



IGNORANTIA NOCET

Trepulmix[®] (treprostynil) w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego

Analiza kliniczna
Wersja 1.3

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Warszawa, 7.11.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 7 listopada 2022 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.32.2022.MR.24 z dnia 13.10.2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 17 grudnia 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opracowywanie wyników i wniosków. • Opis ograniczeń i dyskusji; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowywanie wyników i wniosków. • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opracowywanie wyników i wniosków. • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AOP Orphan Pharmaceuticals AG, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	20
3. Przegląd systematyczny	22
3.1. Źródła danych	22
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	23
3.3. Ocena jakości badań.....	23
3.4. Etap I przeglądu systematycznego.....	24
3.4.1. Strategia wyszukiwania	24
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	25
3.4.3. Badania włączone – etap I przeglądu.....	28
3.5. Etap II przeglądu systematycznego.....	37
3.5.1. Strategia wyszukiwania	37
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	38
3.5.3. Badania włączone – etap II przeglądu.....	39
3.6. Punkty końcowe	46
3.7. Ocena homogeniczności	61
3.8. Ekstrakcja danych.....	68
3.9. Ocena jakości informacji	69

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	72
4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa treprostynilu na podstawie badania RCT	76
4.1. Ocena skuteczności leczenia treprostynilem w wysokiej dawce w porównaniu z treprostynilem w niskiej dawce na podstawie badania RCT	76
4.1.1. Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu	77
4.1.2. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO / NYHA	81
4.1.3. Pogorszenie stanu klinicznego	82
4.1.4. Zmiana wyniku w skali Borga	83
4.1.5. Ocena jakości życia chorych z niewydolnością serca za pomocą kwestionariusza Minnesota.....	83
4.1.6. Stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B.....	84
4.1.7. Parametry hemodynamiczne.....	85
4.2. Ocena bezpieczeństwa leczenia treprostynilem w wysokiej dawce w porównaniu z treprostynilem w niskiej dawce na podstawie badania RCT	88
4.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	89
4.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC).....	91
4.2.3. Ogólnoustrojowe działania niepożądane	94
4.2.4. Reakcje w miejscu podania	95
4.2.5. Długookresowe wyniki bezpieczeństwa.....	96
5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa treprostynilu na podstawie badania Skoro-Sajer 2007.....	98
5.1. Ocena skuteczności	98
5.1.1. Przeżycie całkowite	99

5.1.2.	Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu	101
5.1.3.	Zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA	102
5.1.4.	Stężenie peptydu natriuretycznego typu B w osoczu.....	103
5.1.5.	Parametry hemodynamiczne.....	103
5.2.	Ocena bezpieczeństwa	105
5.2.1.	Zdarzenia niepożądane.....	105
6.	Ocena skuteczności treprostynilu – przeżycie całkowite.....	107
7.	Ocena skuteczności leczenia treprostynilem w porównaniu z riocyguatem....	110
7.1.	Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu	111
7.2.	Zmiana klasy czynnościowej wg WHO / NYHA	116
7.3.	Zmiana wyniku w skali Borga	119
7.4.	Ocena jakości życia chorych z niewydolnością serca za pomocą kwestionariusza Minnesota	121
7.5.	Stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B.....	123
8.	Ocena bezpieczeństwa leczenia treprostynilem w porównaniu z riocyguatem	125
8.1.	Jakościowa analiza porównawcza TRE vs RIOC	125
8.2.	Zestawienie profili bezpieczeństwa TRE vs RIOC na podstawie ChPL	127
8.2.1.	Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych u chorych leczonych treprostynilem i riocyguatem	128
8.2.2.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania treprostynilu i riocyguatu	130
9.	Uzupełniająca ocena skuteczności terapii skojarzonej względem monoterapii	133

