
26	Rubin 2014		Rubin LJ, Galič N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): 2-year results from the PATENT-2 long-term extension [Abstract]. <i>European Respiratory Journal</i> . 2014;44(Suppl 58):P1803.
27	Rubin 2015		Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh A, Langleben D, Fritsch A, Menezes F, Davie N, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). <i>Eur Respir J</i> . 2015;45(5):1303-13.
28	Denton 2015a	PATENT-1, PATENT-2	Denton C, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He J, Riemekasten G, Vizza CD, Boeckenhoff A, Meier C, Nikkho S, Pena J, Humbert M. Efficacy and safety of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with connective tissue disease (CTD): Results from PATENT-1 and PATENT-2. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2015;74(SUPPL. 2):588-589.
29	Denton 2015b		Denton CP, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He J, Riemekasten G, Vizza D, Boeckenhoff A, Meier C, Oliveira Pena J, Humbert M. Efficacy and safety of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with connective tissue disease (CTD). <i>Arthritis and Rheumatology</i> . 2015;67:3694-5.
30	Humbert 2015		Humbert M, Coghlan G, Denton C, Grimminger F, He J, Riemekasten G, Vizza CD, Menezes F, Fritsch A, Nikkho S, Ghofrani HA. Efficacy and safety of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: Results from patent-1 and patent-2. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2015;191:A2198.
31	Humbert 2017		Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He JG, Riemekasten G, Vizza CD, Boeckenhoff A, Meier C, de Oliveira Pena J, Denton CP. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2017;76(2):422-426.
32	Rosenkranz 2015a		Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, Ivy D, Frey R, Fritsch A, Weimann G, Saleh S, Apitz C. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. <i>Heart</i> . 2015;101(22):1792-9.
33	Rosenkranz 2015b		Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, Ivy D, Fritsch A, Weimann G, Saleh S, Apitz C, Frey R. Riociguat treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			subgroup analysis from the PATENT studies. <i>Cardiology in the Young</i> . 2015;25(Supplement 1):S29-S30.
34	Hoeper 2015a	RESPITE	Hoeper M, Benza R, Simonneau G, Klinger J, Langleben D, Naeije R, Corris P. Rationale and study design of the RESPITE trial: Riociguat clinical effects studied in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients with insufficient treatment response to PDE5 inhibitors (PDE-5i). <i>European Respiratory Journal</i> . 2015;46(SUPPL. 59).
35	Hoeper 2015d		Hoeper M, Benza R, Klinger J, Simonneau G, Langleben D, Naeije R, Corris P. Rationale and study design of the RESPITE trial: Riociguat clinical effects studied in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) patients with insufficient treatment response to PDE-5 inhibitors (PDE5i). <i>Chest</i> . 2015;148(4_MeetingAbstracts):923A.
36	Hoeper 2016a		Hoeper MM, Klinger JR, Benza RL, Simonneau G, Langleben D, Naeije R, Corris PA. Rationale and study design of RESPITE: An open-label, phase 3b study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors. <i>Respiratory Medicine</i> . 2016.
37	Klinger 2015		Klinger J, Hoeper MM, Benza R, Simonneau G, Langleben D, Naeije R, Corris PA. Biomarkers in the respite trial investigating riociguat in PAH patients with insufficient response to PDE-5i. <i>Cardiology (Switzerland)</i> . 2015;131(SUPPL. 2):125.
38	Klinger 2016		Klinger J, Benza R, Corris P, Langleben D, Naeije R, Simonneau G, Meier C, Colorado P, Chang M, Busse D, Hoeper M. The relationship between no pathway biomarkers and response to riociguat in the RESPITE study of patients with PAH not reaching treatment goals with phosphodiesterase 5 inhibitors. <i>Chest</i> . 2016;150(4_Supplement 1):1316A.

14.3 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatora bezpośredniego

Poniżej zestawiono badania pierwotne włączone do przeglądu dla komparatora bezpośredniego (por. Tab. 103).

Tab. 103. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu dla komparatora bezpośredniego.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Channick 2013a	SERAPHIN	Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Hunsche E, Jansa P, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer C, Perchenet L, Pulido T, Sastry B, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Rubin LJ, Simonneau G. Reduction of pulmonary arterial hypertension (PAH)-related hospitalizations with macitentan in the randomized controlled trial SERAPHIN. <i>Value in health</i> . 2013;16:A231.
2	Channick 2013b		Channick R, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, Le Brun FO; Mehta S, Perchenet L, Pulido T, Sastry BK, Sitbon O, Souza R,

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			Torbicki A, Rubin LJ, Simonneau G. Do Parameters of Cardiac Function Predict Long-term Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension? Data From SERAPHIN, a Randomized Controlled Study of Macitentan. <i>Chest</i> . 2013;144(4_MeetingAbstracts):870B.
3	Channick 2013c		Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani H-A, Hunsche E, Jansa P, Brun F-O, Mehta S, Mittelholzer C, Perchenet L, Pulido T, Sastry B, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Rubin LJ, Simonneau G. Macitentan reduces pah-related hospitalizations: Results from the randomized controlled SERAPHIN trial. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> . 2013;187:A3527.
4	Channick 2014		Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Brun FO, Mehta S, Perchenet L, Pulido T, Sastry B, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Rubin LJ, Simonneau G. The effect of macitentan on long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension by who functional class: Data from the randomized controlled seraphin study. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> . 2014;189:A4783.
5	Channick 2015		Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, Hunsche E, Jansa P, Le Brun FO, Mehta S, Pulido T, Rubin LJ, Sastry BK, Simonneau G, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Galie N. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. <i>JACC Heart Fail</i> . 2015;3(1):1-8.
6	Coghlan 2013a		Coghlan G, Torbicki A, Galie N, Rubin LJ, Perchenet L, Simonneau G. Effect of macitentan on haemodynamics in Patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the long-term, randomized Placebo-controlled SERAPHIN trial. <i>Thorax</i> . 2013;68(Suppl 3):A26.
7	Coghlan 2013b		Coghlan G, Channick RN, Rubin LJ, Galie N, Perchenet L, Simonneau G. Effect of macitentan on pulmonary arterial hypertension-related hospitalisations: Results from the randomised controlled SERAPHIN trial. <i>Thorax</i> . 2013;68(Suppl 3):A143.
8	Delcroix 2013		Delcroix M, Channick R, Galie N, Ghofrani H-A, Jansa P, Brun F-O, Mehta S, Perchenet L, Pulido T, Sastry BKS, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Simonneau G, Rubin L. Is 6-minute walk distance (6MWD) associated with long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension (PAH)? Results from SERAPHIN. <i>European Respiratory Journal</i> . 2013 42:P3417.
9	Delcroix 2015		Delcroix M, Channick RN, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Mehta S, Perchenet L, Pulido T, Sastry B, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Verweij P, Rubin LJ, Simonneau G. Prognostic indicators of long-term outcome in pulmonary arterial hypertension: Results from the SERAPHIN event-driven morbidity/mortality trial. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2015;191:A5503.
10	Galie 2013		Galie N, Channick R, Delcroix M, Ghofrani H-A, Jansa P, Brun F-O, Simonneau G, Rubin LJ. Sustained effect of macitentan, a novel oral endothelin receptor antagonist, on exercise capacity and the association of its measure with long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension. <i>European heart journal</i> . 2013;34:186.
11	Galie 2014		Galie N, Delcroix M, Ghofrani H-A, Jansa P, Minai OA, Perchenet L, Rubin LJ, Sastry BKS, Torbicki A, Simonneau G. Anticoagulant therapy does not influence long-term outcomes in patients with

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			pulmonary arterial hypertension (PAH): Insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan. <i>European heart journal</i> . 2014;35:10.
12	Galie 2017		Galiè N, Jansa P, Pulido T, Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, Le Brun FO, Mehta S, Perchenet L, Rubin LJ, Sastry BK, Simonneau G, Sitbon O, Souza R, Torbicki A. SERAPHIN haemodynamic sub-study: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Eur Heart J</i> . 2017 Feb 28. doi: 10.1093/eurheartj/ehx025. [Epub ahead of print]
13	Ghofrani 2013		Ghofrani H-A, Channick R, Delcroix M, Galič N, Jansa P, Brun F-O. Effect of macitentan on morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension: A randomised controlled trial (SERAPHIN). <i>European Respiratory Society Annual Congress</i> . 2013;42(Suppl57):347.
14	Hirani 2014		Hirani N, Granton J, Levy RD, Mehta S, Perchenet L, Provencher S, Galie N, Rubin L, Simonneau G, Sitbon O, Torbicki A. Effect of macitentan on hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the long-term, randomised, placebo-controlled SERAPHIN trial. <i>Canadian journal of cardiology</i> . 2014;30(Suppl. 1):S124.
15	Jansa 2013		Jansa P, Channick R, Delcroix M, Galič N, Ghofrani H-A, Hunche E. Impact of macitentan on the health-related quality of life (HRQoL) in pulmonary arterial hypertension (PAH): Results from a long-term randomised controlled trial. <i>European Respiratory Society Annual Congress</i> . 2013;42 (Suppl. 57): 862.
16	Mehta 2013		Mehta S, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani H-A, Hunsche E, Jansa P, Brun F-O, Mittelholzer C, Perchenet L, Pulido T, Souza R, Sastry B, Torbicki A, Sitbon O, Rubin LJ, Simonneau G. Macitentan improves health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension: Results from the randomized controlled SERAPHIN trial. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> . 2013;187:A3269.
17	Mehta 2014		AU: Mehta S, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Brun FO, Perchenet L, Pulido T, Rubin LJ, Sastry B, Simonneau G, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Channick RN. Macitentan reduced all-cause hospitalizations in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from the randomized controlled seraphin trial. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> . 2014;189:A2458.
18	Mehta 2017		Mehta S, Sastry BK, Souza R, Torbicki A, Ghofrani HA, Channick RN. Macitentan improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: results from the randomized controlled SERAPHIN trial. <i>Chest</i> 2017;151(1):106-118.
19	Pulido 2013		Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galič N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. <i>The New England journal of medicine</i> . 2013;269(9):809-18.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
20	Rubin 2012		Rubin L, Pulido T, Channick R, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA. Effect of macitentan on morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension (PAH): results from the SERAPHIN trial. <i>Chest</i> . 2012;142(4):1026A.
21	Simonneau 2013		Simonneau G, Channick R, Delcroix M, Galič N, Ghofrani H, Jansa P. Effect of macitentan on long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): subanalysis of SERAPHIN comparing incident and prevalent patient populations not treated with background PAH-specific therapy. <i>Chest</i> . 2013;144(4):876A.
22	Simonneau 2015		Simonneau G, Channick RN, Delcroix M, Galič N, Ghofrani HA, Jansa P, Brun FO, Mehta S, Perchenet L, Pulido T, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Rubin LJ. Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: insight from SERAPHIN. <i>The European respiratory journal</i> . 2015;45(6):1711-20.
23	Sitbon 2013		Sitbon O, Channick R, Delcroix M, Galič N, Ghofrani H-A, Jansa P. Effect of macitentan on haemodynamics in SERAPHIN, a randomised controlled trial in pulmonary arterial hypertension (PAH). <i>European Respiratory Society Annual Congress</i> . 2013;42(Suppl 57):858s.
24	Sitbon 2014		Sitbon O, Channick RN, Delcroix M, Ghofrani H-A, Jansa P, Brun F-O, Mehta S, Perchenet L, Pulido T, Rubin LJ, Sastry BKS, Simonneau G, Souza R, Torbicki A, Galie N. Macitentan reduces the risk of morbidity and mortality irrespective of the presence or absence of right ventricular (RV) impairment: Results from the randomised SERAPHIN trial in pulmonary arterial hypertension. <i>European respiratory journal</i> . 2014;44:3419.
25	Souza 2013		Souza R, Channick R, Delcroix M, Galie N, Ghofrani H, Jansa P, Brun F-O, Mehta S, Perchenet L, Pulido T, Sastry B, Sitbon O, Torbicki A, Rubin L, Simonneau G. Association between WHO functional class and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from SERAPHIN, A randomized controlled study of macitentan. <i>Chest</i> . 2013;144(4): 879A.
26	Torbicki 2013		Torbicki A, Mehta S, Perchenet L, Pulido T, Sastry B.K.S, Sitbon O, Souza R, Rubin L.J, Simonneau G. Effect of macitentan on haemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the long-term, randomised, placebo-controlled SERAPHIN trial. <i>European Heart Journal</i> . 2013;34(SUPPL. 1):186.
27	Whitford 2014		Whitford H, Galie N, Souza R, Perchenet L, Rubin L, Simonneau G. Sustained effect of macitentan on exercise capacity and the association of its measure with long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension. <i>Respirology</i> . 2014;19:29.
28	Williams 2014		Williams T, Galie N, Perchenet L, Rubin L, Simonneau G. Effect of macitentan on long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): Sub-analysis of seraphin comparing incident and prevalent patient populations not treated with PAH-specific therapy at baseline. <i>Respirology</i> . 2014;19:28.
29	Youssef 2014		Youssef P, Galiè N, Perchenet L, Rubin L, Simonneau G, Mehta S. Effect of macitentan on health-related quality of life (HRQOL) in pulmonary arterial hypertension (PAH): Results from the seraphin randomised controlled trial. <i>Internal Medicine Journal</i> . 2014;44(Suppl. 2):31.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
30	Zisowsky 2013		Zisowsky J, Sidharta PN, Krause A, Dingemans J. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses in seraphin, a randomized, controlled study of macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Clinical Pharmacology in Drug Development</i> ; 2013;2:29.

14.4 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów pomocniczych

Poniżej zestawiono badania pierwotne włączone do przeglądu dla komparatorów pomocniczych (por. Tab. 104).

Tab. 104. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu dla komparatorów pomocniczych.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Galie 2005	SUPER	Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzynina M, Simonneau G; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. <i>N Engl J Med</i> . 2005;353(20):2148-57.
2	Pepke-Zaba 2008		Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, Brown MC. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Chest</i> . 2008;133(1):183-9.
3	Wirostko 2011		Wirostko B, Hwang LJ, Tressler CS, Laties AM, Burgess G. Ocular Safety Of Chronic Sildenafil Citrate Therapy For Pulmonary Arterial Hypertension. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2011;183:A5894
4	Wirostko 2012		Wirostko BM, Tressler C, Hwang LJ, Burgess G, Laties AM. Ocular safety of sildenafil citrate when administered chronically for pulmonary arterial hypertension: results from phase III, randomised, double masked, placebo controlled trial and open label extension. <i>BMJ</i> . 2012;344:e554.
5	Wilkins 2005	SERAPH	Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, Westwood MA, Stefanidis A, Ng LL, Pennell DJ, Mohiaddin RH, Nihoyannopoulos P, Gibbs JS. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2005;171(11):1292-7.

15 Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

15.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności (por. Tab. 105) oraz w zakresie analizy bezpieczeństwa (por. Tab. 106).

