

WYDZIAŁ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH		MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa tel. (+48-22) 549 51 00 fax (+48-22) 549 51 01 www.msd.pl
Wpł. 2017 -12- 13 Wysł.	Nr rej. 336917	
AGENCJA OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI		
2017 -12- 12		
Sekretariat Główny 9747		
lp. z kontr.wysł. liczba zał. 10 zał. bendamine		



WOT

Warszawa, dnia 12 grudnia 2017 r.

Szanowny Pan Roman Topór-Mądry

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ul. I. Krasickiego 26

02-611 Warszawa

Z upoważnienia Prezesa

12-12-2017

Krzysztof Bętko
 Dyrektor
 Biura Kadr
 Krzysztof Bętko

Dotyczy: odpowiedzi na pismo o sygnaturze OT.4331.5.2017.KMu.3 z dnia 22.11.2017 r. dotyczące produktu leczniczego Adempas (riociguat), numer zlecenia Ministerstwa Zdrowia 157/2017.

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo znak OT.4331.5.2017.KMu.3 z dnia 22.11.2017 r., otrzymane przez wnioskodawcę w dniu 27.11.2017 r., dotyczące uwag do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

- Adempas, riociguatum, tabletki powlekane, 0,5 mg, 42 tabl. EAN 5908229300305;
- Adempas, riociguatum, tabletki powlekane, 1 mg, 42 tabl. EAN 5908229300336;
- Adempas, riociguatum, tabletki powlekane, 1,5 mg, 42 tabl. EAN 5908229300367;
- Adempas, riociguatum, tabletki powlekane, 2 mg, 42 tabl. EAN 5908229300398;
- Adempas, riociguatum, tabletki powlekane, 2,5 mg, 42 tabl. EAN 5908229300428,

w ramach programu lekowego: "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego riociguatem w monoterapii i riociguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)", uprzejmie prosimy o przyjęcie następujących wyjaśnień i uzupełnień zapewniających zgodność analiz załączonych do przedmiotowego wniosku z wymaganiami określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jaki muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku, który nie ma odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu:

dr. H. Tuike
 do spraw
 p.o. Dyrektora Wydziału
 Oceny Technologii Medycznych
Joanna Parkitna
 Joanna Parkitna

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Odpowiedź Wnioskodawcy
<p>1) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku. W analizie klinicznej nie uwzględniono kryterium odnoszącego się do braku spadku ciśnienia w ostrym teście hemodynamicznym lub niezadowalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy, pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym, oraz nieskuteczności lub złej tolerancji leczenia sildenafilem lub tadalafilami zastosowanych jako leczenia początkowe (w przypadku monoterapii riocyguatem) oraz nieskuteczności lub złej tolerancji leczenia jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP (w odniesieniu do leczenia riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem) (niezgodność z § 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań).</p>	<p>Do badania PATENT-1 (podobnie jak dla innych badań klinicznych w przedmiotowym wskazaniu) nie włączano pacjentów, u których występuje spadek ciśnienia w ostrym teście hemodynamicznym, ponieważ badanie to wykonuje się w celu określenia zasadności rozpoczęcia terapii blokerami kanału wapniowego. Potwierdzają to wytyczne ESC ERS z 2015 r. oraz aktualna praktyka kliniczna. Pacjenci, u których występuje spadek ciśnienia w ostrym teście hemodynamicznym, są leczeni blokerami kanału wapniowego. W związku z tym charakterystyka badań włączonych do analizy jest zgodna z populacją wskazaną we wniosku w omawianym zakresie.</p> <p>W przeglądzie nie uwzględniono kryterium nieskuteczności lub złej tolerancji leczenia jednym ze schematów dostępnych w ramach programów leczenia TNP, aby analiza kliniczna dostarczyła wiarygodnych informacji dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii. W związku z faktem, że TNP jest chorobą rzadką, nie zidentyfikowano badań klinicznych prowadzonych w tak specyficznym wyselekcjonowanej grupie pacjentów. Aktualne wytyczne AOTMiT dot. wykonywania analiz HTA stwierdzają jednoznacznie: „W sytuacji gdy populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszcza się przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej.” W związku z powyższym w przedłożonym raporcie przeprowadzono analizę w populacji bardzo zbliżonej do wnioskowanej.</p>
<p>2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną. W analizach wnioskodawcy kryteria dla interwencji są szersze niż we wnioskowanym programie lekowym, tj. w programie lekowym riocyguat stosowany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem, natomiast kryteria selekcji badań obejmują stosowanie riocyguatu w monoterapii lub</p>	<p>Aktualne wytyczne AOTMiT dot. wykonywania analiz HTA stwierdzają jednoznacznie (por. pkt. Powyżej): „W sytuacji gdy populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszcza się przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej.”</p> <p>Kierując się tym zapisem rozszerzono kryteria włączenia badań, aby w analizie klinicznej przeprowadzić wnioskowanie dla populacji ocenianej zbliżonej do wnioskowanej. Literalne wyprowadzenie kryteriów włączenia z zapisów wniosku skutkowałoby niemożnością przedstawienia decydom wiarygodnych dowodów naukowych mogących być podstawą</p>