9.1. Skuteczność terapii skojarzonej względem monoterapii	133
9.2. Korzyść kliniczna z dodania TRE do monoterapii	141
10. Ocena stosunku korzyści do ryzyka na podstawie dokumentu EMA 2020	145
11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	147
11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	147
11.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	147
11.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych – Trepulmix®....	151
11.1.3. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych – Remodulin® ..	153
11.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	155
11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	156
12. Ograniczenia.....	158
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	160
13.1. Ocena skuteczności	160
13.1.1. Uzupełniająca analiza skuteczności	166
13.2. Ocena bezpieczeństwa	167
13.3. Wnioski	169
14. Dyskusja	170
15. Załączniki	175
15.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	175
15.1.1. Etap I – Treprostynil	175
15.1.2. Etap II – Riociguat.....	176
15.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	176

15.3. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	178
15.4. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	181
15.5. Charakterystyka badań pierwotnych dla treprostynilu włączonych do analizy...	182
15.5.1. Badanie CTREPH	182
15.5.2. Badanie <i>Lang 2006</i>	187
15.5.3. Badanie <i>Sadushi-Kolici 2012</i>	190
15.5.4. Badanie <i>Skoro-Sajer 2007</i>	193
15.6. Charakterystyka badań pierwotnych dla riocyguatu włączonych do analizy.....	195
15.6.1. Badanie CHEST-1.....	195
15.6.2. Badanie CHEST-2.....	199
15.7. Wyniki uzupełniającej oceny skuteczności terapii skojarzonej względem monoterapii	202
15.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	206
15.8.1. Etap I	206
15.8.2. Etap II	207
15.9. Skale oceny jakości badań.....	209
15.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	216
15.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	217
16. Spis tabel	219
17. Spis rysunków	223
18. Bibliografia.....	224

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWT	ang. <i>6-minute walk test</i> – test 6-minutowego marszu
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
b/d	brak danych
BNP	ang. <i>B-type natriuretic peptide</i> – peptyd natriuretyczny typu B
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>cardiac index</i> – wartość wskaźnika sercowego
CO	ang. <i>cardiac output</i> – pojemność minutowa serca
CTEPH	ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
CTREPH	ang. <i>non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> – przewlekłe nieoperacyjne zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
CYP2C8	ang. <i>cytochrome P2C8</i> – cytochrom P2C8
DBP	ang. <i>diastolic blood pressure</i> – ciśnienie rozkurczowe
DMC	ang. <i>Data Monitoring Committee</i> – Komitet Monitorowania Danych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EMMS	ang. <i>Estimated Marginal Means</i> – szacunkowa średnia marginalna
ERA	ang. <i>endothelin receptor antagonists</i> – antagoniści receptora endoteliny
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – pełen zestaw analiz
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV1	ang. <i>forced expiratory volume in one second</i> – nasilona pierwszosekundowa objętość wydechu
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – ryzyko względne
INR	ang. <i>international normalized ratio</i> – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IPAH	ang. <i>idiopathic pulmonary arterial hypertension</i> – idiopatyczne nadciśnienie płucne
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>Intention to treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVR	ang. <i>interactive voice-response</i> – interaktywny system wybierania głosowego
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – przeniesienie wyników ostatniej obserwacji
LPH	ang. <i>The Living with Pulmonary Hypertension questionnaire</i> – kwestionariusz dotyczący życia z nadciśnieniem płucnym
MD	ang. <i>mean differences</i> – wskaźnik różnic średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – Słownik Medyczny dla Regulowania Działalności