Tab. 105. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji – analiza skuteczności.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	[No authors listed]. Riociguat (Adempas) for pulmonary hypertension. <i>Med Lett Drugs Ther.</i> 2014;56(1437):17-9.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
2	Aalbers J. Recruitment of pulmonary hypertension patients for PATENT trial with Riociguat [corrected] completed Sub-Saharan pulmonary hypertension study launched. <i>Cardiovasc J Afr.</i> 2012;23(2):120.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
3	Ahmed S, Palevsky HI. Pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a review. <i>Rheum Dis Clin North Am.</i> 2014;40(1):103-24.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
4	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Riociguat (Adempas®) (Structured abstract) 2015. HTA-32015001095	Nie odnaleziono pełnego tekstu publikacji.
5	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Riociguat (Adempas®) (Structured abstract) 2015. HTA-32015001097	Nie odnaleziono pełnego tekstu publikacji.
6	Alrifai A, Garnet B, MD; Shah V, Lit L. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Chest.</i> 2015;148(4_MeetingAbstracts):951A.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt.
7	Auger WR, Jamieson SW. Riociguat for pulmonary hypertension. <i>The New England journal of medicine.</i> 2013;369(23):2266.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
8	Badiani B, Messori A. Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-Analysis. <i>Heart Lung and Circulation.</i> 2016;25(1):46-52.	Brak informacji na temat etiologii PAH pacjentów.
9	Bishop BM, Raabe RH. Riociguat for pulmonary arterial hyper-	Nie jest to wiarygodny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	tension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. American Journal of Health-System Pharmacy. 2014;71(21):1839-1844.	przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
10	Cannon JE, Pepke-Zaba J. Riociguat for pulmonary hypertension. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2014;7(3):259-270.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
11	Conole D, Scott LJ. Riociguat: First global approval. Drugs. 2013;73(17):1967-1975.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
12	Ghofrani HA, Humbert M, Langleben D, Schermuly R, Stasch JP, Wilkins MR, Klinger JR. Riociguat: Mode of action and clinical development in pulmonary hypertension. Chest. 2016;S0012-3692(16):49111-7.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
13	Ghofrani HA, Simonneau G, Rubin LJ. Riociguat for pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013;369(23):2268.	Niewłaściwy typ publikacji – list do redakcji.
14	Ghofrani HA, Voswinckel R, Gall H, Schermuly R, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Riociguat for pulmonary hypertension. Future Cardiol. 2010;6(2):155-66.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
15	Hoepfer MM, McLaughlin VV, Dalaan AMA, Satoh T, Galiè N. Treatment of pulmonary hypertension. The Lancet Respiratory Medicine. 2016;4(4):323-336.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (przegląd przeprowadzony przez jednego autora) ani raport HTA.
16	Igarashi A, Inoue S, Ishii T, Tsutani K, Watanabe H. Comparative effectiveness of oral medications for pulmonary arterial hypertension: Network meta-analysis. International Heart Journal. 2016;57(4):466-472.	Brak wyników dla riociguatu w PAH.
17	IQWiG. Riociguat: assessment according to section 35a (paragraph 1, sentence 10) Social Code Book V (dossier assessment) (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2014;4: HTA-32015000041	Niewłaściwy język publikacji – niemiecki.
18	Jain S, Khera R, Girotra S, Badesch D, Wang Z, Murad MH, Blevins A, Schmidt GA, Singh S, Gerke AK. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Chest. 2017;151(1):90-105.	Nie jest jasne, jaki był odsetek osób o etiologii IPAH, HPAH i PAH-CTD. Na podstawie opracowania można stwierdzić, że przynajmniej 59%.
19	Kanwar MK, Thenappan T, Vachiéry JL. Update in treatment options in pulmonary hypertension. Journal of Heart and Lung Transplantation. 2016;35(6):695-703.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
20	Khaybullina D, Patel A, Zerilli T. Riociguat (adempas): A novel agent for the treatment of pulmonary arterial hypertension and	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	chronic thromboembolic pulmonary hypertension. P and T. 2014;39(11):749-758.	(brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
21	Lammers AE, Diller GP. Riociguat for pulmonary hypertension in congenital heart disease: Opportunities and challenges. Heart. 2015;101(22):1771-1772.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
22	Leuchte HH, Behr J, Ewert R, Ghofrani HA, Grünig E, Halank M, Held M, Klose H, Rosenkranz S, Schermuly RT, Wilkens H, Hoepfer MM. [Riociguat: stimulator of soluble guanylate-cyclase. New mode of action for the treatment of pulmonary arterial and non operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. Pneumologie. 2015;69(3):135-43.	Publikacja w języku niemieckim. PMID: 25750094.
23	Makowski CT, Rissmiller RW, Bullington WM. Riociguat: A novel new drug for treatment of pulmonary hypertension. Pharmacotherapy. 2015;35(5):502-519.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
24	Marra AM, Benjamin N, Eichstaedt C, Salzano A, Arcopinto M, Gargani L, D'Alto M, Argiento P, Falsetti L, Di Giosia P, Isidori AM, Ferrara F, Bossone E, Cittadini A, Grünig E. Gender-related differences in pulmonary arterial hypertension targeted drugs administration. Pharmacological Research. 2016;114:103-109.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (przeszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie spośród wymienionych w kryteriach) ani raport HTA.
25	Meis T, Behr J. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(16):2419-27.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
26	Mielniczuk LM, Swiston JR, Mehta S. Riociguat: A novel therapeutic option for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Can J Cardiol. 2014;30(10):1233-1240.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
27	Narang BK, Roy S, Sharma R, Singh V, Rawal RK. Riociguat as a treatment regime for pulmonary arterial hypertension: a review. Clin Exp Hypertens. 2015;37(4):323-31.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
28	O'Callaghan DS, Savale L, Montani D, Jaïs X, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. Nature Reviews Cardiology. 2011;8(9):526-538.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
29	Oh J, Youn JC, Kang SM. Riociguat for pulmonary hypertension [3]. N Engl J Med. 2013;369(23):2267.	Niewłaściwy typ publikacji – list do redakcji.
30	Patel BB, Feng Y, Cheng-Lai A. Pulmonary arterial hypertension: a review in pharmacotherapy. Cardiol Rev. 2015;23(1):33-51.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
		nych) ani raport HTA.
31	Perrin S, Chaumais M C, Oconnell C, Amar D, Savale L, Jaïs X, Montani D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. New pharmacotherapy options for pulmonary arterial hypertension. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . 2015;16(14):2113-2131.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (przeszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie spośród wymienionych w kryteriach) ani raport HTA.
32	Priyadharsini RP, Padmapriya R. Riociguat, a guanylate cyclase stimulator for the treatment of pulmonary Hypertension. <i>Journal of Young Pharmacists</i> . 2014;6(2):25-28.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
33	Pulido T, Zayas N, de Mendieta MA, Plascencia K, Escobar J. Medical therapies for pulmonary arterial hypertension. <i>Heart Failure Reviews</i> . 2016;21(3):273-283.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
34	Pulmonary hypertension - Riociguat. <i>Manufacturing Chemist</i> . 2010;81(1):25.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt.
35	Raina A, Benza RL. Emerging therapies for pulmonary arterial hypertension: A review of recently completed and ongoing clinical trials. <i>Clinical Investigation</i> . 2012;2(5):491-501.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
36	Schermyly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch JP, Grimminger F, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> . 2011;20(4):567-576.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
37	Shanmugam E, Jena A, George M. Riociguat: Something new in pulmonary hypertension therapeutics? <i>J Pharmacol Pharmacother</i> . 2015;6(1):3-6.	Brak wyników dot. skuteczności riociguatu w PAH.
38	Souza R, Jardim C, Humbert M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. <i>Semin Respir Crit Care Med</i> . 2013;34(5):560-7.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
39	Souza R, Kawut SM. What is new about rio? <i>European Respiratory Journal</i> . 2015;45(5):1211-1213.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
40	Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. <i>Handb Exp Pharmacol</i> . 2013;218:279-313.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
41	Stiefelhagen P. Pulmonary hypertension: Also long-term treatment effects with riociguat. <i>Arzneimitteltherapie</i> , 2016;34(9):333-335.	Publikacja w języku niemieckim.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
42	Wardle AJ, SeagerMJ, Wardle R, Tulloh RMR, Gibbs JSR. Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;8:CD011205.	Brak wyników dot. skuteczności riociguatu w PAH.
43	Zhang HD, Zhang R, Cheng CY, Wu DC, Jing ZC. Could oral treatment reduce mortality in pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of outcomes in twenty-eight randomized controlled clinical trials. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2014;189(1_MeetingAbstracts):A2462.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt.

Tab. 106. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji – analiza bezpieczeństwa.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	[No authors listed]. Riociguat (Adempas) for pulmonary hypertension. Med Lett Drugs Ther. 2014;56(1437):17-9.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
2	Aalbers J. Recruitment of pulmonary hypertension patients for PATENT trial with Riociguat [corrected] completed Sub-Saharan pulmonary hypertension study launched. Cardiovasc J Afr. 2012;23(2):120.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
3	Ahmed S, Palevsky HI. Pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a review. Rheum Dis Clin North Am. 2014;40(1):103-24.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
4	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Riociguat (Adempas®) (Structured abstract) 2015. HTA-32015001095	Nie odnaleziono pełnego tekstu publikacji.
5	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Riociguat (Adempas®) (Structured abstract) 2015. HTA-32015001097	Nie odnaleziono pełnego tekstu publikacji.
6	Alrifai A, Garnet B, MD; Shah V, Lit L. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Chest. 2015;148(4_MeetingAbstracts):951A.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt.
7	Auger WR, Jamieson SW. Riociguat for pulmonary hypertension. The New England journal of medicine. 2013;369(23):2266.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
8	Badiani B, Messori A. Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-Analysis. Heart Lung and Circulation. 2016;25(1):46-52.	Brak wyników dot. bezpieczeństwa w PAH.
9	Bishop BM, Raabe RH. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. American Journal of Health-System Pharmacy.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o prze-

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	2014;71(21):1839-1844.	szukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
10	Cannon JE, Pepke-Zaba J. Riociguat for pulmonary hypertension. <i>Expert Rev. Clin. Pharmacol.</i> 2014;7(3):259-270.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
11	Conole D, Scott LJ. Riociguat: First global approval. <i>Drugs.</i> 2013;73(17):1967-1975.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
12	Ghofrani HA, Humbert M, Langleben D, Schermuly R, Stasch JP, Wilkins MR, Klinger JR. Riociguat: Mode of action and clinical development in pulmonary hypertension. <i>Chest.</i> 2016;S0012-3692(16):49111-7.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
13	Ghofrani HA, Simonneau G, Rubin LJ. Riociguat for pulmonary hypertension. <i>N Engl J Med.</i> 2013;369(23):2268.	Niewłaściwy typ publikacji – list do redakcji.
14	Ghofrani HA, Voswinckel R, Gall H, Schermuly R, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Riociguat for pulmonary hypertension. <i>Future Cardiol.</i> 2010;6(2):155-66.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
15	Hoepfer MM, McLaughlin VV, Dalaan AMA, Satoh T, Galiè N. Treatment of pulmonary hypertension. <i>The Lancet Respiratory Medicine.</i> 2016;4(4):323-336.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (przegląd przeprowadzony przez jednego autora) ani raport HTA.
16	Igarashi A, Inoue S, Ishii T, Tsutani K, Watanabe H. Comparative effectiveness of oral medications for pulmonary arterial hypertension: Network meta-analysis. <i>International Heart Journal.</i> 2016;57(4):466-472.	Brak wyników dla riociguatu w PAH.
17	IQWiG. Riociguat: assessment according to section 35a (paragraph 1, sentence 10) Social Code Book V (dossier assessment) (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database.</i> 2014;4: HTA-32015000041	Niewłaściwy język publikacji – niemiecki.
18	Kanwar MK, Thenappan T, Vachiéry JL. Update in treatment options in pulmonary hypertension. <i>Journal of Heart and Lung Transplantation.</i> 2016;35(6):695-703.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
19	Khaybullina D, Patel A, Zerilli T. Riociguat (adempas): A novel agent for the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>P and T.</i> 2014;39(11):749-758.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
20	Lammers AE, Diller GP. Riociguat for pulmonary hypertension in congenital heart disease: Opportunities and challenges. <i>Heart.</i> 2015;101(22):1771-1772.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
21	Leuchte HH, Behr J, Ewert R, Ghofrani HA, Grünig E, Halank M, Held M, Klose H, Rosenkranz S, Schermuly RT, Wilkens H, Hoepfer MM. [Riociguat: stimulator of soluble guanylate-cyclase. New mode of action for the treatment of pulmonary arterial and non operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. <i>Pneumologie</i> . 2015;69(3):135-43.	Publikacja w języku niemieckim. PMID: 25750094.
22	Makowski CT, Rissmiller RW, Bullington WM. Riociguat: A novel new drug for treatment of pulmonary hypertension. <i>Pharmacotherapy</i> . 2015;35(5):502-519.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
23	Marra AM, Benjamin N, Eichstaedt C, Salzano A, Arcopinto M, Gargani L, D'Alto M, Argiento P, Falsetti L, Di Giosia P, Isidori AM, Ferrara F, Bossone E, Cittadini A, Grünig E. Gender-related differences in pulmonary arterial hypertension targeted drugs administration. <i>Pharmacological Research</i> . 2016;114:103-109.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (przeszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie spośród wymienionych w kryteriach) ani raport HTA.
24	Meis T, Behr J. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2014;15(16):2419-27.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
25	Mielniczuk LM, Swiston JR, Mehta S. Riociguat: A novel therapeutic option for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>Can J Cardiol</i> . 2014;30(10):1233-1240.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
26	Narang BK, Roy S, Sharma R, Singh V, Rawal RK. Riociguat as a treatment regime for pulmonary arterial hypertension: a review. <i>Clin Exp Hypertens</i> . 2015;37(4):323-31.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
27	O'Callaghan DS, Savale L, Montani D, Jaïs X, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. <i>Nature Reviews Cardiology</i> . 2011;8(9):526-538.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
28	Oh J, Youn JC, Kang SM. Riociguat for pulmonary hypertension [3]. <i>N Engl J Med</i> . 2013;369(23):2267.	Niewłaściwy typ publikacji – list do redakcji.
29	Patel BB, Feng Y, Cheng-Lai A. Pulmonary arterial hypertension: a review in pharmacotherapy. <i>Cardiol Rev</i> . 2015;23(1):33-51.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
30	Perrin S, Chaumais M C, Oconnell C, Amar D, Savale L, Jaïs X, Montani D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. New pharmacotherapy options for pulmonary arterial hypertension. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . 2015;16(14):2113-2131.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (przeszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie spośród wymienionych w kryteriach) ani raport HTA.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
31	Priyadharsini RP, Padmapriya R. Riociguat, a guanylate cyclase stimulator for the treatment of pulmonary Hypertension. Journal of Young Pharmacists. 2014;6(2):25-28.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
32	Pulido T, Zayas N, de Mendieta MA, Plascencia K, Escobar J. Medical therapies for pulmonary arterial hypertension. Heart Failure Reviews. 2016;21(3):273-283.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
33	Pulmonary hypertension - Riociguat. Manufacturing Chemist. 2010;81(1):25.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt.
34	Raina A, Benza RL. Emerging therapies for pulmonary arterial hypertension: A review of recently completed and ongoing clinical trials. Clinical Investigation. 2012;2(5):491-501.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
35	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(3):686-708.	Brak wyników dot. bezpieczeństwa riociguatu w PAH.
36	Schermyly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch JP, Griminger F, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2011;20(4):567-576.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
37	Souza R, Jardim C, Humbert M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. Semin Respir Crit Care Med. 2013;34(5):560-7.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
38	Souza R, Kawut SM. What is new about rio? European Respiratory Journal. 2015;45(5):1211-1213.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
39	Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. Handb Exp Pharmacol. 2013;218:279-313.	Nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych) ani raport HTA.
40	Stiefelhagen P. Pulmonary hypertension: Also long-term treatment effects with riociguat. Arzneimitteltherapie, 2016;34(9):333-335.	Publikacja w języku niemieckim.
41	Zhang HD, Zhang R, Cheng CY, Wu DC, Jing ZC. Could oral treatment reduce mortality in pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of outcomes in twenty-eight randomized controlled clinical trials. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2014;189(1_MeetingAbstracts):A2462.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt.

15.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności (por. Tab. 107) oraz w zakresie analizy bezpieczeństwa (por. Tab. 108).