<p>w skojarzeniu z bosentanem lub innym lekiem z grupy ERA (niezgodność z § 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań).</p>	<p>racjonalnej decyzji o udostępnieniu pacjentom nowej opcji terapeutycznej w ramach określonych proponowanymi zapisami programu lekowego oraz programów już obecnie objętych finansowaniem.</p> <p>Należy wskazać, że, w badaniu PATENT-1 bosentan był lekiem z grupy ERA stosowanym u większości pacjentów w leczeniu skojarzonym z riocyguatem (wg informacji w publikacji Ghofrani et al., 2013). Uwzględniając daty rejestracji pozostałych leków z grupy ERA (macytentan, ambrisentan) oraz datę przeprowadzenia badania, jedynym innym ERA stosowanym w badaniu mógł być ambrisentan. Ponieważ bosentan i ambrisentan należą do jednej grupy leków, zasadne wydaje się przyjęcie założenia, że zastosowanie jednego bądź drugiego nie wpływa istotnie na zakres dodatkowych korzyści klinicznych wynikających z dołączenia riocyguatu.</p>
<p>3) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. W analizach wnioskodawcy przeprowadzono porównanie riocyguatu [...] z macytentanem stosowanym w skojarzeniu z sildenafilem. Natomiast zgodnie z zapisami zaakceptowanego przez wnioskodawcę programu lekowego w odniesieniu do terapii riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem, do programu lekowego włączani będą pacjenci, u których stwierdzono nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP, w związku z czym nie powinny być uznane za komparator dla wnioskowanej technologii.</p> <p>W odniesieniu do monoterapii riocyguatem, do programu lekowego włączani będą pacjenci, u których stwierdzono nieskuteczne lub źle tolerowane leczenie sildenafilem lub tadalafilami zastosowanym jako leczenie początkowe. W związku z tym, dla populacji pacjentów źle tolerujących leczenie sildenafilem,</p>	<p>Zgodnie z danymi pochodzącymi z ankiety oceniającej rzeczywistą praktykę kliniczną w dziewięciu referencyjnych ośrodkach leczenia pacjentów z TNP w Polsce (wyniki zawarto w APD), terapia skojarzona sildenafilem z macytentanem jest najczęściej stosowanym schematem leczenia.</p> <p>Zgodnie z zapisami programów leczenia TNP macytentan jest stosowany w skojarzeniu z sildenafilem, w związku z tym tą terapię skojarzoną należy rozpatrywać jako komparator łącznie zarówno dla leczenia riocyguatem w monoterapii po nieskuteczności leczenia początkowego (zgodnie z ChPL nie można łączyć riocyguatu z sildenafilem) jak i dla terapii skojarzonej riocyguatu z bosentanem po nieskuteczności innej terapii stosowanej uprzednio.</p> <p>Dodatkowo w opinii ekspertów klinicznych z w.w. ośrodków referencyjnych terapia sildenafil+macytentan byłaby w największym stopniu zastąpiona w praktyce medycznej przez terapię riocyguatem w monoterapii bądź riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem, w przypadku objęcia tego leku finansowaniem w ramach programu leczenia TNP. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT dot. raportów HTA <i>„Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”</i></p> <p>Na podstawie Wytycznych ESC/ERS 2015, sekwencyjne leczenie skojarzone (czyli dodanie kolejnego leku np. macytentanu do monoterapii sildenafilem) jest najczęściej wykorzystywaną strategią terapii drugiego rzutu. Wg danych z ww. ośrodków referencyjnych leczenia TNP w Polsce 80% pacjentów przyjmuje w pierwszej linii sildenafil, a następnie w drugiej linii leczenia zdecydowaną większość (95%) stanowią terapie skojarzone z sildenafilem (w tym najczęściej stosowaną terapią jest terapia skojarzona sildenafilu z macytentanem). Tym samym należy wskazać, że</p>