Skrót	Rozwinięcie
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – słownik przedmiotowych haseł medycznych
MLHFQ	ang. <i>The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i> – kwestionariusz Minnesota służący do oceny jakości życia chorych z niewydolnością serca
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba przypadków
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – Narodowe Instytuty Zdrowia
NLPZ	ang. <i>non - steroidal anti-inflammatory drugs</i> – niesterydowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NO	tlenek azotu
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> – kwestionariusz do oceny badań nierandomizowanych
NT-proBNP	ang. <i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i> – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne, służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca
OBS	ang. <i>observation</i> – okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PAH	ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> – tętnicze nadciśnienie płucne
PAPd	ang. <i>mean diastolic pulmonary artery pressure</i> – średnie ciśnienie rozkurczowe w tętnicy płucnej
PAPm	ang. <i>mean pulmonary artery pressure</i> – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej
PAPs	ang. <i>mean systolic pulmonary artery pressure</i> – średnie ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej
PDE5	ang. <i>phosphodiesterase type 5 inhibitor</i> – Inhibitory fosfodiesterazy typu 5
PEA	ang. <i>pulmonary endarterectomy</i> – endarterektomia płucna
PH	ang. <i>pulmonary hypertension</i> – nadciśnienie płucne
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PVR	ang. <i>pulmonary vascular resistance</i> – naczyniowy opór płucny
RAP	ang. <i>right atrial pressure</i> – ciśnienie w prawym przedsionku
RAPm	ang. <i>mean right atrial pressure</i> – średnie ciśnienie w prawym przedsionku
RCT	ang. <i>randomized controlled trials</i> – randomizowane badania kontrolne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka

Skrót	Rozwinięcie
RIOC	ang. <i>riociguat</i> – riocyguat
RR	ang. <i>relative risk</i> – względne zmniejszenie ryzyka
RVEDP	ang. <i>right ventricular end diastolic pressure</i> – wartość ciśnienia końcoworozkurczowego w prawej komorze
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórny
SBP	ang. <i>systolic blood pressure</i> – ciśnienie skurczowe
sCG	ang. <i>soluble guanylate cyclase</i> – rozpuszczalna cyklaza guanylowa
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SIL	sildenafil
SOC	ang. <i>system organ class</i> – klasyfikacja układów i narządów
SV	ang. <i>stroke volume</i> – objętość wyrzutowa serca
SvO ₂	ang. <i>mixed venous saturation</i> – wartość wysycenia tlenem krwi żyłnej mieszanej
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
TID	ang. <i>three times a day</i> – trzy razy dziennie
TK	ang. <i>computed tomography</i> – tomografia komputerowa
TLC	ang. <i>total lung capacity</i> – całkowita objętość płuc
TNP	ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> – tętnicze nadciśnienie płucne
TRE	ang. <i>treprostinil</i> – treprostynil
URPLWMI PB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)
WOCF	ang. <i>Worst Observation Carried Forward</i> – imputacja najgorszego przeniesienia obserwacji

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Trepulmix® (treprostynil) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY	POPULACJA	<p>Populację docelową stanowią chorzy na</p> <ul style="list-style-type: none"> przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>) klasa czynnościowa III lub IV wg WHO <ul style="list-style-type: none"> z nieoperowalnym CTEPH; z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym; w celu poprawy wydolności wysiłkowej. <p>Populacja docelowa zostanie szczegółowo doprecyzowana zapisami Programu lekowego.</p>
	INTERWENCJA	<p>Treprostynil w dawce zgodnej z zalecaną w <i>ChPL Trepulmix®</i> podawany w infuzji podskórnej za pomocą pompy infuzyjnej.</p> <p>Zalecana początkowa szybkość infuzji wynosi 1,25 ng/kg mc./min. Szybkość infuzji należy zwiększać pod nadzorem lekarza w przyrostach do 1,25 ng/kg mc./min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie do 2,5 ng/kg mc./min na tydzień.</p> <p>Włączano zarówno badania dotyczące zastosowania treprostynilu w monoterapii, jak i takie, które dotyczą stosowania analizowanej interwencji w skojarzeniu z riocyguatem.</p>
	KOMPARATOR	<p>Riocyguat w postaci tabletek doustnych w dawce zgodnej z zalecaną w <i>ChPL Adempas®</i>.</p> <p>Zalecana dawka początkowa to 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie.</p> <p>Dawkę należy zwiększać o 0,5 mg trzy razy na dobę co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy na dobę.</p>