Tab. 107. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji – analiza skuteczności.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Barretto J, Galie` N, et al. PATENT PLUS: A Blinded, Randomised and Extension Study of Riociguat Plus Sildenafil in Pulmonary Arterial Hypertension. Eur Respir J (4). Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(12):1514-5.	Niewłaściwa interwencja – riociguat w skojarzeniu z sildenafiliem.
2	Benza R, Frost A, Farber H, Ghofrani HA, Gómez-Sánchez M, Langleben D, Rosenkranz S, Busse D, Meier C, Nikkho S, Hoeper M. Application of REVEAL risk score to patients with PAH receiving riociguat in the PATENT-2 study. Chest. 2015;148(4_MeetingAbstracts):930A.	Niewłaściwy typ badania – badanie jednoramienne.
3	Benza R, Frost A, Farber H, Ghofrani HA, Gómez-Sánchez M, Langleben D, Rosenkranz S, Busse D, Meier C, Nikkho S, Hoeper M. Application of REVEAL risk score to patients with PAH receiving riociguat in the PATENT-2 study. European Respiratory J. 2015;46:PA2102.	Niewłaściwy typ badania – badanie jednoramienne.
4	Davey RA, Raina A, Sokos G, Kanwar M, Patarroyo Aponte M, Agarwal R, Benza RL. Change in ph therapy from PDE5I to riociguat is associated with significant incremental increase in cardiac index, decrease in pulmonary vascular resistance and mean arterial pressure. Journal of Heart and Lung Transplantation. 2016;35(4 SUPPL. 1):S361.	Brak wyników dla riociguatu w PAH.
5	Egenlauf B, Marra A, Ehlken N, Fischer C, Eichstaedt C, Nagel C, Bosson E, Cittadini A, Halank M, Gall H, Olsson K, Lange T, Grünig E. Change of right heart size and function by long-term therapy with riociguat in patients with PAH and CTEPH. Eur Respir J. 2015;46(SUPPL. 59):PA2455.	Niewłaściwa metodologia – publikacja typu post-hoc.
6	Fujino T, Yao A, Hatano M, Inaba T, Muraoka H, Minatsuki S, Imamura T, Maki H, Kinugawa K, Ono M, Nagai R, Komuro I. Targeted therapy is required for management of pulmonary arterial hypertension after defect closure in adult patients with atrial septal defect and associated pulmonary arterial hypertension. International Heart Journal. 2015;56(1):86-93.	Brak informacji na temat etiologii PAH pacjenta.
7	Galie N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: A blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2015;45(5):1314-22.	Niewłaściwa interwencja – riociguat w skojarzeniu z sildenafiliem.
8	Galie N, Neuser D, Muller K, Scalise AV, Grunig E. A placebo-controlled, double-blind phase ii interaction study to evaluate blood pressure following addition of riociguat to patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH) receiving sildenafil (patent plus). Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:A3530.	Niewłaściwa interwencja – riociguat w skojarzeniu z sildenafiliem.
9	Ghofrani HA, Grimminger F, Grünig E, Huang Y, Jansa P, Jing ZC, Kilpatrick D, Langleben D, Rosenkranz S, Menezes F, Fritsch A, Nikkho S, Humbert M. Predictors of long-term outcomes in patients treated	Niewłaściwy typ badania – badanie jednoramienne.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2016;4(5):361-71.	
10	Ghofrani HA, Hoepfer MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, Ewert R, Binnen T, Weimann G, Grimminger F. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: First long-term extension data from a phase II study. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2010;181(1_MeetingAbstracts).	Brak informacji na temat etiologii PAH pacjentów.
11	Ghofrani HA, Hoepfer MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, Ewert R, Weimann G, Grimminger F. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. <i>Eur Respir J.</i> 2010;36(4):792-9.	Brak informacji na temat etiologii PAH pacjentów.
12	Ghofrani HA, Hoepfer MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, Ewert R, Weimann G, Grimminger F. A phase 2 study of the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension or pulmonary arterial hypertension. <i>Circulation.</i> 2010;122(2):e239.	Brak informacji na temat etiologii PAH pacjentów.
13	Ghofrani HA, Hoepfer MM, Halank M, Meyer FJ, Stahler G, Behr J. Riociguat For Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension And Pulmonary Arterial Hypertension: Long-Term Safety, Tolerability, And Efficacy [Abstract]. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2012;185(1_MeetingAbstracts):A2370.	Brak informacji na temat etiologii PAH pacjentów.
14	Ghofrani HA, Hoepfer MM, Hoeffken G, Halank M, Weimann G, Grimminger F. Riociguat dose titration in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) or pulmonary arterial hypertension (PAH). <i>BMC Pharmacology.</i> 2009;9(Suppl. 1):S14.	Brak informacji na temat etiologii PAH pacjentów.
15	Grimminger F, Weimann G, Frey R, Voswinckel R, Thamm M, Bölkow D, Weissmann N, Mück W, Unger S, Wensing G, Schermuly RT, Ghofrani HA. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. <i>Eur Respir J.</i> 2009;33(4):785-92.	Brak wyników dla riocyguatu w PAH.
16	Gu Y, Schwarcz MD, Weiss IA. Pulmonary hypertension aggravated by hyperthyroidism: A case report. <i>Endocrine Reviews.</i> 2016;37(2_Supplement 1).	Brak informacji na temat etiologii PAH pacjenta.
17	Halank M, Humbert M, Sanchez MAG, Pittrow D, Hoepfer M, Grünig E, Ghofrani HA, Wirtz H, Klose H, Ewert R, Lange TJ, Klotsche J, Meier C, Brunn M, Simonneau G. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Real-life data from the EXPERT registry. <i>European Respiratory Journal.</i> 2015;46(SUPPL. 59):OA4999.	Brak wyników dla riocyguatu w PAH.
18	Harzheim D, Klose H, Pinado FP, Ehlken N, Nagel C, Fischer C, Ghofrani A, Rosenkranz S, Seyfarth HJ, Halank M, Mayer E, Grünig E, Guth S. Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>Respir Res.</i> 2013;14(1):104.	Brak wyników dla riocyguatu w PAH.
19	He J, Wang C, Jing ZC, Huang Y, Zhou D, Liu ZH, Meier C, Nikkho S, Curram J. Characterization of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Baseline characteristics from the patent-1 and chest-1 studies and comparison with other studies. <i>American journal of respiratory and critical care medicine.</i> 2015;191(1_MeetingAbstracts):A4845.	Niewłaściwa metodologia – publikacja typu post-hoc.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
20	Hoepfer M, Benza R, Klinger J, Simonneau G, Langleben D, Naeije R, Corris P. Rationale and study design of the RESPITE trial: Riociguat clinical effects studied in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) patients with insufficient treatment response to PDE-5 inhibitors (PDE5i). Chest. 2015;148(4_MeetingAbstracts):923A.	Protokół badania klinicznego (brak dostępnych wyników z badania dot. skuteczności).
21	Hoepfer M, Benza R, Simonneau G, Klinger J, Langleben D, Naeije R, Corris P. Rationale and study design of the RESPITE trial: Riociguat clinical effects studied in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients with insufficient treatment response to PDEa5 inhibitors (PDE-5i). European Respiratory Journal. 2015;46(SUPPL. 59).	Protokół badania klinicznego (brak dostępnych wyników z badania dot. skuteczności).
22	Hoepfer M, Ghofrani HA, Halank M, Meyer FJ, Stahler G, Behr J. Riociguat for pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Final data from a phase II Long-term extension (LTE) study. European Respiratory Journal. 2015;46(Suppl 59):PA4560.	Brak informacji na temat etiologii PAH pacjentów.
23	Hoepfer MM, Galie N, Ghofrani HA, He J, Huang Y, Langleben D, Zhou D, Nikkho S, Fritsch A, Torbicki A. Reduction in NT-proBNP and its correlation with survival in patients with PAH treated with riociguat: 2-year results from the PATENT-2 long-term extension study. European Heart Journal.2015;36(SUPPL 1):708.	Niewłaściwy typ badania – badanie jednoramienne.
24	Hoepfer MM, Klinger JR, Benza RL, Simonneau G, Langleben D, Naeije R, Corris PA. Rationale and study design of RESPITE: An open-label, phase 3b study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors. Respiratory Medicine. 2016.	Brak informacji na temat etiologii PAH pacjentów.
25	Jansa P, Galie N, Ghofrani HA, Humbert M, Keogh AM, Langleben D, Rubin LJ, Vizza D, Wang C, Hoepfer M. Effects of riociguat in treatment-naïve versus pretreated patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): 1-year results from the PATENT-2 long-term extension (LTE) study. European Heart J. 2014;35(SUPPL 1):10.	Niewłaściwy typ badania – badanie jednoramienne.
26	Klinger J, Benza R, Corris P, Langleben D, Naeije R, Simonneau G, Meier C, Colorado P, Chang M, Busse D, Hoepfer M. The relationship between no pathway biomarkers and response to riociguat in the RESPITE study of patients with PAH not reaching treatment goals with phosphodiesterase 5 inhibitors. Chest. 2016;150(4_Supplement 1):1316A.	Brak informacji na temat etiologii PAH pacjentów.
27	Klinger J, Hoepfer MM, Benza R, Simonneau G, Langleben D, Naeije R, Corris PA. Biomarkers in the respite trial investigating riociguat in PAH patients with insufficient response to PDE-5i. Cardiology (Switzerland). 2015;131(SUPPL. 2):125.	Brak informacji na temat etiologii PAH pacjentów.
28	Lange TJ, Keller A, Arzt M, Pfeifer M. Six-minute walk distance target in elderly patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension - consideration of predicted values. Int J Clin Pract. 2014;68(5):543-50.	Brak wyników dla riociguatu w PAH.
29	Marra AM, Egenlauf B, Ehlken N, Fischer C, Eichstaedt C, Nagel C, Bossone E, Cittadini A, Halank M, Gall H, Olsson KM, Lange TJ, Grunig E. Change of right heart size and function by long-term therapy with riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2015;195:19-26.	Niewłaściwa metodyka – publikacja typu post-hoc.
30	Mathai S, Minai O, Sullivan S, Lerner D, Levine D, Platt D, O'Brien G, Satler C. Measuring outcomes in patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) not on active treatment (MOTION): A study of the	Brak wyników dla riociguatu w PAH.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	effects of riociguat on patient-reported outcomes and an exploration of telemetric technology in PAH. Chest. 2015;148(4_MeetingAbstracts):960A.	
31	Mathai SC, Bonner N, Minai OA, Busse D, Brockmann B, Teal S, Gater A, De La Orden Abad M. Assessment of patient-reported health status in pulmonary arterial hypertension patients treated with riociguat: 2-year results from the patent-2 extension study. Value in Health. 2015;18(7);A398.	Niewłaściwy typ badania – badanie jednoramienne.
32	Mathai SC, Minai O, Sullivan SD, Lerner D, Levine D. Rationale and study design of MOTION: A phase 4, prospective, single-arm, open-label study to measure outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension not on active treatment. Respiratory Medicine. 2016.	Protokół badania klinicznego (brak dostępnych wyników z badania dot. riociguatu w PAH).
33	Mathai SC, Minai OA, Sullivan S, Lerner D, Levine D, Platt D, Joish VN, Satler C. Study design of the motion trial: Measuring outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension not on active treatment. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(1_MeetingAbstracts):A5542.	Protokół badania klinicznego (brak dostępnych wyników z badania dot. riociguatu w PAH).
34	Mathai SC, Odufowora-Sita O, Minai OA, Busse D, Brockman B, Teal S, Alston T, Joish VN, Gater A. Health outcome assessment in pulmonary arterial hypertension patients treated with riociguat: 2-year results from the patent-2 long term extension study. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(1_MeetingAbstracts):A4777.	Niewłaściwy typ badania – badanie jednoramienne.
35	McConnell JW, Engel P, Rischard F, Rosenkranz S, Dario C, Fritsch A, De Oliveira Pena J, Ghofrani HA. Effects of riociguat in treatment-naive vs pretreated patients with pulmonary arterial hypertension: 2-year efficacy results from the patent-2 study. Chest. 2016;150(4_Supplement 1):1162A.	Niewłaściwy typ badania – badanie jednoramienne.
36	Meyer G, Galič N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC. Long-term riociguat treatment in PAH patients in WHO functional class (FC) I/II versus FC III/IV at baseline: results from the 12-week phase III PATENT-1 study and PATENT-2 open-label extension [Abstract]. Chest. 2014;145(3_MeetingAbstracts):513A.	Niewłaściwy typ badania – badanie jednoramienne.
37	NCT01179334. An Interaction Study to Evaluate Changes in Blood Pressure Following 1, 1.5, 2, and 2.5 mg Riociguat Tid (Dose Titration) Compared to Placebo Treatment on the Background of Stable Sildenafil Pretreatment in Subjects With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension. ClinicalTrials.gov [http://clinicaltrials.gov]. 2010:CN-00973673.	Niewłaściwa interwencja – riociguat w skojarzeniu z sildenafiliem.
38	Poch DS. Case report: a patient with pulmonary arterial hypertension transitioning from a PDE-5 inhibitor to Riociguat. BMC Pulm Med. 2016;16(1):82.	Niewłaściwa etiologia PAH – PAH związane z nadużywaniem leków.
39	Ramesh N, Nesheim D, Filopei J, Sulica R. Pulmonary Arterial Hypertension- 4 Causes, 1 Patien. Chest. 2015;148(4_MeetingAbstracts):964A.	Brak informacji na temat etiologii PAH pacjentów.
40	Rhee RL, Gabler NB, Sangani S, Praestgaard A, Merkel PA, Kawut SM. Comparison of treatment response in idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(9):1111-7.	Niewłaściwa metodologia – publikacja typu post-hoc.
41	Rubin L, Galič N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension	Niewłaściwy typ badania – badanie

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	(PAH): 1-year results from the PATENT-2 long-term extension study [Abstract]. Chest. 2013;144(4_Meeting Abstracts):1024A.	jednoramienne.
42	Rubin LJ, Galič N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): 2-year results from the PATENT-2 long-term extension [Abstract]. European Respiratory Journal. 2014;44(Suppl 58):P1803.	Niewłaściwy typ badania – badanie jednoramienne.
43	Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh A, Langleben D, Fritsch A, Menezes F, Davie N, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). Eur Respir J. 2015;45(5):1303-13.	Niewłaściwy typ badania – badanie jednoramienne.
44	Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert MJC, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Fritsch A, Ochan Kilama M, Neuser D, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): A phase III long-term extension study (patent-2). Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(1_MeetingAbstracts):A3531.	Niewłaściwy typ badania – badanie jednoramienne.
45	Said K. Riociguat: PATENT-1 Study. Glob Cardiol Sci Pract. 2014;(2):31-5.	Niewłaściwa metoda – artykuł poglądowy.
46	Saleh S, Becker C, Frey R, Mück W. Population pharmacokinetics and the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pulm Circ. 2016;6(Suppl 1):S86-96.	Niewłaściwa metoda – publikacja typu post-hoc.
47	Saleh S, Becker C, Frey R, Mueck W. Population pharmacokinetics and the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European heart journal. 2014;35:72.	Niewłaściwa metoda – publikacja typu post-hoc.
48	Tan GM, Tay EL, Tai BC, Yip JW. Idiopathic pulmonary arterial hypertension in Asians: a long-term study on clinical outcomes. Chest. 2015;147(4):e160-3.	Niewłaściwa metoda – list do redakcji.
49	Tanaka S, Matsueda Y, Abe G, Okada J, Hirohata S. Efficacy of pulmonary arterial hypertension-specific drugs combination therapy in survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis and other connective tissue diseases. Arthritis and Rheumatology. 2016;68(Supplement 10):2395-2397.	Brak wyników dla riociguatu w PAH.
50	Wang C, Jing ZC, Huang YG, Zhou DX, Liu ZH, Meier C. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension: Chinese subgroup analyses and comparison. Heart Asia. 2016;8(1):74-82.	Niewłaściwa metoda – publikacja typu post-hoc.
51	Yandrapalli S, Qureshi A, Solangi Z, Mondal P, Lakshmi V, Vuddanda K, Aggarwal C, Lanier G. A case of profound hemodynamic response to combination of inhaled nitric oxide and riociguat in severe PAH. Chest. 2016;150(4_Supplement 1):1217A.	Niewłaściwa interwencja – terapia skojarzona riociguatem z prostanoidem.

Tab. 108. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji – analiza bezpieczeństwa.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Barretto J. Galie` N, et al. PATENT PLUS: A Blinded, Randomised and Extension Study of Riociguat Plus Sildenafil in Pulmonary Arterial	Niewłaściwa interwencja – riociguat

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	Hypertension. Eur Respir J (4). Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(12):1514-5.	w skojarzeniu z sildenafilem.
2	Davey RA, Raina A, Sokos G, Kanwar M, Patarroyo Aponte M, Agarwal R, Benza RL. Change in ph therapy from PDE5I to riociguat is associated with significant incremental increase in cardiac index, decrease in pulmonary vascular resistance and mean arterial pressure. Journal of Heart and Lung Transplantation. 2016;35(4 SUPPL. 1):S361.	Brak wyników dla riociguatu w PAH.
3	Egenlauf B, Marra A, Ehlken N, Fischer C, Eichstaedt C, Nagel C, Bosson E, Cittadini A, Halank M, Gall H, Olsson K, Lange T, Grünig E. Change of right heart size and function by long-term therapy with riociguat in patients with PAH and CTEPH. Eur Respir J. 2015;46(SUPPL. 59):PA2455.	Niewłaściwa metodologia badania – publikacja typu post-hoc.
4	Fujino T, Yao A, Hatano M, Inaba T, Muraoka H, Minatsuki S, Imamura T, Maki H, Kinugawa K, Ono M, Nagai R, Komuro I. Targeted therapy is required for management of pulmonary arterial hypertension after defect closure in adult patients with atrial septal defect and associated pulmonary arterial hypertension. International Heart Journal. 2015;56(1):86-93.	Brak wyników dot. bezpieczeństwa dla riociguatu w PAH.
5	Galie N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: A blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2015;45(5):1314-22.	Niewłaściwa interwencja – riociguat w skojarzeniu z sildenafilem.
6	Galie N, Neuser D, Muller K, Scalise AV, Grunig E. A placebo-controlled, double-blind phase ii interaction study to evaluate blood pressure following addition of riociguat to patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH) receiving sildenafil (patent plus). Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:A3530.	Niewłaściwa interwencja – riociguat w skojarzeniu z sildenafilem.
7	Ghofrani H, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, Ewert R, Binnen T, Weimann G, Grimminger F. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: First long-term extension data from a phase II study. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(1_MeetingAbstracts).	Brak wyników dot. bezpieczeństwa dla riociguatu w PAH.
8	Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, Ewert R, Weimann G, Grimminger F. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. Eur Respir J. 2010;36(4):792-9.	Brak wyników dot. bezpieczeństwa dla riociguatu w PAH.
9	Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, Ewert R, Weimann G, Grimminger F. A phase 2 study of the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension or pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2010;122(2):e239.	Brak wyników dot. bezpieczeństwa dla riociguatu w PAH.
10	Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Stahler G, Behr J. Riociguat For Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension And Pulmonary Arterial Hypertension: Long-Term Safety, Tolerability, And Efficacy [Abstract]. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(1_MeetingAbstracts):A2370.	Brak wyników dot. bezpieczeństwa dla riociguatu w PAH.
11	Ghofrani HA, Hoeper MM, Hoeffken G, Halank M, Weimann G, Grimminger F. Riociguat dose titration in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) or pulmonary arterial hypertension (PAH). BMC Pharmacology. 2009;9(Suppl. 1):S14.	Brak wyników dot. bezpieczeństwa dla riociguatu w PAH.
12	Grimminger F, Weimann G, Frey R, Voswinckel R, Thamm M, Bölkow D, Weissmann N, Mück W, Unger S, Wensing G, Schermuly RT, Ghof-	Brak wyników dla riociguatu w PAH.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	rani HA. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2009;33(4):785-92.	
13	Gu Y, Schwarcz MD, Weiss IA. Pulmonary hypertension aggravated by hyperthyroidism: A case report. Endocrine Reviews. 2016;37(2_Supplement 1).	Niewłaściwa metoda badania – opis przypadku.
14	Halank M, Humbert M, Sanchez MAG, Pittrow D, Hoeper M, Grünig E, Ghofrani HA, Wirtz H, Klose H, Ewert R, Lange TJ, Klotsche J, Meier C, Brunn M, Simonneau G. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Real-life data from the EXPERT registry. European Respiratory Journal. 2015;46(SUPPL. 59):OA4999.	Brak wyników dla riocygua w PAH.
15	Harzheim D, Klose H, Pinado FP, Ehlken N, Nagel C, Fischer C, Ghofrani A, Rosenkranz S, Seyfarth HJ, Halank M, Mayer E, Grünig E, Guth S. Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respir Res. 2013;14(1):104.	Brak wyników dla riocygua w PAH.
16	He J, Wang C, Jing ZC, Huang Y, Zhou D, Liu ZH, Meier C, Nikkho S, Curram J. Characterization of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Baseline characteristics from the patent-1 and chest-1 studies and comparison with other studies. American journal of respiratory and critical care medicine. 2015;191(1_MeetingAbstracts):A4845.	Niewłaściwa metoda – publikacja typu post-hoc.
17	Hoeper M, Ghofrani HA, Halank M, Meyer FJ, Stahler G, Behr J. Riociguat for pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Final data from a phase II Long-term extension (LTE) study. European Respiratory Journal. 2015;46(Suppl 59):PA4560.	Brak wyników dot. bezpieczeństwa dla riocygua w PAH.
18	Lange TJ, Keller A, Arzt M, Pfeifer M. Six-minute walk distance target in elderly patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension - consideration of predicted values. Int J Clin Pract. 2014;68(5):543-50.	Brak wyników dla riocygua w PAH.
19	Marra AM, Egenlauf B, Ehlken N, Fischer C, Eichstaedt C, Nagel C, Bossone E, Cittadini A, Halank M, Gall H, Olsson KM, Lange TJ, Grünig E. Change of right heart size and function by long-term therapy with riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2015;195:19-26.	Niewłaściwa metoda – publikacja typu post-hoc.
20	Mathai S, Minai O, Sullivan S, Lerner D, Levine D, Platt D, O'Brien G, Satler C. Measuring outcomes in patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) not on active treatment (MOTION): A study of the effects of riociguat on patient-reported outcomes and an exploration of telemetric technology in PAH. Chest. 2015;148(4_MeetingAbstracts):960A.	Brak wyników dla riocygua w PAH.
21	Mathai SC, Minai O, Sullivan SD, Lerner D, Levine D. Rationale and study design of MOTION: A phase 4, prospective, single-arm, open-label study to measure outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension not on active treatment. Respiratory Medicine. 2016.	Protokół badania klinicznego (brak dostępnych wyników z badania dot. riocygua w PAH).
22	Mathai SC, Minai OA, Sullivan S, Lerner D, Levine D, Platt D, Joish VN, Satler C. Study design of the motion trial: Measuring outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension not on active treatment. Am J Respir Crit Care Med.	Protokół badania klinicznego (brak dostępnych wyników z badania dot. riocygua w PAH).