<p>macytentan stosowany w skojarzeniu z sildenafilem nie powinny być uznane za komparator dla wnioskowanej technologii.</p> <p>Ponadto, nie przedstawiono porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną w odniesieniu do pacjentów z klasą czynnościową II kwalifikujących się do terapii riocyguatem wg zapisów wnioskowanego programu lekowego. W wynikach AKL przedstawiono wyniki skuteczności dla porównania riocyguatu z bosentanem (wg aktualnie refundowanych programów lekowych, może on być stosowany jako II linia leczenia u osób, m.in. po niepowodzeniu I linii leczenia — niezależnie od klasy czynnościowej wg WHO), niemniej jednak odnaleziono jedynie wyniki porównawcze dla riocyguatu stosowanego z bosentanem, a nie dla monoterapii riocyguatem (niezgodność z § 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań).</p>	<p>dobór komparatora jest zasadny. Tak więc podtrzymujemy dobór komparatora w przedłożonej analizie.</p> <p>W zakresie komentarza dot. II klasy czynnościowej prosimy o przyjęcie następującego wyjaśnienia. Według danych zebranych z ośrodków referencyjnych leczenia TNP w Polsce najczęściej stosowanym schematem leczenia w II rzucie jest terapia skojarzona sildenafilu z macytentanem. Dodatkowo, ta grupa pacjentów przybliży najbardziej populację docelową dla przedmiotowego wniosku, gdyż wg opinii ekspertów z w.w. ośrodków to u takich pacjentów byłaby stosowana terapia riocyguatem (w monoterapii lub skojarzeniu) w przypadku jego dostępności w ramach programu leczenia TNP. Zgodnie z zapisami programu lekowego, leczenie sildenafilem z macytentanem nie może zostać rozpoczęte u pacjentów z II klasą czynnościową. Z powyższego wnioskujemy, że w populacji docelowej w praktyce nie występują pacjenci w II klasie czynnościowej w momencie rozpoczęcia leczenia. Nie wyklucza to pewnych sytuacji, w których klasa czynnościowa może ulec poprawie w trakcie leczenia. Uzyskana na potrzeby niniejszego wyjaśnienia opinia eksperta klinicznego potwierdza, że leczenie skojarzone w II rzucie w programie rozpoczynają jedynie pacjenci w III lub IV klasie czynnościowej. Tym samym podtrzymujemy, że w analizie klinicznej przedstawiono porównanie z refundowaną technologią opcjonalną która jest stosowana w rzeczywistej praktyce wśród pacjentów objętych wnioskiem.</p>
<p>4) W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (niezgodność z § 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia MZ w spr. Minimalnych wymagań). W związku z tym, nie przedstawiono również dyskонтowania dla wyników zdrowotnych (niezgodność z § 5. ust. 7 Rozporządzenia MZ w spr. Minimalnych wymagań), a w analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości dla konsekwencji zdrowotnych (niezgodność z § 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia MZ w spr. Minimalnych wymagań).</p>	<p>Decyzję o przeprowadzeniu porównania w postaci analizy minimalizacji kosztów podjęto na podstawie wyników analizy klinicznej, wykazującej podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa dla terapii riocyguatem w monoterapii w porównaniu do terapii skojarzonej sildenafilem z macytentanem, jak również dla terapii riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem w porównaniu do terapii skojarzonej sildenafilem z macytentanem. Przedmiotem analizy ekonomicznej CMA nie było zatem oszacowanie różnic w zakresie efektów zdrowotnych (wg dostępnych danych, porównywalnych dla technologii wnioskowanej i komparatora), w związku z tym nie zachodzi sytuacja wymagająca dyskонтowania wyników zdrowotnych oraz przedstawienia wyników analizy wrażliwości dla konsekwencji zdrowotnych.</p> <p>Jednocześnie przyjmujemy uwagę o braku informacji o wynikach zdrowotnych w analizie ekonomicznej. Ponieważ informacja ta nie zmienia ani wyboru formy analizy (analiza minimalizacji kosztów), ani podejścia do jej przeprowadzenia, ani wyników, wymagane uzupełnienie przedstawiono dla uproszczenia w niniejszej odpowiedzi. W Tab. 1 poniżej przedstawiono zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej</p>