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	2015;191(1_MeetingAbstracts):A5542.	riocyguatu w PAH).
23	NCT01179334. An Interaction Study to Evaluate Changes in Blood Pressure Following 1, 1.5, 2, and 2.5 mg Riociguat Tid (Dose Titration) Compared to Placebo Treatment on the Background of Stable Sildenafil Pretreatment in Subjects With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension. ClinicalTrials.gov [http://clinicaltrials.gov]. 2010:CN-00973673.	Niewłaściwa interwencja – riocyguat w skojarzeniu z sildenafiliem.
24	Poch DS. Case report: a patient with pulmonary arterial hypertension transitioning from a PDE-5 inhibitor to Riociguat. BMC Pulm Med. 2016;16(1):82.	Niewłaściwa metodologia badania – opis przypadku.
25	Ramesh N, Nesheim D, Filopei J, Sulica R. Pulmonary Arterial Hypertension- 4 Causes, 1 Patien. Chest. 2015;148(4_MeetingAbstracts):964A.	Niewłaściwa metodologia badania – opis przypadku.
26	Rhee RL, Gabler NB, Sangani S, Praestgaard A, Merkel PA, Kawut SM. Comparison of treatment response in idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(9):1111-7.	Niewłaściwa metodologia – publikacja typu post-hoc.
27	Said K. Riociguat: PATENT-1 Study. Glob Cardiol Sci Pract. 2014;(2):31-5.	Niewłaściwa metodologia – artykuł poglądowy.
28	Saleh S, Becker C, Frey R, Mück W. Population pharmacokinetics and the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pulm Circ. 2016;6(Suppl 1):S86-96.	Niewłaściwa metodologia – publikacja typu post-hoc.
29	Saleh S, Becker C, Frey R, Mueck W. Population pharmacokinetics and the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European heart journal. 2014;35:72.	Niewłaściwa metodologia – publikacja typu post-hoc.
30	Sulica R, Fenton R, Cefali F. Early Observations on the Use of Riociguat in a Large, Metropolitan Pulmonary Arterial Hypertension/Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Treatment Center. Cardiol Ther. 2015;4(2):209-18.	Niewłaściwa metodologia badania – seria przypadków.
31	Tan GM, Tay EL, Tai BC, Yip JW. Idiopathic pulmonary arterial hypertension in Asians: a long-term study on clinical outcomes. Chest. 2015;147(4):e160-3.	Niewłaściwa metodologia – list do redakcji.
32	Tanaka S, Matsueda Y, Abe G, Okada J, Hirohata S. Efficacy of pulmonary arterial hypertension-specific drugs combination therapy in survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis and other connective tissue diseases. Arthritis and Rheumatology. 2016;68(Supplement 10):2395-2397.	Brak wyników dla riocyguatu w PAH.
33	Wang C, Jing ZC, Huang YG, Zhou DX, Liu ZH, Meier C. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension: Chinese subgroup analyses and comparison. Heart Asia. 2016;8(1):74-82.	Niewłaściwa metodologia – publikacja typu post-hoc.
34	Yandrapalli S, Qureshi A, Solangi Z, Mondal P, Lakshmi V, Vuddanda K, Aggarwal C, Lanier G. A case of profound hemodynamic response to combination of inhaled nitric oxide and riociguat in severe PAH. Chest. 2016;150(4_Supplement 1):1217A.	Niewłaściwa metodologia badania – opis przypadku.

15.3 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatora bezpośredniego

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatora bezpośredniego (por. Tab. 109).

Tab. 109. Publikacje wykluczone z przeglądu dla komparatora bezpośredniego.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Agnoletti G, Gala S, Ferroni F, Bordese R, Appendini L, Pace Napoleone C, Bergamasco L. Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2017 Feb 10. pii: S0022-5223(17)30201-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.01.051. [Epub ahead of print]	Brak wyników odpowiednich PK dla macytentanu w skojarzeniu z bosentanem w odpowiedniej populacji.
2	Chin K, Channick R, Fischer A, Frantz R, Gomberg-Maitland M, Kleinman L, Miller C, Hunsche E, Zamanian R, Badesch D. Item performance of the pulmonary arterial hypertension symptoms and impact (PAHSYMPACT®) questionnaire: Results from the SYMPHONY study with macitentan. <i>European Respiratory Journal.</i> 2016;48(Supplement 60):PA2394.	Brak wyników odpowiednich PK dla macytentanu w skojarzeniu z bosentanem w odpowiedniej populacji.
3	Correale M, Zicchino S, Monaco I, Brunetti ND, Di Biase M. Association therapy with macitentan added to sildenafil in a thalassaemic patient with pulmonary hypertension. <i>Int J Cardiol.</i> 2016;220:80-1.	Niewłaściwa metodyka badania (opis przypadku).
4	Egenlauf B, Ohnesorge J, Benjamin N, Fischer C, Enderle Y, Burhenne J, Huppertz A, Carls A, Haefeli W.-E, Grünig E. Change of sildenafil plasma concentrations after transition from bosentan to macitentan in pulmonary arterial hypertension. <i>European Respiratory Journal.</i> 2016;48(Suppl. 60):PA2396.	Brak wyników odpowiednich PK dla macytentanu w skojarzeniu z bosentanem w odpowiedniej populacji.
5	Egenlauf B, Ohnesorge J, Harutyunova S, Benjamin N, Fischer C, Enderle Y, Burhenne J, Nagel C, Huppertz A, Carls A, Haefeli W.-E, Grünig E. Pharmacokinetic interactions in different combinations of pulmonary arterial hypertension treatment. <i>European Respiratory Journal.</i> 2016;48(Suppl. 60):PA2397.	Brak wyników odpowiednich PK dla macytentanu w skojarzeniu z bosentanem w odpowiedniej populacji.
6	Gomberg-Maitland M, Channick R, Chin K, Fischer A, Frantz R, Roberts L, Miller C, Hunsche E, Zamanian R, Badesch D. Content validation of the pulmonary arterial hypertension symptoms and impact (PAH-sympact) questionnaire. <i>Value in health.</i> 2017;19(7):A388.	Brak wyników odpowiednich PK dla macytentanu w skojarzeniu z bosentanem w odpowiedniej populacji.
7	Gray C, Jones S, Stewart J. Switch from bosentan to macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Chest.</i> 2015;148(4):943A	Niewłaściwa metodyka badania (badanie niekontrolowane).
8	Hamilton N, Sellars M, Graves M, Armstrong I, Charalampopoulos A, Kiely D, Elliot C, Condliffe R. Macitentan for pulmonary arterial hypertension (PAH): Early clinical experience of 94 patients. <i>European Respiratory Journal.</i> 2015;46(SUPPL. 59):PA3791.	Niewłaściwa metodyka badania (badanie niekontrolowane).
9	Harutyunova S, Ohnesorge J, Egenlauf B, Benjamin N, Fischer C, Enderle Y, Burhenne J, Nagel C, Huppertz C, Carls A, Haefeli	Brak wyników odpowiednich PK dla macytentanu

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	W.E. Grunig E. Pharmacokinetic interactions in different combinations of specific pulmonary arterial hypertension treatment. <i>European Heart Journal</i> . 2016;37(Suppl. 1):567.	w skojarzeniu z bosentanem w odpowiedniej populacji.
10	Harutyunova S. Ohnesorge J. Egenlauf B. Benjamin N. Fischer C. Enderle Y. Burhenne J. Huppertz A. Carls A. Haefeli W.E. Grunig E. Change of sildenafil plasma concentrations after transition from bosentan to macitentan in pulmonary arterial hypertension. <i>European Heart Journal</i> . 2016;37(Suppl. 1):567.	Brak wyników odpowiednich PK dla macytentanu w skojarzeniu z bosentanem w odpowiedniej populacji.
11	Khan A. Collins N. Reeves G. Bastian B. Dunlap S. Initial experience with macitentan in contemporary patient cohort. <i>Heart Lung and Circulation</i> . 2015;24(Suppl. 3):S127.	Brak wyników odpowiednich PK dla macytentanu w skojarzeniu z bosentanem w odpowiedniej populacji.
12	Maeder MT, Kleiner R, Weilenmann D. Severely worsening dyspnea after initiation of macitentan therapy for pulmonary arterial hypertension. <i>Int J Cardiol</i> . 2016;202:244-5.	Niewłaściwa metodyka badania (opis przypadku).
13	Park M, Ewald G, Franco V, Garcia-Ferrer J, Hage A, Horn E, Mandras S, Mathier M, Rame E, Selej M, Wang I-W, Frantz R. Soprano: Study of macitentan in patients with pulmonary hypertension (PH) post-left ventricular assist device (LVAD) implantation. <i>Journal of Cardiac Failure</i> . 2016;22:S14.	Brak wyników odpowiednich PK dla macytentanu w skojarzeniu z bosentanem w odpowiedniej populacji.
14	Pizarro C, Meyer Zur Heide Genannt Meyer-Arend J, Schueler R, Hammerstingl C, Tuleta I, Nickenig G, Skowasch D. Impact of macitentan on right ventricular myocardial function in pulmonary arterial hypertension. <i>Int J Cardiol</i> . 2016;214:438-41.	Brak wyników odpowiednich PK dla macytentanu w skojarzeniu z bosentanem w odpowiedniej populacji.
15	Rhee RL, Gabler NB, Sangani S, Praestgaard A, Merkel PA, Kawut SM. Comparison of Treatment Response in Idiopathic and Connective Tissue Disease-associated Pulmonary Arterial Hypertension. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2015;192(9):1111-7	Niewłaściwa metodyka badania (badanie post-hoc).
16	Safdar Z, Thakur A, Frost A. Tolerability of Switch to Macitentan from Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension. <i>South Med J</i> . 2017 Mar;110(3):223-228.	Niewłaściwa metodyka badania (badanie niekontrolowane).
17	Tahara N, Dobashi H, Fukuda K, Funauchi M, Hatano M, Ikeda S, Joho S, Kihara Y, Kimura T, Kondo T, Matsushita M, Minamino T, Nakanishi N, Ozaki Y, Saji T, Sakai S, Tanabe N, Watanabe H, Yamada H, Yoshioka K, Sasayama S. Efficacy and Safety of a Novel Endothelin Receptor Antagonist, Macitentan, in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. <i>Circ J</i> . 2016;80(6):1478-83.	Niewłaściwa metodyka badania (badanie niekontrolowane).
18	Thakur A, Safdar Z. Switch to macitentan from bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Chest</i> . 2014;146(4):842A.	Niewłaściwa metodyka badania (badanie niekontrolowane).

15.4 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów pomocniczych

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów pomocniczych (por. Tab. 110).

Tab. 110. Publikacje wykluczone z przeglądu dla komparatorów pomocniczych.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Bharani A, Mathew V, Sahu A, Lunia B. The efficacy and tolerability of sildenafil in patients with moderate-to-severe pulmonary hypertension. <i>Indian Heart J.</i> 2003;55(1):55-9.	Niewłaściwa populacja pacjentów (<60% pacjentów z IPAH, HPAH lub PAH-CTD).
2	Giusca S, Jurcut R, Coman IM, Ghiorghiu I, Catrina D, Popescu BA, Dima L, Ginghina C. Giusca S1, Jurcut R, Coman IM, Ghiorghiu I, Catrina D, Popescu BA, Dima L, Ginghina C. <i>Echocardiography.</i> 2013;30(1):17-26.	Brak wyników dla odpowiedniego komparatora w docelowej populacji pacjentów z PAH.
3	Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, Tawakol A, Gerszten RE, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. <i>Circulation.</i> 2007;116(14):1555-62.	Brak wyników dla odpowiedniego komparatora w docelowej populacji pacjentów z PAH.
4	Mainguy V, Malenfant S, Neyron AS, Bonnet S, Maltais F, Saey D, Provencher S. Repeatability and responsiveness of exercise tests in pulmonary arterial hypertension. <i>Eur Respir J.</i> 2013;42(2):425-34.	Brak wyników dla odpowiedniego komparatora w docelowej populacji pacjentów z PAH (terapia w skojarzeniu).
5	Mazzanti G, Palazzini M, Albin A, Terzi F, Conficoni E, Gotti E, Rizzo N, Dardi F, Ruinaldi A, Manes A, Galie N. A Randomized Open Label Study Comparing First-Line Treatment with Bosentan or Sildenafil in Pulmonary Arterial Hypertension (Pah): Long-Term Results. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2013;187:A3535.	Niewłaściwy typ publikacji (abstrakt konferencyjny).
6	Minotti GC, Corsonello A, Incalzi RA. Sildenafil in older patients with secondary pulmonary hypertension. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2007;55(10):1681-2.	Niewłaściwa metodyka badania (seria przypadków).
7	Miyakawa S, Tanaka S, Goto T, Uchida S, Takeuchi K, Inui N, Yamada H, Namiki N, Watanabe H. Short-term drug interaction of bosentan and sildenafil under the long-term use in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Life sciences.</i> 2013:e45. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.12.156.	Niewłaściwy typ publikacji (abstrakt konferencyjny).
8	Palazzini M, Leci E, Bachetti C, Sgro F, Mazzanti G, Beciani E, Gotti E, Manes A, Branzi A, Galie N. A randomized open label study comparing bosentan or sildenafil first-line treatment in pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). <i>European Heart Journal.</i> 2010;31: 629-630.	Niewłaściwy typ publikacji (abstrakt konferencyjny).
9	Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2004;43(7):1149-53.	Niewłaściwa metodyka badania (badanie typu cross-over).
10	Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. <i>Am Heart J.</i> 2006;151(4):851.e1-5.	Niewłaściwa populacja pacjentów (<60% pacjentów z IPAH, HPAH lub PAH-CTD).
11	Sun X, Wang K, Wang W, Li B. Clinical study on sildenafil in treatment of pregnant women with pulmonary arterial hyper-	Artykuł w języku chińskim. PMID:25169631.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	tension. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2014;49(6):414-8.	
12	Yangtao Y. Sildenafil combined with cyclophosphamide pulse therapy on systemic lupus erythematosus- associated pulmonary arterial hypertension. International Journal of Rheumatic Diseases. 2016;19:285.	Niewłaściwy typ publikacji (abstrakt konferencyjny).
13	Zeng WJ, Sun YJ, Gu Q, Xiong CM, Li JJ, He JG. Impact of sildenafil on survival of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. J Clin Pharmacol. 2012;52(9):1357-64.	Niewłaściwą metodykę badania (badanie retrospektywne).

16 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 111 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 111. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów.

17 Aneks 5. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

UPRL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący riocyguatu (Adempas®) [UPRL].

Zgodnie z komunikatem z dnia 30 czerwca 2016 roku [URPL Komunikat Adempas] pacjenci z nadciśnieniem płucnym powiązaniem z idiopatycznymi śródmiąższowymi zapaleniami płuc nie powinni być leczeni riocyguatem.

Produkt Leczniczy Adempas® jest zatwierdzony do stosowania u pacjentów z klasą czynnościową II-III wg WHO z nieoperowalnym przewlekłym CTEPH lub z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym oraz u pacjentów z PAH z klasą czynnościową II-III wg WHO.

Badania riocyguatu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym przeprowadzono głównie w populacji pacjentów z idiopatyczną lub dziedziczną postacią PAH i postacią PAH związaną z chorobą tkanki łącznej. Nie zaleca się stosowania riocyguatu w przypadku innych etiologii PAH, których nie badano.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Adempas® w jego zatwierdzonych wskazaniach pozostaje pozytywny.

EMA / EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa riocyguatu (produkt Adempas®) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi do 8 marca 2017 roku odnotowano ogółem 476 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Adempas® oraz 525 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej riocyguat. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 18 do 85 lat. Większość raportowanych zdarzeń dotyczyła zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń układu nerwowego.

FDA / MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów riocyguatu (Adempas®) [MedWatch].

DrugLib

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów riocyguatu (Adempas®) [DrugLib].

WHO / Uppsala Monitoring Centre

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów riocyguatu (Adempas[®]) [Uppsala Monitoring Centre].

18 Aneks 6. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR. Na poniższe pytania obowiązują cztery możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Nie”, „Nie można odpowiedzieć” oraz „Nie dotyczy”. Wg strony internetowej, na której opisano skalę, za odpowiedź „Tak” badaniu przyznawany jest 1 punkt, za pozostałe odpowiedzi – 0. Wg przyjętych w literaturze kryteriów oceny, wynik < 5 oznacza przegląd o niskiej jakości, ≥ 5 , < 9 – przegląd o umiarkowanej jakości, natomiast ≥ 9 – przegląd o wysokiej jakości [Deeks 2003].

1. Czy badanie zaprojektowano a priori?

Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.

Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje dotyczące wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.

2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?

Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinno się doprowadzić do uzyskania konsensusu.

Uwaga: 2 osoby prowadzą selekcję badań, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych, lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.

3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?

Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objętego wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam gdzie to możliwe powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.

Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej dwa źródła danych oraz zastosowano strategię uzupełniającą, należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako dwa źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).