technologii oraz porównywanej technologii opcjonalnej. Poniższe oszacowania oparto o wyniki Analizy klinicznej dla produktu leczniczego Adempas® 2017, na podstawie której wnioskowano brak różnic istotnych statystycznie w zakresie poniższych punktów końcowych.

Tab. 1. Wyniki — efekty zdrowotne.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
zmiana 6MWD	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)

6MWD — dystans w teście 6-minutowego marszu; BOS — bosentan; CI — przedział ufności; MAC — macytentan; MD — różnica średnich; RIO — riocyguat; SIL — sildenafil.

5) W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy, oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku, nie obejmują jednego z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego odnoszącego się do braku spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym wykonanym uprzednio.

Nie uwzględniono również, iż w ramach leczenia skojarzonego, populacja docelowa obejmuje pacjentów wyłącznie z klasą czynnościową III wg NYHA (WHO) (niezgodność z § 6. ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia MZ w spr. Minimalnych wymagań)

Zgodnie z wytycznymi ESC/ERS [ESC/ERS 2015] i aktualną praktyką kliniczną pacjenci z dodatnim wynikiem ostrego testu wazoreaktywności kierowani są na terapię z zastosowaniem antagonistów wapnia (por. wyjaśnienia do punktu 1 powyżej). Z tego względu oszacowanie populacji wg danych pochodzących z dziewięciu referencyjnych ośrodków leczenia TNP w Polsce (informacje zawarto w APD) automatycznie adresuje uwzględnienie tego kryterium.

Z kolei w zakresie uwagi dotyczącej klasy czynnościowej prosimy o przyjęcie wyjaśnień zgodnych z praktyką kliniczną, przedstawionych w odpowiedzi na punkt 3 powyżej:

Według danych zebranych z ośrodków referencyjnych leczenia TNP w Polsce najczęściej stosowanym schematem leczenia w II rzucie jest terapia skojarzona sildenafilu z macytentanem. Dodatkowo, ta grupa pacjentów przybliża najbardziej populację docelową dla przedmiotowego wniosku, gdyż wg opinii ekspertów z ww. ośrodków to u takich pacjentów byłaby stosowana terapia riocyguatem (w monoterapii lub skojarzeniu) w przypadku jego dostępności w ramach programu leczenia TNP. Zgodnie z zapisami programu lekowego, leczenie sildenafilem z macytentanem nie może zostać rozpoczęte u pacjentów z II klasą czynnościową. Z powyższego wnioskujemy, że w populacji docelowej w praktyce nie występują pacjenci w II klasie czynnościowej w momencie rozpoczęcia leczenia. Nie wyklucza to pewnych sytuacji, w których klasa czynnościowa może ulec poprawie w trakcie leczenia. Uzyskana na potrzeby niniejszego wyjaśnienia opinia eksperta klinicznego potwierdza, że leczenie skojarzone w II rzucie w programie rozpoczynają jedynie pacjenci w III lub IV klasie czynnościowej. Tym samym podtrzymujemy, że w analizie klinicznej przedstawiono porównanie z refundowaną technologią opcjonalną, która jest stosowana w rzeczywistości