4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?

Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.

Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane

są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.

5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?

Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku, gdy podany został elektroniczny odnośnik do listy, który nie działa, należy zaznaczyć odpowiedź ‘nie’.

6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?

Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli; przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).

Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.

7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?

Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. *checklist*), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).

8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?

Uwaga: np.: "wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.

9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?

W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności χ^2). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model efektów losowych.

Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.

10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. *publication bias*)?

Ocena tendencyjności publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).

Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspo-

mniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.

11. Czy uwzględniono konflikt interesów?

Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.

Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.

19 Aneks 7. Szczegółowa ocena jakości przebiegów systematycznych włączonych do opracowania

Poniżej zamieszczono szczegółową ocenę jakości przebiegów systematycznych włączonych do opracowania (por. Tab. 112).

Tab. 112. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR.

Pytanie	Odpowiedź								
	Fox 2016	Jain 2017	Lajoie 2016	Liu 2016	Rival 2014	Shanmugam 2015	Wardle 2016	Zhang 2015	Zheng 2014
Pytanie 1	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
Pytanie 2	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE
Pytanie 3	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
Pytanie 4	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK
Pytanie 5	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
Pytanie 6	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Pytanie 7	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
Pytanie 8	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE
Pytanie 9	TAK	TAK	TAK	TAK	nie dotyczy	nie dotyczy	TAK	TAK	TAK
Pytanie 10	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK
Pytanie 11	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
Podsumowanie wyników	8	8	9	7	6	1	11	5	6

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” - należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” - należy wybrać gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania, lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.

Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.

20Aneks 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.

Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Ogólna jakość

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznanne ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

21 Aneks 9. Ocena jakości serii przypadków wg skali NICE

1. Czy badanie zostało przeprowadzone w więcej niż jednym centrum?
2. Czy precyzyjnie opisano cel badania?
3. Czy precyzyjnie zdefiniowano kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku)?
4. Czy precyzyjnie zdefiniowano raportowane punkty końcowe?
5. Czy dane zbierano prospektywnie?
6. Czy wyraźnie opisano, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno z rzędu?
7. Czy dokładnie opisano główne wyniki badania?
8. Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?

Odp. TAK = 1 pkt.

22Aneks 10. Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

22.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 113). Dla opisu przypadków, na podstawie którego przeprowadzono analizę skuteczności praktycznej, nie zestawiono kryteriów włączenia i wykluczenia.

Tab. 113. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
PATENT-1	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z objawowym PAH: <ul style="list-style-type: none"> ○ idiopatycznym, ○ wrodzonym, ○ związanym z: <ul style="list-style-type: none"> ▪ chorobą tkanki łącznej, ▪ wrodzoną wadą serca, ▪ nadciśnieniem wrotnym z marskością wątroby, ○ wywołanym przez leki lub toksyny, • naczyniowy opór płucny $> 300 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ (lub 3,75 jednostki Wooda), • średnie ciśnienie w tętnicy płucnej $\geq 25 \text{ mm Hg}$, • wynik testu 6MWD: 150-450 m, • pacjenci, którzy nie przyjmowali leczenia specyficznego przeciw PAH lub pacjenci, którzy przyjmowali leki z grupy ERA lub prostanoidy (z wykluczeniem prostanoidów dożylnych) w dawkach ustalonych od przynajmniej 90 dni. <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci przyjmujący leki z grupy PDE-5i.
PATENT-2	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy ukończyli badanie PATENT-1 bez poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem. <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy zostali wycofani z badania PATENT-1 z powodu pogorszenia klinicznego związanego z PH.
RESPITE	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni i kobiety w przedziale wiekowym 18-75 lat podczas pierwszej wizyty, • rozpoznane objawowe PAH (Grupa 1 wg klasyfikacji PH): <ul style="list-style-type: none"> ○ idiopatyczne,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ wrodzone, ○ wywołane przez leki lub toksyny (związane z zażywaniem anoreksygenów lub amfetaminy, ○ związane z CHD, <ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie ustabilizowanych dawek leków z grupy PDE-5i przez przynajmniej 90 dni do pierwszej wizyty oraz brak lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie, • przyjmowanie lub nie ustabilizowanych dawek leków z grupy ERA przez przynajmniej 90 dni do pierwszej wizyty, • klasa WHO III w momencie badania, • wynik testu 6MWD w przedziale 165-440 m w momencie badania, • wskaźnik sercowy $< 3,0 \text{ L/min/m}^2$, mPAP $> 30 \text{ mm Hg}$, PCWP $\leq 15 \text{ mm Hg}$, PVR $> 400 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ zbadane w placówce uczestniczącej w badaniu 30 dni przed pierwszą wizytą, • negatywny wynik testu ciążowego, <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uczestniczenie w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania, • uprzednie przyjmowanie riocyguatu, • kobiety w ciąży, karmiące piersią lub kobiety, które mogą zajść w ciążę (nie stosujące odpowiedniej antykoncepcji) w trakcie trwania badania, • nadużywanie leków/narkotyków i innych substancji w ciągu 180 dni przed pierwszą wizytą, • oczekiwana długość życia < 2 lata, • niemożliwość przeprowadzenia poprawnego testu 6MWD lub różnica $> 15\%$ pomiędzy wynikiem testu 6MWD pomiędzy badaniem przesiewowym a na początku badania klinicznego, • dodatkowe przyjmowanie leków z grupy PDE-5i, niesprecyzowanych leków z grupy PDEi lub leków uwalniających NO, • leczenie preparatami z grupy PCA w ciągu ostatnich 90 dni przed pierwszą wizytą, • objawy klinicznie istotnej ograniczającej lub obturacyjnej choroby mięszu płuc, • ciężkie wrodzone zaburzenia płuc, klatki piersiowej lub przepony, • DLCO $< 30\%$ zmierzone w ciągu 30 dni przed pierwszą wizytą, • historia lub aktywne poważne krwioplucie lub krwotok płucny (w tym zdarzenia leczone przez embolizację tętnicy oskrzelowej), • SaO₂ $< 88\%$ lub PaO₂ $< 55 \text{ mm Hg}$, pomimo dodatkowej terapii tlenowej ($< 4 \text{ L/min}$), • PaCO₂ $> 45 \text{ mm Hg}$, • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP $> 180 \text{ mm Hg}$ i/lub DBP $> 110 \text{ mm Hg}$), • SBP $< 95 \text{ mm Hg}$ w badaniach przesiewowych lub na początku badania przed randomizacją, • spoczynkowe HR $< 50 \text{ bpm}$ lub $> 105 \text{ bpm}$, • podtrzymujące się lub powstałe w ciągu 90 dni przed pierwszą wizytą AF, • objawy klinicznie istotnego skurczowej lub rozkurczowej dysfunkcji LV w badaniu echokardiograficznym,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • kardiomiopatia przerostowa, • ostra zdiagnozowana lub podejrzana CAD, • kliniczne objawy objawowej choroby miażdżycowej, • klinicznie istotna wrodzona lub nabyta wada zastawkowa lub choroba mięśnia sercowego, • klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby, • niewydolność nerek, • inne choroby współistniejące wpływające na wydolność fizyczną, • BMI > 35 kg/m².
Sulica 2015	BRAK

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; AF – migotanie przedsionków; BMI – wskaźnik masy ciała; CAD – choroba wieńcowa; CHD – choroba niedokrwienna serca; DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe; DLCO – pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; ERA – antagonista receptora endoteliny; HR – tętno; LV – lewa komora; mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PaCO₂ – ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; PCA – analgezja kontrolowana przez pacjenta; PCWP – ciśnienie zaklinowania; PDE-5i – inhibitory fosfodiesterazy typu 5; PDEi – inhibitory fosfodiesterazy; PH – nadciśnienie płucne; PVR – naczyniowy opór płucny; SBP – ciśnienie tętnicze skurczowe; SaO₂ – saturacja tlenem krwi; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

22.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów włączonych do poszczególnych badań. W przypadku badania PATENT-2 charakterystyka początkowa pacjentów była określana dla pierwszej wizyty u lekarza, na początku badania PATENT-1 (badanie PATENT-2 jest przedłużeniem badania PATENT-1 dla większości pacjentów) (por. Tab. 114). Charakterystyka początkowa pacjentów dla podgrup pacjentów przyjmujących monoterapię i terapię skojarzoną jedynie w grupie pacjentów przyjmujących riociguat nie została opublikowana. Na podstawie abstraktu konferencyjnego opisano charakterystykę wszystkich pacjentów (zarówno w grupie przyjmującej placebo, jak i w grupach przyjmujących riociguat) w podziale na grupy pacjentów, którzy nie przyjmowali żadnej dodatkowej terapii, pacjentów przyjmujących dodatkowo prostanoidy oraz pacjentów przyjmujących dodatkowo leki typu ERA. Dla badania PATENT-2 również przedstawiono charakterystykę pacjentów przyjmujących monoterapię oraz terapię skojarzoną z ERA lub prostanoidami (por. Tab. 115).

Tab. 114. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniach PATENT-1 i PATENT-2.

Charakterystyka		PATENT-1				PATENT-2			
		Placebo (N=126)	Riocyguat, maks. daw- ka 2,5 mg (N=254)	Riocyguat, maks. daw- ka 1,5 mg (N=63)	Łącznie (N=443)	Wcześniej placebo (N=109)	Wcześniej riocyguat, maks. daw- ka 2,5 mg (N=231)	Wcześniej riocyguat, maks. daw- ka 1,5 mg (N=56)	Łącznie (N=396)
Średni wiek (SD), lata		51 (SD=17)	51 (SD=17)	49 (SD=16)	51 (SD=17)	49 (SD=16)	50 (SD=16)	48 (SD=16)	50 (SD=16)
Płeć żeńska, n (%)		98 (78%)	203 (80%)	49 (78%)	350 (79%)	87 (80%)	186 (81%)	44 (79%)	317 (80%)
Klasyfikacja PAH, n (%)	idiopatyczne	84 (67%)	149 (59%)	39 (62%)	272 (61%)	74 (68%)	136 (59%)	35 (63%)	245 (62%)
	wrodzone	1 (1%)	7 (3%)	1 (2%)	9 (2%)	1 (1%)	7 (3%)	1 (2%)	9 (2%)
	związane z CTD	25 (20%)	71 (28%)	15 (24%)	111 (25%)	18 (17%)	63 (27%)	13 (23%)	94 (24%)
	związane z CHD	12 (10%)	15 (6%)	8 (13%)	35 (8%)	12 (11%)	14 (6%)	7 (13%)	33 (8%)
	związane z nadciśnieniem wrotnym	2 (2%)	11 (4%)	0	13 (3%)	2 (2%)	10 (4%)	0	12 (3%)
	wywołane przez używa- nie amfetaminy lub anoreksy- genów	2 (2%)	1 (<1%)	0	3 (1%)	2 (2%)	1 (0,4%)	0	3 (1%)
6MWD (SD), m		368 (SD=75)	361 (SD=68)	363 (SD=67)	363 (SD=69)	378 (SD=66)	364 (SD=67)	359 (SD=68)	367 (SD=67)
WHO-FC, n	I	4 (3%)	5 (2%)	5 (8%)	14 (3%)	3%	2%*	7%*	3%*

Charakterystyka		PATENT-1				PATENT-2			
		Placebo (N=126)	Riocyguat, maks. daw- ka 2,5 mg (N=254)	Riocyguat, maks. daw- ka 1,5 mg (N=63)	Łącznie (N=443)	Wcześniej placebo (N=109)	Wcześniej riocyguat, maks. daw- ka 2,5 mg (N=231)	Wcześniej riocyguat, maks. daw- ka 1,5 mg (N=56)	Łącznie (N=396)
(% lub %	II	60 (48%)	108 (43%)	19 (30%)	187 (42%)	50%	42%*	30%*	43%*
	III	58 (46%)	140 (55%)	39 (62%)	237 (53%)	45%	55%*	63%*	54%*
	IV	3 (2%)	1 (<1%)	0	4 (1%)	2%	0*	0*	1%*
	brak danych	1 (1%)	0	0	1 (<1%)	0	0*	0*	0*
Dodatkowe leczenie specyficzne dla PAH, n (%)	brak	66 (52%)	123 (48%)	32 (51%)	221 (50%)	53 (49%)	114 (49%)	30 (54%)	197 (50%)
	ERA	54 (43%) [†]	113 (44%) [‡]	27 (43%)	194 (44%)	56 (51%)	117 (51%)	26 (46%)	199 (50%)
	prostanoidy	6 (5%) [†]	18 (7%) [‡]	4 (6%)	28 (6%)				

Wartości przedstawiono w postaci liczby (%) lub średniej (SD), o ile nie zaznaczono inaczej.

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; CHD – choroba niedokrwienna serca; CTD – wrodzona wada serca; ERA – antagonisty receptora endoteliny; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; SD – odchylenie standardowe; WHO-FC – klasa czynnościowa Światowej Organizacji Zdrowia.

* wartości nie sumują się do 100% ze względu na zaokrąglenia;

[†] jeden pacjent przyjmował jednocześnie lek z grupy ERA oraz prostanoid, do analiz pacjent został włączony do grupy ERA;

[‡] dwóch pacjentów przyjmowało jednocześnie lek z grupy ERA oraz prostanoid, do analiz pacjenci zostali włączeni do grupy ERA.

Źródło: Ghofrani 2013a, Rubin 2015

Tab. 115. Charakterystyka pacjentów w badaniach PATENT-1 i PATENT-2 w podgrupach przyjmujących lub nie dodatkowe leki specyficzne wobec PAH.

Charakterystyka		PATENT-1			PATENT-2	
		Pojedynczy preparat (placebo lub riocyguat) (N=221)	Dodatkowo prostanoidy(N=31)	Dodatkowo leki z grupy ERA (N=194)	Monoterapia (N=197)	Terapia skojarzona z ERA lub prostanoidami (N=199)
Średni wiek (SD), lata		48 (SD=18)	50 (SD=16)	54 (SD=15)	47 (SD=17)	53 (SD=15)
Płeć żeńska, n (%) lub %		77%	74%	82%	153 (78%)	164 (82%)
Klasyfikacja PAH, n (%) lub %	idiopatyczne	64%	52%	60%	126 (64%)	119 (60%)
	wrodzone	4%	3%	0%	8 (4%)	1 (1%)
	związane z CTD	19%	35%	31%	34 (17%)	60 (30%)
	związane z twardziną układową*	n.d.	n.d.	n.d.	17 (9%)	38 (19%)
	związane z CHD	9%	10%	6%	19 (10%)	14 (7%)
	związane z nadciśnieniem wrotnym	5%	0%	2%	9 (5%)	3 (2%)
	wywołane przez używanie amfetaminy lub anoreksygenów	<1%	0%	1%	1 (1%)	2 (1%)
6MWD (SD), m		364 (SD=71)	346 (SD=73)	365 (SD=67)	369 (SD=68)	365 (SD=66)
WHO-FC, n (%) lub %	I	5%	6%	2%	9 (5%) [†]	3 (2%) ^{††}
	II	51%	29%	34%	101 (51%) [†]	68 (34%) ^{††}
	III	44%	65%	63%	86 (44%) [†]	126 (64%) ^{††}

Charakterystyka		PATENT-1			PATENT-2	
		Pojedynczy preparat (placebo lub riocyguat) (N=221)	Dodatkowo prostanoidy(N=31)	Dodatkowo leki z grupy ERA (N=194)	Monoterapia (N=197)	Terapia skojarzona z ERA lub prostanoidami (N=199)
	IV	1%	0%	1%	1 (1%) [†]	1 (1%) ^{†‡}

Wartości przedstawiono w postaci procentowej lub średniej (SD), o ile nie zaznaczono inaczej. Charakterystyka populacji pacjentów włączonych do badania PATENT-1 przedstawiona na podstawie abstraktu konferencyjnego.

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; CHD – choroba niedokrwienna serca; CTD – wrodzona wada serca; ERA – antagonisty receptora endoteliny; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; SD – odchylenie standardowe; WHO-FC – klasa czynnościowa Światowej Organizacji Zdrowia.

* na podstawie analizy post-hoc historii choroby,

[†] wartości nie sumują się do 100% ze względu na zaokrąglenia,

[‡] N=198.

Źródło: Langleben 2013 (abstrakt konferencyjny), Ghofrani 2016a

Poniżej zestawiono również charakterystyki pacjentów włączonych w badaniu RESPITE (analiza bezpieczeństwa) (por. Tab. 116) oraz w badaniach opisowych (analiza skuteczności praktycznej) (por. Tab. 117).

Tab. 116. Charakterystyka włączonych pacjentów w badaniu RESPITE.

Charakterystyka		Pacjenci przyjmujący riocyguat (N=61)
Średni wiek (SD), lata		54 (SD=14)
Płeć żeńska, %		74%
Terapia pierwszego rzutu (przed podaniem riocyguatu), n (%)	sildenafil	40 (66%)
	tadalafil	21 (34%)
Dodatkowe leczenie specyficzne dla PAH, n (%)		ERA 50 (82%)

Wartości przedstawiono w postaci liczby (%) lub średniej (SD), o ile nie zaznaczono inaczej. PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; SD – odchylenie standardowe.

Źródło: Klinger 2016

Tab. 117. Charakterystyka pacjentów w badaniu opisowym.

Charakterystyka	Sulica 2015		
	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3
Wiek, lata	44	65	51
Płeć	męska	żeńska	męska
Klasyfikacja PAH	PAH-CTD	PAH-CTD	IPAH
WHO-FC	II	III	III
6MWD, m	430	213	457
NT-proBNP, pg/mL	b.d.	b.d.	183
Dodatkowe leczenie specyficzne dla PAH	macytentan i epoprostenol	brak	macytentan

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; b.d. – brak danych; IPAH – idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; PAH-CTD – tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

22.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 118 szczegółowo opisano sposób dawkowania riocyguatu w poszczególnych badaniach. We wszystkich badaniach dawka riocyguatu była dostosowywana indywidualnie dla każdego pacjenta zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Adempas [ChPL Adempas]. Dawkowanie zaczynało się od 1 mg preparatu trzy razy dziennie przez dwa tygodnie, a następnie zwiększano o 0,5 mg trzy razy na dobę co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy dziennie. Wyjątkiem było jedno ramię badania PATENT-1, w którym wg

protokołu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo niższej dawki leku, więc pacjenci przyjmowali maksymalną dawkę 1,5 mg trzy razy dziennie riocyguatu.