	<p>praktyce wśród pacjentów objętych wnioskiem.</p> <p>Należy dodatkowo zauważyć, że ocenę wielkości populacji oraz stopnia zastąpienia poszczególnych, schematów leczenia stosowanych obecnie, oparto na rzeczywistych danych i opiniach ekspertów zebranych z 9 ośrodków referencyjnych leczenia TNP w Polsce, w których to zawierały się informacje o możliwości stosowania poszczególnych, wnioskowanych metod leczenia. Tym samym uwarunkowania kliniczne zostały zawarte w niniejszych danych załączonych do APD. W związku z powyższym nie modyfikowano przeprowadzonych obliczeń.</p>
<p>6) W analizie klinicznej wnioskodawcy nie zawarto danych bibliograficznych odnoszących się do badań włączonych do analizy (niezgodność z § 8 pkt 1 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań).</p>	<p>Wszystkie dane bibliograficzne dotyczące badań włączonych do analizy zawarto w rozdz. 14 (Aneks 2. Prace włączone do opracowania). Dodatkowo do niniejszego dokumentu załączono aneks, w którym zestawiono wszystkie referencje, do których odniesiono się w dokumencie Analizy.</p>

Wnioskodawca wskazuje również, że wszystkie analizy są aktualne na dzień złożenia wniosku. Dodatkowo w analizach nie jest wykorzystywany próg opłacalności kosztowej, toteż nie było konieczności aktualizacji analiz w związku z niedawną zmianą progu.

Ponadto, w nawiązaniu do pisma z dnia 16 listopada 2017 r. w sprawie prośby AOTMiT załączam wersje elektroniczne publikacji wykorzystanych w analizach dołączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Adempas (riocyguat).

Z wyrazami szacunku,

Rafał Jaworski

Kierownik ds. Farmakoekonomiki i Polityki Zdrowotnej

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Załącznik:

1. Nośnik elektroniczny zawierający wersję elektroniczną publikacji wykorzystanych w analizach HTA dołączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Adempas (riocyguat).
2. Uzupełnienie bibliografii do analizy klinicznej.

Do wiadomości: Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Lekowej i Farmacji

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 Riociguat 2017** Lipka I, Włodek B, Jakubczyk M, Niewada M. Riociguat (Adempas®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017.
- AWA macytentan 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Opsumit (macytentan) 10 mg w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-2/2015.
- 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.
- Benza 2015a** Benza R, Frost A, Farber H, Ghofrani HA, Gómez-Sánchez M, Langleben D, Rosenkranz S, Busse D, Meier C, Nikkho S, Hoepfer M. Application of REVEAL risk score to patients with PAH receiving riociguat in the PATENT-2 study. *Chest*. 2015;148(4_MeetingAbstracts):930A.
- Benza 2015b** Benza R, Frost A, Farber H, Ghofrani HA, Gómez-Sánchez M, Langleben D, Rosenkranz S, Busse D, Meier C, Nikkho S, Hoepfer M. Application of REVEAL risk score to patients with PAH receiving riociguat in the PATENT-2 study. *European Respiratory J*. 2015;46:PA2102.
- 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.
- 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.
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).
- Channick 2013a** 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. *Value in health*. 2013;16:A231.

- 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, 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. *Chest*. 2013;144(4_MeetingAbstracts):870B.
- 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187:A3527.
- 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189:A4783.
- 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, Galiè N. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. *JACC Heart Fail*. 2015;3(1):1-8.
- ChPL Adempas** European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Adempas. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf, ostatni dostęp: 07.12.2017 r.
- ChPL Revatio** European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego Revatio. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf, ostatni dostęp: 07.12.2017 r.
- 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.
- Coghlan 2013a** Coghlan G, Torbicki A, Galiè 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. *Thorax*. 2013;68(Suppl 3):A26.
- Coghlan 2013b** Coghlan G, Channick RN, Rubin LJ, Galiè N, Perchenet L, Simonneau G. Effect of macitentan on pulmonary arterial hypertension-related hospitalisations: Results from the randomised controlled SERAPHIN trial. *Thorax*. 2013;68(Suppl 3):A143.

- 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.
- 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. *European Respiratory Journal.* 2013 42:P3417.
- 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:A5503.
- Denton 2015a** 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.
- 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). *Arthritis and Rheumatology.* 2015;67:3694-5.
- DrugLib** DrugLib. <http://www.druglib.com/>, ostatni dostep: 08.03.2017 r.
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>, ostatni dostep: 08.03.2017 r.
- Fox 2016** Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, Shimony A, Kramer MR. Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2016;32(12):1520-1530.
- Galie 2005** Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2148-57.
- 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. *European heart journal.* 2013;34:186.
- Galie 2013b** 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. *European Respiratory Journal.* 2013;42(Suppl 57):P1784.