Tab. 118. Dawkowanie – metodyka.

Badanie	Dawkowanie
<p>PATENT-1 (Ghofrani 2013a)</p>	<p>Riocyguat Dawki riocyguatu były dostosowywane indywidualnie do maksymalnej dawki 1,5 mg lub 2,5 mg 3 razy dziennie.</p> <p>Dostosowywanie dawki riocyguatu Faza dostosowywania dawki trwała 8 tygodni, podczas których dawka riocyguatu była weryfikowana co 2 tygodnie zgodnie z indywidualnym planem zależnym od SBP oraz objawów nadciśnienia pacjentów. Początkowo wszyscy pacjenci otrzymywali 1 mg riocyguatu 3 razy dziennie.</p> <p>Weryfikacja dawki riocyguatu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie dawki (o 0,5 mg 3 razy dziennie), jeżeli SBP \geq 95 mm Hg, • utrzymanie dawki na tym samym poziomie, jeżeli SBP utrzymuje się w przedziale 90-94 mm Hg, • zmniejszenie dawki (o 0,5 mg 3 razy dziennie), jeżeli SBP $<$ 90 mm Hg bez objawowego niedociśnienia. • tymczasowe przerwanie leczenia, jeżeli SBP $<$ 90 mm Hg z klinicznymi objawami niedociśnienia, oraz wznowienie po 24 godzinach, z redukcją dawki (o 0,5 mg 3 razy dziennie). <p>Poniżej przedstawiono pełny schemat dostosowywania dawki (por. Rys. 8).</p> <p>Rys. 8. Schemat dostosowywania dawki w badaniu PATENT-1.</p> <p>Źródło: Ghofrani 2013a</p> <p>Prostanoidy/ERA Pacjenci przyjmowali stałe dawki leków.</p>
<p>PATENT-2 (Rubin 2015, Ghofrani 2016a)</p>	<p>Riocyguat Do badania zostali włączeni pacjenci, którzy ukończyli badanie PATENT-1. W badaniu tym wszyscy pacjenci przyjmowali riocyguat w dawkach dostosowywanych indywidualnie (maksymalnie 2,5 mg 3 razy dziennie). W badaniu PATENT-2 również określono 8-tygodniowy okres dostosowania dawki, w którym pacjenci przyjmujący maksymalnie 1,5 mg riocyguatu 3 razy dziennie mogli zwiększyć dawkę, a pacjenci przyjmujący uprzednio placebo mieli określaną optymalną dawkę leczenia (wg schematu, por. Rys. 8).</p> <p>Prostanoidy/ERA Pacjenci leczeni w badaniu PATENT-1 dodatkowymi lekami przeciw PAH zwykle</p>

Badanie	Dawkowanie
	kontynuowali leczenie w badaniu PATENT-2.
RESPITE (Hoeper 2016a)	Riocyguat był podawany w dawkach 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 oraz 2,5 3 razy dziennie. Leczenie rozpoczynano od dawki początkowej 1,0 mg 3 razy dziennie. Co 2 tyg. weryfikowano dawkę i zwiększano (przy SBP \geq 95 mm Hg), pozostawiano jednakową bądź zmniejszano o 0,5 mg (w przypadku braku tolerancji). Po 8 tygodniach dostosowywania dawki, pacjenci przyjmowali optymalną dawkę przez kolejne 16 tygodni. W uzasadnionych przypadkach, pacjenci kontynuowali leczenie po 16 tygodniach do objęcia leku refundacją lub przez maksimum 18 miesięcy. Redukcja dawki lub przerwanie leczenia z powodu bezpieczeństwa, były możliwe przez cały czas. W przypadku przerwania leczenia (\geq 3 dni) terapię riocyguatu rozpoczynano ponownie od 1,0 mg bądź 0,5 mg - jeżeli pacjent przyjmował niższą dawkę

ERA – antagoniści receptora endoteliny; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; SBP – ciśnienie tętnicze skurczowe; TID - trzy razy dziennie.

W Tab. 119 zestawiono ekspozycję na leczenie riocyguatem oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.

Tab. 119. Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji w poszczególnych badaniach.

Badanie	Grupa	Ekspozycja na leczenie	Czas obserwacji
PATENT-1	Riocyguat, maks. dawka 2,5 mg (N=254)	75% pacjentów otrzymywało dawkę maksymalną – 2,5 mg 3 razy dziennie, 15% pacjentów otrzymywało dawkę 2,0 mg 3 razy dziennie, 6% pacjentów otrzymywało dawkę 1,5 mg 3 razy dziennie, 3% pacjentów otrzymywało dawkę 1,0 mg 3 razy dziennie, 2% pacjentów otrzymywało dawkę 0,5 mg 3 razy dziennie.	12 tyg.
	Riocyguat, maks. dawka 1,5 mg (N=63)	96% pacjentów otrzymywało dawkę 1,5 mg 3 razy dziennie.	
PATENT-2	Riocyguat	258 (84%) pacjentów otrzymywało dawkę maksymalną (2,5 mg 3 razy dziennie), 31 (10%) pacjentów otrzymywało dawkę 2,0 mg 3 razy dziennie, 12 (4%) pacjentów otrzymywało dawkę 1,5 mg 3 razy dziennie, 3 (1%) pacjentów otrzymywało dawkę 1,0 mg 3 razy dziennie, 3 (1%) pacjentów otrzymywało dawkę 0,5 mg 3 razy dziennie.	Do momentu ostatecznego odcięcia większość pacjentów przyjmowała riocyguat przez przynajmniej 2 lata (mediana długości terapii 139 tyg., przedział 0-244 tyg.).
RESPITE	Riocyguat	b.d.	24 tyg. Przedłużona faza - 18 miesięcy.
Sulica 2015	Pacjent 1	Pacjent początkowo przyjmował terapię bosentanem, następnie bosentanem i tadalafillem oraz bosentanem, tadalafillem i epoprostenolem. Ze względu na działania niepożądane	9 miesięcy

Badanie	Grupa	Ekspozycja na leczenie	Czas obserwacji
		pacjentowi inicjowano terapię macytentanem zamiast terapii bosentanem. Równolegle z riocyguatem pacjent otrzymywał macytentan i epoprostenol. Pacjent rozpoczął terapię riocyguatem od 1,0 mg, a następnie zwiększał o 0,5 mg co 2 tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg 3 razy dziennie.	
	Pacjent 2	Riocyguat był wybrany jako terapia I linii. Pacjent rozpoczął terapię przyjmując 1,0 mg riocyguatu 3 razy dziennie, kończąc na dawce 2,0 mg 3 razy dziennie.	10 tygodni
	Pacjent 3	U pacjenta leczenie rozpoczęto macytentanem, a następnie dodano riocyguat. Pacjent rozpoczął terapię przyjmując 1,0 mg riocyguatu 3 razy dziennie, kończąc na maksymalnej dawce 2,5 mg 3 razy dziennie.	9 miesięcy

b.d. – brak danych.

22.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W Tab. 120 zestawiono pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami. W przypadku badania RESPITE nie przedstawiono informacji na temat liczby osób, które nie ukończyły badania. Z kolei dla badania opisowego (Sulica 2015) powyższe dane nie mają zastosowania.

Tab. 120. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.

	PATENT-1			PATENT-2		
	Placebo	Riocyguat maks. 2,5 mg	Riocyguat maks. 1,5 mg	Wcześniej placebo	Wcześniej riocyguat maks. 2,5 mg	Wcześniej riocyguat maks. 1,5 mg
Liczba randomizowanych pacjentów	126	254	63	109	231	56
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	15 (12%)	17 (7%)	6 (10%)	35 (32%)	73 (32%)	13 (29%)
Przyczyna nieukończenia, n (%)						
zdarzenie niepożądane	7 (6%)	8 (3%)	1 (2%)	9 (8%)	27 (12%)	5 (9%)
zgon	2 (2%)*	0 [†]	1 (2%)	14 (13%) [‡]	23 (10%) [§]	4 (7%)*
brak efektów terapii	1 (1%)	0	0	1 (1%)	2 (1%)	1 (2%)
naruszenie protokołu	2 (2%)	1 (<1%)	2 (3%)	0	2 (1%)	0
wycofanie zgody	3 (2%)	6 (2%)	2 (3%)	4 (4%)	8 (3%)	1 (2%)
utrata z obserwacji	0	1 (<1%)	0	0	2 (1%)	1 (2%)
nie trzymanie się zaleceń lekarza	0	1 (<1%)	0	3 (3%)	0	0
zmiana na przyjmowanie riocyguatu komercyjnie	n.d.	n.d.	n.d.	4 (4%)	8 (3%)	1 (2%)
inne	0	0	0	0	1 (<1%)	0

n.d. – nie dotyczy;

* 1 dodatkowy zgon podczas obserwacji,

† 2 dodatkowe zgony podczas obserwacji,

‡ 3 dodatkowe zgony podczas obserwacji,

§ 5 dodatkowych zgonów podczas obserwacji.

22.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy wykaz punktów końcowych raportowanych we włączonych badaniach przedstawiono w Tab. 121.

Tab. 121. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
PATENT-1	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana wyniku testu 6MWD.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: naczyniowy opór płucny, poziom NT-proBNP, zmiana WHO-FC, ocena duszności wg skali Borga (skala od 0 do 10, przy czym 0 oznacza brak duszności, 10 – maksymalną duszność), wynik EQ-5D (skala od -0,06 do 1,0, przy czym wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia), wynik LPH (skala od 0 do 105, przy czym wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia).</p> <p>Zmienne hemodynamiczne: ciśnienie w tętnicy płucnej, średnie ciśnienie tętnicze, ciśnienie w prawym przedsionku, pojemność minutowa serca, ciśnienie zaklinowania, saturacja tlenem mieszanej krwi żyłnej, tętno.</p> <p>Złożony punkt końcowy: pogorszenie kliniczne (wszystkie zdarzenia, hospitalizacja związana z nadciśnieniem tętniczym, rozpoczęcie nowej terapii specyficznej dla PAH, niższy wynik testu 6MWD związany z PH, trwałe pogorszenie oceny wg WHO-FC związane z PH, zgon),</p> <p>Zdarzenia niepożądane (AEs): jakikolwiek AE, ból głowy, niestrawność, obrzęk obwodowy, nudności, zawroty głowy, biegunka, wymioty, zapalenie nosa i gardła, niedociśnienie, niedokrwistość, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, duszność,</p>

Badanie	Punkty końcowe
	refluks żołądkowo przetykowy, kaszel, przekrwienie nosa, tachykardia, gorączka, zmęczenie, dyskomfort w klatce piersiowej, czerwienienie, zapalenie błony śluzowej żołądka, omdlenie.
PATENT-2	Pierwszorzędowe punkty końcowe (bezpieczeństwo i tolerancja): zdarzenia niepożądane: zapalenie nosa i gardła, zawroty głowy, obrzęk obwodowy, kaszel, biegunka, bóle głowy, nudności, wymioty, duszności, infekcje górnych dróg oddechowych, niedociśnienie, omdlenia, krwiopłucie lub krwotok płucny, poważne zdarzenia niepożądane, działania niepożądane leku, przerwanie leczenia, zgon. Inne punkty końcowe: pogorszenie kliniczne (wszystkie zdarzenia, transplantacja serca lub płuc, hospitalizacja związana z PAH, rozpoczęcie innego leczenia przeciw PAH, redukcja wyniku 6MWD związana z nadciśnieniem tętniczym, trwałe pogorszenie oceny wg WHO-FC związane z PH, zgon), wynik testu 6MWD, WHO-FC, poziom NT-proBNP, zmiana WHO-FC, ocena duszności wg skali Borga, wynik EQ-5D, wynik LPH, przeżycie bez pogorszenia klinicznego.
RESPITE	Skuteczność: 6MWD, WHO-FC, hemodynamika, poziom NT-proBNP, poziom cyklicznego guanozyno-3',5'-monofosforanu, poziom asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA). Bezpieczeństwo: poważne zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane związane z lekiem.
Sulica 2015	Skuteczność: 6MWD, WHO-FC, poziom NT-proBNP, saturacja w tętnicy płucnej, zmiana średniego ciśnienia w tętnicy płucnej,

Badanie	Punkty końcowe
	zmiana spoczynkowego ciśnienia skurczowego w prawej komorze, zmiana wskaźnika sercowego, zmiana naczyniowego oporu płucnego. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane.

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; AE – zdarzenie niepożądane; AEs – zdarzenia niepożądane; EQ-5D – kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D; LPH – swoisty dla PH kwestionariusz oceny jakości życia; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; PH – nadciśnienie płucne; NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B, PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

22.6 Randomizacja i zaślepienie badań

Ponieważ do przeglądu włączono jedno badanie RCT, opis randomizacji i zaślepienia dotyczy jedynie badania PATENT-1 (por. Tab. 122).

Tab. 122. Randomizacja i zaślepienie w badaniu PATENT-1.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
PATENT-1	Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:4:1 do grupy placebo, riocyguatu o maksymalnej dawce 2,5 mg TID oraz riocyguatu o maksymalnej dawce 1,5 mg TID. System randomizacji opierał się o Interaktywny System Głosowy oraz kody losowo generowane przez komputer.	Badanie podwójnie zaślepienie. Nie opisano zaślepienia.

TID - trzy razy dziennie.

22.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

Ponieważ do przeglądu włączono jedno badanie RCT, hipoteza zerowa i typ analizy dotyczy jedynie badania PATENT-1 (por. Tab. 123).

Tab. 123. Hipoteza zerowa i typ analizy w badaniach.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
PATENT-1	Badanie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy o większej skuteczności riocyguatu (typu <i>superiority</i>) w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego dot. skuteczności. Moc wykrycia metodą najmniejszych kwadratów różnicy 25 m w 6MWD wynosiła 90% przy obustronnym poziomie istotności przyjętym na poziomie 5%.	Główna analiza skuteczności została przeprowadzona w oparciu o dane uzyskane w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT, ang. <i>modified intention to treat population</i>), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji oraz otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Dodatkowo przeprowadzono analizę w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (PP, ang. <i>per-protocol analysis</i>). Pacjenci byli włączani do analizy <i>per-protocol</i> , jeżeli: byli włączeni do populacji mITT oraz mieli odpowiednio

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		<p>przeprowadzony pomiar 6MWD na początku badania i po 12 tygodniach obserwacji lub jeżeli zostali wycofani z jakiegokolwiek przyczyny innej niż zgon lub pogorszenie kliniczne oraz mieli odpowiednio przeprowadzony pomiar 6MWD w czasie wizyty przy wykluczeniu oraz nie wykazywali znacznych odstępstw od protokołu.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji oraz otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.</p>

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; mITT – zmodyfikowana populacja ITT.

22.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 124 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu PATENT-1.

Tab. 124. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu PATENT-1.

Badanie	Punkt końcowy	Postępowanie z danymi utraconymi
PATENT-1	zmiana 6MWD	<p>Pacjentom przypisywano wynik otrzymany na wizycie końcowej lub na ostatniej wizycie po wizycie kwalifikującej.</p> <p>W przypadku zgonu lub pogorszenia klinicznego, gdy nie było wizyty końcowej lub nie przeprowadzono pomiaru w jej trakcie, pacjentom przypisywano wartość najbardziej niekorzystną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • test 6MWD – 0 m, • ocena duszności w skali Borga – 10, • kwestionariusz EQ-5D i LPH – najbardziej niekorzystny wynik. <p>W przypadku wycofania się z innych przyczyn bez wykonanych badań po wizycie kwalifikującej pacjentom przypisywano wyniki z wizyty kwalifikującej. Jeśli pacjent zakończył badanie zgodnie z planem, ale na wizycie końcowej nie wykonano badań, pacjentom przypisywano wynik otrzymany na ostatniej wizycie po wizycie kwalifikującej.</p>
	ocena duszności wg skali Borga	
	wynik EQ-5D	
	wynik LPH	
	WHO-FC	<p>W przypadku wycofania się pacjenta z powodu pogorszenia klinicznego bez wizyty końcowej – przypisywano najbardziej niekorzystny wynik (4).</p> <p>W przypadku śmierci przypisywano najbardziej niekorzystny wyniku plus jeden (5).</p> <p>W przypadku wycofania się z innych przyczyn bez wykonanych badań po wizycie kwalifikującej pacjentom przypisywano wyniki z wizyty kwalifikującej. Jeśli pacjent zakończył badanie zgodnie z planem, ale na wizycie końcowej nie wykonano badań, pacjentom przypisywano wynik otrzymany na ostatniej wizycie po wizycie</p>

Badanie	Punkt końcowy	Postępowanie z danymi utraconymi
		kwalityfikującej.
	zmiana PVR	Przypisano wynik otrzymany na wizycie końcowej lub na ostatniej wizycie po wizycie kwalifikującej. W przypadku wycofania się z innych przyczyn bez wykonanych badań po wizycie kwalifikującej pacjentom przypisywano wyniki z wizyty kwalifikującej. Jeśli pacjent zakończył badanie zgodnie z planem, ale na wizycie końcowej nie wykonano badań, pacjentom przypisywano wynik otrzymany na ostatniej wizycie po wizycie kwalifikującej.
	zmiana NT-proBNP	
	śmierć lub wycofanie się z powodu pogorszenia klinicznego	Punkty były komponentami pogorszenia klinicznego, więc z definicji zostały włączone jako zdarzenie.
	zmiana PVR*	b.d.
	zmiana NT-proBNP*	
	zmiana wyniku w skali Borg*	
	zmiana wyniku EQ-5D*	
	zmiana wyniku LPH*	
	pozostałe	brak danych utraconych

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; b.d. – brak danych; EQ-5D – kwestionariusz oceny stanu zdrowia; LPH – swoisty dla PH kwestionariusz oceny jakości życia; NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PVR – naczyniowy opór płucny.

* wyniki dla subpopulacji uzyskane na podstawie abstraktu konferencyjnego Humbert 2013.

23 Aneks 11. Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów

23.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

W Tab. 125 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 125. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
SERAPHIN	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 12 lat lub więcej, u których zdiagnozowano PAH idiopatyczne, dziedziczne, związane z chorobą tkanki łącznej, związane z pooperacyjnymi przeciekami systemowo-płucnymi, związane z zakażeniem HIV lub wywołane przez leki lub toksyny, • diagnoza PAH po przeprowadzeniu cewnikowania prawego serca, • 6MWD \geq 50 m, • klasa WHO-FC II, III lub IV, • jednoczesna terapia lekami typu PDE-5, doustnymi lub inhalowanymi prostanoidami, blokerami kanałów wapniowych lub L-argininą była dozwolona o ile była stabilna przez przynajmniej 3 miesiące przed randomizacją. <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia prostanoidami dożylnymi lub podskórnymi.
SERAPH	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z PAH (idiopatycznym lub związanym z chorobą tkanki łącznej) ze wskazaniami do terapii bosentanem, • PAH zdiagnozowane przez cewnikowanie serca (przy spoczynkowym mPAP \geq 25 mm Hg) zbadanym w przeciągu 12 miesięcy oraz przy wykluczeniu innych przyczyn w postępowaniu zgodnym z aktualnymi wytycznymi, • pacjenci z objawami PAH pomimo przyjmowanej terapii konwencjonalnej diuretykami, digoksyną lub antykoagulantami, • 6MWD pomiędzy 150 a 450 m w momencie włączenia. <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podwyższone podstawowe enzymy wątroby (> 3 razy wyższe niż maksymalna wartość prawidłowego zakresu), • uprzednie przyjmowanie bosentanu lub sildenafilu, • uzasadniona klinicznie pilna potrzeba terapii prostanoidami.
SUPER	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z PAH (idiopatycznym, związanym z chorobą tkanki łącznej lub pojawiającym się po chirurgicznej korekcji przecieków syste-

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<p>mowo-płucnych, która była przeprowadzona maksymalnie pięć lat przed badaniem),</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowane PAH przy mPAP \geq 25 mm Hg, spoczynkowe PCWP \leq 15 mm Hg. <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie terapii epoprostenolem <i>i.v.</i>, bosentanem <i>p.o.</i>, iloprostem <i>inh.</i> lub treprostinilem <i>s.c.</i> lub suplementu L-argininy, • pacjenci z 6MWD $<$ 100 m lub $>$ 450 m.

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; PCWP – ciśnienie zaklinowania; PDE-5 – fosfodiesterazy typu 5; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

23.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów włączonych do poszczególnych badań. W przypadku badania SERAPHIN przedstawiono charakterystykę początkową wszystkich pacjentów (por. Tab. 126), charakterystyka pacjentów przyjmujących wcześniej terapię specyficzne przeciw PAH nie została opublikowana. W Tab. 127 przedstawiono charakterystykę początkową pacjentów dla badania SERAPH oraz charakterystykę wszystkich leczonych pacjentów dla badania SUPER.

Tab. 126. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu SERAPHIN.

Charakterystyka		SERAPHIN*			
		Placebo (N=250)	Macytentan 3 mg (N=250)	Macytentan 10 mg (N=242)	Łącznie (N=742)
Średni wiek (SD), lata		46,7 (SD=17,03)	44,5 (SD=16,26)	45,5 (SD=14,99)	45,6 (SD=16,13)
Płeć żeńska, n (%)		184 (73,9%)	187 (75,4%)	194 (80,2%)	565 (76,5%)
Klasyfikacja PAH, n (%)	idiopatyczne	126 (51,0%)	144 (58,3%)	134 (55,6%)	404 (55,0%)
	dziedziczne	3 (1,2%)	8 (3,2%)	2 (0,8%)	13 (1,8%)
	związane z CTD	81 (32,8%)	70 (28,3%)	73 (30,3%)	224 (30,5%)
	związane z wrodzonymi przeciekami	26 (10,5%)	15 (6,1%)	21 (8,7%)	62 (8,4%)
	związane z zakażeniem HIV	3 (1,2%)	1 (0,4%)	6 (2,5%)	10 (1,4%)
	wywołane przez leki lub toksyny	8 (3,2%)	9 (3,6%)	5 (2,1%)	22 (3,0%)
6MWD (SD), m		352 (SD=110,6)	364 (SD=95,5)	363 (SD=93,2)	360 (SD=100,2)
WHO-FC, n (%)	I	0	0	1 (0,4%) [†]	1 (0,1%) [†]
	II	129 (51,8%)	138 (55,6%)	120 (49,6%)	387 (52,4%)
	III	116 (46,6%)	105 (42,3%)	116 (47,9%)	337 (45,6%)
	IV	4 (1,6%) [‡]	5 (2,0%) [‡]	5 (2,1%) [‡]	14 (1,9%) [‡]
Przyjmowane leczenie PAH,	brak	95 (38,2%)	85 (34,3%)	88 (36,4%)	268 (36,3%)
	tak	154 (61,8%)	163 (65,7%)	154 (63,6%)	471 (63,7%)

Charakterystyka		SERAPHIN*			
		Placebo (N=250)	Macytentan 3 mg (N=250)	Macytentan 10 mg (N=242)	Łącznie (N=742)
n (%)	PDE-5i	150 (60,2%)	154 (62,1%)	150 (62,0%)	454 (61,4%)
	prostanoidy <i>p.o./inh.</i>	7 (2,8%)	18 (7,3%)	15 (6,2%)	40 (5,4%)

Wartości przedstawiono w postaci liczby (%) lub średniej (SD), o ile nie zaznaczono inaczej.

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; CTD – wrodzona wada serca; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; *inh.* – inhalacje; *p.o.* – doustnie; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; PDE-5i – inhibitory fosfodiesterazy typu 5; SD – odchylenie standardowe; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

* dla kategorii wiek, płeć, 6MWD, WHO-FC oraz przyjmowane leczenie PAH zagubiono dane 1 pacjenta w grupie placebo i 2 pacjentów w grupie macytentan w dawce 3 mg (łącznie zagubiono dane 3 pacjentów). Dla kategorii klasyfikacja PAH zagubiono dane 3 pacjentów w grupie placebo, 3 pacjentów w grupie macytentan w dawce 3mg i 1 pacjenta w grupie macytentan w dawce 10 mg (łącznie zagubiono dane 7 pacjentów),

† jeden pacjent został błędnie włączony, gdyż zgodnie z protokołem do badania włączono jedynie pacjentów w klasie WHO-FC II, III lub IV,

‡ wszyscy pacjenci z IV klasą WHO-FC zostali włączeni do badania w krajach, w których epoprostenol nie był dostępny w chwili ich włączenia.

Źródło: Pulido 2013

Tab. 127. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniach SERAPH i SUPER.

Charakterystyka		SERAPH		SUPER*			
		Sildenafil (N=14)	Bosentan (N=12)	Placebo (N=70)	Sildenafil 20 mg (N=69)	Sildenafil 40 mg (N=67)	Sildenafil 80 mg (N=71)
Średni wiek (SD), lata		44,4 (28-62 [†])	41,1 (27-55 [†])	49 (SD=17)	47 (SD=14)	51 (SD=15)	48 (SD=15)
Płeć żeńska, n (%)		11 (78,6%)	10 (83,3%)	57 (81%)	49 (71%)	47 (70%)	56 (79%)
Klasyfikacja PAH, n (%)	idiopatyczne	12 (85,7%)	11 (91,7%)	42 (60%)	44 (64%)	43 (64%)	46 (65%)
	CTD związane ze sklerodermią	1 (7,1%)	1 (8,3%)	8 (11%)	9 (13%)	11 (16%)	10 (14%)
	CTD związane z SLE	1 (7,1%)	0	4 (6%)	6 (9%)	3 (4%)	6 (8%)

Charakterystyka		SERAPH		SUPER*			
		Sildenafil (N=14)	Bosentan (N=12)	Placebo (N=70)	Sildenafil 20 mg (N=69)	Sildenafil 40 mg (N=67)	Sildenafil 80 mg (N=71)
	CTD - inne	–	–	10 (14%)	6 (9%)	6 (9%)	5 (7%)
	związane z dominującymi przeciekami systemowo-płucnymi po reperacji	–	–	6 (9%)	4 (6%)	4 (6%)	4 (6%)
6MWD (SD), m		290 (SD=88,5)	304,6 (SD=74,1)	344 (SD=79)	347 (SD=90)	345 (SD=77)	339 (SD=79)
WHO-FC, n (%)	I	b.d.	b.d.	1 (1%)	0	0	0
	II	b.d.	b.d.	32 (46%)	24 (35%)	23 (34%)	28 (39%)
	III	b.d.	b.d.	34 (49%)	40 (58%)	44 (66%)	42 (59%)
	IV	b.d.	b.d.	3 (4%)	5 (7%)	0	1 (1%)

Wartości przedstawiono w postaci liczby (%) lub średniej (SD), o ile nie zaznaczono inaczej.

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; b.d. – brak danych; CTD – wrodzona wada serca; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; SD – odchylenie standardowe; WHO-FC – klasa czynnościowa Światowej Organizacji Zdrowia.

– brak pacjentów o danej etiologii,

* charakterystyka wszystkich leczonych pacjentów,

† przedział.

Źródło: Wilkins 2005, Galie 2005

23.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 128 opisano sposób dawkowania terapii oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.

Tab. 128. Metodyka dawkowania oraz czas leczenia w poszczególnych badaniach.

Badanie	Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
SERAPHIN (Pulido 2013)	Macytentan 3 mg (N=250)	3 mg raz dziennie	Dane zbierane były do 36 miesiąca. Mediana czasu leczenia w badaniu wynosiła 115 tyg. Zakończenie badania zdefiniowane zostało jako moment osiągnięcia określonej liczby (285) pierwszorzędowych punktów końcowych. Pacjenci, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy inny niż zgon oraz wszyscy pacjenci po zakończeniu badania byli uprawnieni do otrzymywania otwartego leczenia macytentanem w dawce 10 mg.
	Macytentan 10 mg (N=242)	10 mg raz dziennie	
SERAPH (Wilkins 2005)	Sildenafil (N=14)	50 mg BID przez 4 tyg., następnie 50 mg TID przez kolejne 12 tygodni	16 tyg. W 5 miesiącu wszyscy pacjenci zostali przeniesieni do otwartego leczenia bosentanem.
	Bosentan (N=12)	62,5 mg BID przez 4 tyg., następnie 125 mg BID przez kolejne 12 tygodni	
SUPER (Galie 2005)	Sildenafil 20 mg (N=69)	20 mg TID, po 7 dniach nastąpiła eskalacja dawki wciąż w trybie zaślepienia	12 tyg.
	Sildenafil 40 mg (N=67)	40 mg TID, po 7 dniach nastąpiła eskalacja dawki wciąż w trybie zaślepienia	
	Sildenafil 80 mg (N=71)	40 mg TID przez pierwsze 7 dni, następnie dawka zwiększona do 80 mg TID	

BID – dwa razy dziennie; TID – trzy razy dziennie.

23.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W Tab. 129 zestawiono pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami. W przypadku badania SUPER jedynie dla nieukończenia badania z powodu zgonu podano dane dla każdego z ramion badania, dla pozostałych przyczyn nieukończenia badania dane przedstawiono dla całej populacji.

Tab. 129. Pacjenci którzy nie ukończyli badania.

	SERAPHIN			SERAPH		SUPER			
	Placebo	Macytentan 3 mg	Macytentan 10 mg	Sildenafil	Bosentan	Placebo	Sildenafil 20 mg	Sildenafil 40 mg	Sildenafil 80 mg
Liczba randomizowanych pacjentów	250	250	242	14	12	70	69	67	71
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	56 (22%)	58 (23%)	41 (17%)	1 (7%)	0	13 (5%)*			
Przyczyna nieukończenia, n (%)									
nie podanie terapii	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)*			
zgon	44 (18%)	47 (19%)	34 (14%)	1 (7%)	0	1 (1%)	1 (1%)	0	2 (3%)
wycofanie zgody	4 (2%)	6 (2%)	4 (2%)	0	0	2 (<1%)*			
utrata z obserwacji	7 (3%)	5 (2%)	2 (<1%)	0	0	0			
administracyjne	0	0	1 (<1%)	0	0	0			
naruszenie protokołu	0	0	0	0	0	2 (<1%)*			
zdarzenia niepożądane	0	0	0	0	0	4 (1%)*			

* liczba pacjentów oraz % odnosi się do całkowitej liczby randomizowanych pacjentów tj. 278 pacjentów (brak danych dla poszczególnych grup terapeutycznych).

23.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy wykaz punktów końcowych raportowanych we włączonych badaniach przedstawiono w Tab. 130.

Tab. 130. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
SHERAPHIN	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: czas do pierwszego zdarzenia związanego z PAH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie PAH (wystąpienie wszystkich trzech objawów): <ul style="list-style-type: none"> ○ pogorszenie wyniku testu 6MWD o co najmniej 15%, potwierdzone w dwóch testach wykonanych w przeciągu 2 tyg., ○ pogorszenie objawów PAH (przynajmniej jedno zdarzenie z następujących: zmiana klasy WHO na wyższą lub brak zmiany u pacjentów z WHO-FC IV, pogorszenie objawów niewydolności prawego serca w przypadku braku odpowiedzi na leczenie diuretykami doustnymi), ○ konieczność dodatkowego leczenia PAH; • rozpoczęcie leczenia prostanoidami <i>i.v./s.c.</i>; • transplantacja; • septostomia przedsionkowa; <p>lub do zgonu z dowolnej przyczyny.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: zmiana wyniku testu 6MWD, zmiana klasy WHO na wyższą, czas do zgonu lub hospitalizacji ze względu na PAH, czas do zgonu z dowolnej przyczyny.</p> <p>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.</p>
SERAPH	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana masy RV,</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: zmiana wyniku testu 6MWD, zmiana wskaźnika sercowego, zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga, jakość życia, poziom BNP.</p> <p>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane.</p>
SUPER	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana wydolności wysiłkowej wg 6MWD.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: zmiana mPAP, ocena duszności wg skali Borga, WHO-FC, czas do pogorszenia klinicznego (przynajmniej jedno zdarzenie z następujących:</p>

Badanie	Punkty końcowe
	zgon, transplantacja, hospitalizacja z powodu PAH, zastosowanie dodatkowego leczenia PAH, np. <i>i.v.</i> epoprostenol lub <i>p.o.</i> bosentan). Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane.

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; BNP – peptyd natriuretyczny typu B; *i.v.* – dożylnie; mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; *p.o.* – doustnie; PVR – naczyniowy opór płucny; RV – prawa komora; *s.c.* – podskórnice; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

23.6 Randomizacja i zaślepienie badań

W Tab. 131 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia włączonych badań.

Tab. 131. Randomizacja i zaślepienie włączonych badaniach.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
SHERAPHIN	Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do grupy placebo raz dziennie, macytentanu w dawce 3 mg raz dziennie oraz macytentanu w dawce 10 mg raz dziennie. Centralny system randomizacji opierał się o Interaktywny System Głosowy oraz Interaktywny System Sieciowy. Każdemu pacjentowi został przypisany unikalny numer randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepienie. Badacze, pracownicy naukowcy, pacjenci, osoby monitorujące oraz sponsorzy zaślepieni aż do zakończenia badania. Identyczny wygląd oraz sposób zapakowania leku i placebo.
SERAPH	Pacjenci byli randomizowani przy wykorzystaniu listy losowo generowanej przez komputer.	Badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepienie przeprowadzono przy wykorzystaniu leków w identycznie wyglądających kapsułkach.
SUPER	Pacjenci randomizowani w stosunku 1:1:1:1 do czterech grup: otrzymujących sildenafil w dawce 20, 40 lub 80 mg lub placebo. Do randomizacji wykorzystano stratyfikowany centralny system randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepienie. Nie opisano zaślepienia.

23.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 132 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy włączonych badań dla komparatorów.