- 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 pulmonary arterial hypertension (PAH): Insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan. *European heart journal*. 2014;35:10.
- 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. *Eur Heart J*. 2017 Feb 28. doi: 10.1093/eurheartj/ehx025. [Epub ahead of print]
- 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). *Chest*. 2012;142(4_MeetingAbstracts):1027A
- 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). *European Respiratory Society Annual Congress*. 2013;42(Suppl57):347.
- 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. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40.
- 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). *European Respiratory Society Annual Congress*. 2013;42(Suppl 57):P3419.
- 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. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):361-71.
- 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.
- 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.
- HAS 2014** Haute Autorite de Sante. Transparency Committee Opinion for Adempas. July 2014.
- 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.

- 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. *Canadian journal of cardiology*. 2014;30(Suppl. 1):S124.
- Hoeper 2015a** 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). *European Respiratory Journal*. 2015;46(SUPPL. 59).
- Hoeper 2015b** Hoeper 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.
- 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). *Chest*. 2015;148(4_MeetingAbstracts):923A.
- 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. *Respiratory Medicine*. 2016.
- 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.
- 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:A2198.
- 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. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):422-426.
- 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. *Chest*. 2017;151(1):90-105.
- 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. *European Respiratory Society Annual Congress*. 2013;42 (Suppl. 57): 862.

- Jansa 2014** Jansa P, Galie N, Ghofrani HA, Humbert M, Keogh AM, Langleben D, Rubin LJ, Vizza D, Wang C, Hoeper 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.
- 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-naïve and pretreated patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Phase III PATENT-1 study. *Chronic pulmonary hypertension.* 2013;34:45-6.
- 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. *Cardiology (Switzerland).* 2015;131(SUPPL. 2):125.
- 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. *Chest.* 2016;150(4_Supplement 1):1316A.
- 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. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):291-305.
- 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.
- 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.
- 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. *Chest.* 2016;150(2):353-66.
- 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. *Value in Health.* 2015;18(7):A398.
- 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(1_MeetingAbstracts):A4777.
- 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. *Chest.* 2016;150(4_Supplement 1):1162A.

- MedWatch** Food and Drug Administration.
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>, ostatni dostęp: 08.03.2017 r.
- 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187:A3269.
- 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189:A2458.
- 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. *Chest* 2017;151(1):106-118.
- 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]. *Chest*. 2014;145(3_MeetingAbstracts):513A.
- NHS 2015** The Scottish Medicines Consortium. Riociguat 0,5mg, 1mg, 2mg, 2,5 mg film-coated tablets (Adempas®). SMC No. (1056/15). July 2015.
- 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.
- 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. *Chest*. 2008;133(1):183-9.
- 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.
- 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.
- 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. *The New England journal of medicine*. 2013;269(9):809-18.

- Wardle 2016** Wardle AJ, Seager MJ, Wardle R, Tulloh RMR, Gibbs JSR. Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;8:CD011205.
Wardle AJ, Tulloh RMR. Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD011205
- 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. *Respirology*. 2014;19:29.
- Wilkins 2005** 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(11):1292-7.
- 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. *Respirology*. 2014;19:28.
- Wirostko 2011** Wirostko B, Hwang LJ, Tressler CS, Laties AM, Burgess G. Ocular Safety Of Chronic Sildenafil Citrate Therapy For Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:A5894
- 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. *BMJ*. 2012;344:e554.
- Youssef 2014** Youssef P, Galie 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. *Internal Medicine Journal*. 2014;44(Suppl. 2):31.
- 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. *Am Heart J*. 2015;170(1):96-103,103.e1-14.
- 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. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;29(2):241-9.
Zheng Y, Xiong C. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: A metaanalysis of clinical trials. *Cardiology (Switzerland)*. 2014;129(SUPPL. 1):106.
Zheng Y, Xiong CM. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of clinical trials. *European Heart Journal*. 2014;35(SUPPL. 1):10-11.
- 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. *Clinical Pharmacology in Drug Development*; 2013;2:29.