Tab. 132. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
SERAPHIN	Badanie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy o większej skuteczności macytentanu (typu <i>superiority</i>) w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego dotyczącego skuteczności.	Główne analizy pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w populacji ITT, która obejmowała wszystkich pacjentów, u których przeprowadzono randomizację. Drugorzędowe punkty końcowe testowane były w obrębie każdej grupy w celu uzyskania wielu porównań. Wyniki dotyczące punktów końcowych odnoszących się do czasu do wystąpienia zdarzenia zostały oszacowane metodą Kaplana-Meiera i analizowane przy użyciu testu log-rank. Dane pochodzące od pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie, a którzy przegrali terapię zaślepioną były cenzurowane w momencie przerywania leczenia. Iloraz ryzyka z dwustronnym 97,5% przedziałem ufności obliczono przy użyciu modeli regresji Cox'a. Analizę w podgrupach dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono przy użyciu testów interakcji.
SERAPH	Badanie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy o większej skuteczności sildenafilu (typu <i>superiority</i>) w porównaniu z bosentanem w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności.	Na podstawie powtarzalności pomiarów masy RV* u pacjentów z niewydolnością serca określono, że moc wykrycia różnicy 5,5 g od wartości początkowej do 16 tyg. w masie RV dla 12 pacjentów w każdej grupie wynosi 80%. Analizę statystyczną przeprowadzono dla populacji ITT (brak wyniku testu 6MWD zastępowano wartością 0 m a ostatni pomiar przenoszono do innych obserwacji) oraz w oparciu o dane pacjentów, którzy ukończyli protokół. Po testach normalności przy użyciu testu t zbadano charakterystykę wyjściową obu grup oraz poziom istotności różnic po 16 tyg. względem wartości początkowych w obrębie grup terapeutycznych oraz pomiędzy nimi. Przyjęto 95% poziomy istotności przy dwustronnym CI.
SUPER	Badanie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy o większej skuteczności sildenafilu (typu <i>superiority</i>) w porównaniu z placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności.	Określono, że dla 60 pacjentów w każdej z grup moc wykrycia różnicy 55 m z odchyleniem standardowym wynoszącym 75 m w 6MWD wynosi 90% przy obustronnym poziomie $\alpha=0,01$. Przy założeniu, że 12,5% pacjentów wycofa się z badania, wymagane było randomizowanie 275 pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano przy użyciu procedury testowania sekwencyjnego tzw. <i>sequential step-down</i> , w której porównywano średnie wyniki w każdej z grup przyjmujących sildenafil z grupą placebo. Jako pierwsza analizie została poddana grupa otrzymująca najwyższą dawkę sildenafilu (80 mg), a następnie grupy otrzymujące dawkę 40 i 20 mg, pod warunkiem, że w przypadku wcześniejszej wyższej dawki obserwowano istotną korzyść. Jeśli nie stwierdzono istotnych korzyści w odniesieniu do określonej dawki, nie dokonywano dalszych porównań pomiędzy dawkami. Wszystkie porównania dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono przy dwustronnym poziomie $\alpha=0,01$ wyznaczonym przy użyciu testu t dla dwóch próbek, stratyfikowanych ze względu na początkową początkową wartość testu 6MWD

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		<p>oraz kategorię w zależności od przyczyn. Ta sama procedura testowania sekwencyjnego została zastosowana w analizie drugorzędowych punktów końcowych, z porównaniami przeprowadzonymi przy obustronnym poziomie $\alpha=0,05$. Analizę mPAP wykonano przy użyciu stratyfikacyjnego testu t. Czas do pogorszenia klinicznego analizowano przy użyciu stratyfikacyjnego testu log-rank (dane pacjentów, u których nie stwierdzono pogorszenia klinicznego włączono do analizy jako obserwacje cenzorowane). Ocena duszności wg skali Borga analizowana była z użyciem stratyfikowanego testu rank-sum Wilcoxon, natomiast zmiana klasy WHO przy użyciu regresji logistycznej.</p> <p>Analizę dla pierwszorzędnego punktu końcowego, oceny duszności wg skali Borga oraz zmiany mPAP przeprowadzono w populacji ITT obejmującej pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i posiadają, dla wyżej wymienionych punktów końcowych, wynik z wizyty kwalifikującej oraz co najmniej jeden wynik z wizyty po wizycie kwalifikującej. Z kolei do analizy ITT pogorszenia klinicznego byli włączani pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.</p>

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; CI – przedział ufności; ITT – populacja pacjentów, u których przeprowadzono randomizację; mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; RV – prawa komora; SD – odchylenie standardowe; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

* średnia różnica, g: 0,7 (SD=6).

23.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 133 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 133. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.

Badanie	Punkt końcowy	Postępowanie z danymi utraconymi
SERAPHIN*	zmiana 6MWD	Pacjentom przypisywano wynik ostatniego testu 6MWD. W przypadku braku dostępności wyniku testu 6MWD między wystąpieniem pierwszorzędownego punktu końcowego a 6. miesiącem – przypisywano najbardziej niekorzystną wartość: <ul style="list-style-type: none"> • 0 m – w przypadku śmierci pacjenta, • 25-ty percentyl\geq wszystkich dostępnych wyników – w przypadku pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowny punkt końcowy inny niż zgon.
	zmiana skali SF-36	Pacjentom bez wyniku ocenionego w 6. miesiącu, w szczególności: <ul style="list-style-type: none"> • ze zdarzeniem przed 6. miesiącem i z oceną między zdarzeniem a 6. miesiącem, • z oceną przed zdarzeniem, • bez zdarzenia przed 6. miesiącem, przypisywano ostatnią ocenioną wartość. Pacjentom: <ul style="list-style-type: none"> • bez zdarzenia przed 6. miesiącem oraz bez oceny innej niż początkowa, • ze zdarzeniem przed 6. miesiącem i bez oceny między zdarzeniem a 6. miesiącem, • bez oceny innej niż początkowa przed zdarzeniem, przypisywano wartość początkową.
	pozostałe	brak danych utraconych
SERAPH	wszystkie	brak danych utraconych
SUPER	zmiana 6MWD	Pacjentom włączonym do analizy (266 osób) w przypadku braku danych dla wizyty w 12 tyg. przypisywano dane z ostatniej przeprowadzonej wizyty.
	pozostałe	brak danych utraconych

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; SF-36 – formularz oceny jakości życia.

* zdarzenie – wystąpienie zgonu lub pogorszenia klinicznego.

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.	17
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla riocyguatu – opracowania wtórne, analiza skuteczności (diagram QUOROM).	21
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla riocyguatu - opracowania wtórne, analiza bezpieczeństwa (diagram QUOROM).....	23
Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla riocyguatu - badania pierwotne, analiza skuteczności (diagram QUOROM).....	46
Rys. 5. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla riocyguatu - badania pierwotne, analiza bezpieczeństwa (diagram QUOROM).....	48
Rys. 6. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatora bezpośredniego – badania pierwotne (diagram QUOROM).	60
Rys. 7. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów pomocniczych – badania pierwotne (diagram QUOROM).	61
Rys. 8. Schemat dostosowywania dawki w badaniu PATENT-1.....	177

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	13
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	25
Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.	28
Tab. 4. Wyniki z opracowania Fox 2016 – analiza skuteczności.....	29
Tab. 5. Wyniki z opracowania Fox 2016 – analiza bezpieczeństwa.....	29
Tab. 6. Wyniki z opracowania Jain 2017 – analiza bezpieczeństwa.....	30
Tab. 7. Wyniki z opracowania Lajoie 2016 – skuteczność.	30
Tab. 8. Wyniki z opracowania Lajoie 2016 – bezpieczeństwo.....	31
Tab. 9. Wyniki z opracowania Liu 2016 – skuteczność.	32
Tab. 10. Wyniki z opracowania Liu 2016 – bezpieczeństwo.	32
Tab. 11. Wyniki z opracowania Rival 2014 – skuteczność.	32
Tab. 12. Wyniki z opracowania Wardle 2016 – bezpieczeństwo.....	33
Tab. 13. Wyniki z opracowania Zhang 2015 – skuteczność.....	34
Tab. 14. Wyniki z opracowania Zhang 2015 – zmienne hemodynamiczne.	34
Tab. 15. Wyniki z opracowania Zhang 2015 – bezpieczeństwo.....	34
Tab. 16. Wyniki z opracowania Zheng 2014 – skuteczność.....	35
Tab. 17. Wyniki z opracowania Zheng 2014 – bezpieczeństwo.....	35
Tab. 18. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 17.02.2017 r.....	48
Tab. 19. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 17.02.2017 r.....	49
Tab. 20. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.	51
Tab. 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu RCT dla interwencji.....	53
Tab. 22. Ocena jakości badań jednoramiennych i opisowych dla interwencji wg NICE.....	53
Tab. 23. Skrócona charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do analizy skuteczności eksperymentalnej.	62
Tab. 24. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla komparatorów.	63
Tab. 25. Zidentyfikowane różnice istotne klinicznie oraz metodologiczne w badaniach włączonych do porównania pośredniego.....	67
Tab. 26. Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD) – riocyguat vs placebo.	71
Tab. 27. Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD) – riocyguat w monoterapii vs placebo.....	71

Tab. 28. Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD) – riocyguat w terapii skojarzonej z bosentanem vs bosentan.	72
Tab. 29. Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD) – macytentan vs placebo.	73
Tab. 30. Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD) – macytentan w terapii skojarzonej z sildenafilem vs sildenafil.	73
Tab. 31. Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD) – bosentan vs sildenafil i placebo vs sildenafil.	74
Tab. 32. Porównania pośrednie.	75
Tab. 33. Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) – riocyguat vs placebo.	75
Tab. 34. Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) – riocyguat w monoterapii vs placebo.	76
Tab. 35. Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) – riocyguat w terapii skojarzonej z bosentanem vs bosentan.	76
Tab. 36. Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) – macytentan vs placebo.	77
Tab. 37. Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) – riocyguat vs placebo.	77
Tab. 38. Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) – riocyguat w monoterapii vs placebo.	78
Tab. 39. Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) – riocyguat w terapii skojarzonej z bosentanem vs bosentan.	78
Tab. 40. Zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga – riocyguat vs placebo.	79
Tab. 41. Zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga – riocyguat w monoterapii vs placebo.	80
Tab. 42. Zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga – riocyguat w terapii skojarzonej z bosentanem vs bosentan.	80
Tab. 43. Zmiana jakości życia (pomiar EQ-5D) – riocyguat vs placebo.	81
Tab. 44. Zmiana jakości życia (pomiar EQ-5D) – riocyguat w monoterapii vs placebo.	81
Tab. 45. Zmiana jakości życia (pomiar EQ-5D) – riocyguat w terapii skojarzonej z bosentanem vs bosentan.	82
Tab. 46. Zmiana jakości życia (pomiar LPH) – riocyguat vs placebo.	82
Tab. 47. Zmiana jakości życia (pomiar LPH) – riocyguat w monoterapii vs placebo.	83
Tab. 48. Zmiana jakości życia (pomiar LPH) – riocyguat w terapii skojarzonej z bosentanem vs bosentan.	83
Tab. 49. Zmiana klasy czynnościowej WHO na niższą – riocyguat vs placebo.	84
Tab. 50. Zmiana klasy czynnościowej WHO na niższą – macytentan vs placebo.	84
Tab. 51. Pogorszenie kliniczne – riocyguat vs placebo.	87
Tab. 52. Zdarzenie niepożądane związane z PAH lub zgon z dowolnej przyczyny – macytentan vs placebo.	89
Tab. 53. Analiza ilościowa skuteczności praktycznej.	90

Tab. 54. Dowolne zdarzenie niepożądane – riocyguat vs placebo.	91
Tab. 55. Dowolne zdarzenie niepożądane – macytentan vs placebo.	91
Tab. 56. Zgon z dowolnej przyczyny – riocyguat vs placebo.	92
Tab. 57. Zgon z dowolnej przyczyny – macytentan vs placebo.	92
Tab. 58. Hospitalizacja związana z PAH – riocyguat vs placebo.	93
Tab. 59. Hospitalizacja związana z PAH – macytentan vs placebo.	93
Tab. 60. Ból głowy – riocyguat vs placebo.	94
Tab. 61. Ból głowy – macytentan vs placebo.	94
Tab. 62. Niestrawność – riocyguat vs placebo.	95
Tab. 63. Obrzęk obwodowy – riocyguat vs placebo.	95
Tab. 64. Obrzęk obwodowy – macytentan vs placebo.	96
Tab. 65. Nudności – riocyguat vs placebo.	96
Tab. 66. Zawroty głowy – riocyguat vs placebo.	97
Tab. 67. Zawroty głowy – macytentan vs placebo.	97
Tab. 68. Biegunka – riocyguat vs placebo.	98
Tab. 69. Wymioty – riocyguat vs placebo.	98
Tab. 70. Zapalenie nosa i gardła – riocyguat vs placebo.	99
Tab. 71. Zapalenie nosa i gardła – macytentan vs placebo.	99
Tab. 72. Niedociśnienie – riocyguat vs placebo.	100
Tab. 73. Niedokrwistość – riocyguat vs placebo.	100
Tab. 74. Niedokrwistość – macytentan vs placebo.	101
Tab. 75. Kołatanie serca – riocyguat vs placebo.	101
Tab. 76. Ból w klatce piersiowej – riocyguat vs placebo.	102
Tab. 77. Duszność – riocyguat vs placebo.	102
Tab. 78. Duszność – macytentan vs placebo.	103
Tab. 79. Reflaks żołądkowo-przetykowy – riocyguat vs placebo.	103
Tab. 80. Kaszel – riocyguat vs placebo.	104
Tab. 81. Kaszel – macytentan vs placebo.	104
Tab. 82. Omdlenie – riocyguat vs placebo.	105
Tab. 83. Pozostałe punkty końcowe – riocyguat vs placebo.	106
Tab. 84. Zdarzenia niepożądane w badaniu PATENT-2.	107
Tab. 85. Zdarzenia związane z pogorszeniem klinicznym w badaniu PATENT-2.	108
Tab. 86. Prawdopodobieństwo zgonu i pogorszenia klinicznego w badaniu PATENT-2.	109
Tab. 87. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu RESPITE.	109
Tab. 88. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej dla riocyguatu.	115

Tab. 89. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa dla porównania RIO 2,5 mg vs placebo.	117
Tab. 90. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 06.02.2017 r.	120
Tab. 91. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) - przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji - data ostatniego przeszukiwania: 06.02.2017 r.	120
Tab. 92. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 06.02.2017 r.	120
Tab. 93. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora bezpośredniego – data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2017 r.	121
Tab. 94. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora bezpośredniego – data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2017 r.	121
Tab. 95. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla komparatora bezpośredniego – data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2017 r.	121
Tab. 96. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów pomocniczych – data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2017 r.	122
Tab. 97. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów pomocniczych – data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2017 r.	122
Tab. 98. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów pomocniczych – data ostatniego przeszukiwania: 24.03.2017 r.	123
Tab. 99. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania – analiza skuteczności.	125
Tab. 100. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania – analiza bezpieczeństwa.	126
Tab. 101. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania – analiza skuteczności.	127
Tab. 102. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania – analiza bezpieczeństwa.	129
Tab. 103. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu dla komparatora bezpośredniego.	133
Tab. 104. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu dla komparatorów pomocniczych.	137
Tab. 105. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji – analiza skuteczności.	138
Tab. 106. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji – analiza bezpieczeństwa.	142

Tab. 107. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji – analiza skuteczności.	146
Tab. 108. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji – analiza bezpieczeństwa.	150
Tab. 109. Publikacje wykluczone z przeglądu dla komparatora bezpośredniego.	154
Tab. 110. Publikacje wykluczone z przeglądu dla komparatorów pomocniczych.	156
Tab. 111. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg. wytycznych AOTMiT.	158
Tab. 112. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR.	165
Tab. 113. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.	169
Tab. 114. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniach PATENT-1 i PATENT-2.	172
Tab. 115. Charakterystyka pacjentów w badaniach PATENT-1 i PATENT-2 w podgrupach przyjmujących lub nie dodatkowe leki specyficzne wobec PAH.	174
Tab. 116. Charakterystyka włączonych pacjentów w badaniu RESPITE.	176
Tab. 117. Charakterystyka pacjentów w badaniu opisowym.	176
Tab. 118. Dawkowanie – metodyka.	177
Tab. 119. Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji w poszczególnych badaniach.	178
Tab. 120. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.	180
Tab. 121. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).	181
Tab. 122. Randomizacja i zaślepienie w badaniu PATENT-1.	183
Tab. 123. Hipoteza zerowa i typ analizy w badaniach.	183
Tab. 124. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu PATENT-1.	184
Tab. 125. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.	186
Tab. 126. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu SERAPHIN.	188
Tab. 127. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniach SERAPH i SUPER.	189
Tab. 128. Metodyka dawkowania oraz czas leczenia w poszczególnych badaniach.	191
Tab. 129. Pacjenci którzy nie ukończyli badania.	192
Tab. 130. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).	193
Tab. 131. Randomizacja i zaślepienie włączonych badaniach.	194
Tab. 132. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.	195
Tab. 133. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.	197

Bibliografia

- Altman 1998** Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal*. 1998;317(7168):1309-1312.
- AOTM 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD Riocyguat 2017** ██████████ Riocyguat (Adempas®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017.
- Bonner 2013** Bonner N, Abetz L, Meunier J, Sikirica M, Mathai SC. Development and validation of the living with pulmonary hypertension questionnaire in pulmonary arterial hypertension patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:161.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50:683-91.
- Cochrane Collaboration** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 04.05.2017 r.
- Cochrane Handbook** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Part 2: General methods for Cochrane reviews. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 23.02.2017 r.
- Deeks 2003** Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovitch C, Song F, Petticrew M, Altman DG; International Stroke Trial Collaborative Group; European Carotid Surgery Trial Collaborative Group. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess*. 2003;7(27):iii-x, 1-173.
- DrugLib** DrugLib. <http://www.druglib.com/>, ostatni dostęp: 08.03.2017 r.
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>, ostatni dostęp: 08.03.2017 r.
- MedWatch** Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>, ostatni dostęp: 08.03.2017 r.
- NICE 2003** Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-%C2%AD4-%C2%ADquality-%C2%ADof-%C2%ADcase-%C2%ADseries-%C2%ADform2>. Ostatni dostęp: 10.02.2017 r.
- NOS 2015** EUnetHTA Guidelines: Internal validity of non-randomised studies (NRS) on interventions, July 2015.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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

skala AMSTAR	AMSTAR Checklist. https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php , ostatni dostęp: 23.02.2017 r. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. <i>J Clin Epidemiol.</i> 2009;62(10):1013-20.
Uppsala Monitoring Centre	World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. https://www.who-umc.org/ , ostatni dostęp: 08.03.2017 r.
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa. http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczenstwa-0 , ostatni dostęp: 08.03.2017 r.
URPL Komunikat Adempas	Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Riocyguat (Adempas®): Nowe przeciwwskazanie u pacjentów z nadciśnieniem płucnym powiązany z idiopatycznymi śródmiąższowymi zapaleniami płuc (ang. <i>pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonias</i> , PH-IIP). Warszawa, 30.06.2016 r.
Ustawa refundacyjna 2011	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)