	<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wynik testu 6-minutowego chodu; • zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA; • zmiana stanu klinicznego chorego; • zmiana nasilenia duszności i stopnia obciążenia wysiłkiem w skali Borga; • ocena jakości życia; • zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B ; • ocena parametrów hemodynamicznych; • ocena bezpieczeństwa.
	<p>METODYKA</p>	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji²). Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p>

² nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

WYNIKI	BADANIA	<p>W wyniku I etapu przeglądu do analizy włączono do analizy 1 opracowanie wtórne: <i>Chen 2021</i> oraz następujące badania pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie <i>CTREPH</i> (badanie RCT dotyczące porównania TRE w wysokiej dawce względem TRE w niskiej dawce) • Badanie <i>Skoro-Sajer 2007</i> (badanie obserwacyjne, częściowo z grupą kontrolną); • Badanie <i>Lang 2006</i> (badanie obserwacyjne, retrospektywne); • Badanie <i>Sadushi -Kolici 2012</i> (badanie obserwacyjne, prospektywne). <p>Nie zidentyfikowano badań umożliwiających wykonanie porównania bezpośredniego dla TRE względem RIOC, w związku z czym przeprowadzono II etap wyszukiwania, w którym zidentyfikowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie <i>CHEST-1</i> (badanie RCT dotyczące porównania RIOC względem PLC); • Badanie <i>CHEST-2</i> (otwarta kontynuacja badania <i>CHEST-1</i>). <p>Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono dane pochodzące z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>ChPL Trepulmix®</i> oraz uzupełniająco <i>ChPL Remodulin®</i>; • wpis w bazie ADRReports • rekord w bazie WHO UMC. <p>Uzupełniająco w analizie przedstawiono również dane dotyczące oceny terapii skojarzonej względem monoterapii na podstawie publikacji <i>Van Thor 2020, Lajoie 2016, Pan 2018, Fox 2011</i> oraz <i>Studer 2020</i>.</p>
	OPRACOWANIA WTÓRNE	<p>W ramach NMA uwzględniono dane dla TRE i RIOC, jak również leki stosowane standardowo w leczeniu PAH, tj. sildenafil, bozentan, macytentan, ambrisentan, iloprost. Wyniki przedstawione w publikacji <i>Chen 2021</i> wskazują, iż TRE i RIOC są najskuteczniejszymi spośród wszystkich analizowanych leków. Uzyskane wyniki świadczą o porównywalnej skuteczności TRE względem RIOC</p>

SKUTECZNOŚĆ

Porównanie TRE w wysokiej dawce vs TRE w niskiej dawce (badanie CTREPH)

Zmiana dystansu pokonanego w ramach testu 6-minutowego marszu:

- W 24. tyg. leczenia zmiana dystansu wynosiła 45,4 m w grupie TRE (wysoka dawka) oraz 3,8 m w grupie TRE (niska dawka), a różnica między grupami była istotna statystycznie.
- 12. tyg. obserwacji – zmiana wynosiła 32,7 m i 27,3 m odpowiednio w grupie kontrolnej i grupie badanej (różnica NS)

Poprawa klasy czynnościowej wg WHO / NYHA:

- u chorych z grupy TRE (wysoka dawka) odnotowano częściej (u 52,9% chorych) niż w grupie TRE (niska dawka) (18,8% chorych). (różnica IS)

W wyniku przeprowadzonych porównań nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy TRE (wysoka dawka) i TRE (niska dawka) w odniesieniu do częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego, zmiany wyniku w skali Borga oraz zmiany wyniku kwestionariusza Minnesota oceniającego jakość życia chorych z niewydolnością serca. Należy jednak wskazać, że w przypadku ww. punktów końcowych wyniki świadczą o przewadze TRE w wysokiej dawce.

Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B w badaniu CTREPH wynosiła -157,5 pg/ml oraz 330,6 pg/ml odpowiednio w grupie stosującej TRE w wysokiej oraz niskiej dawce. Różnica między grupami była istotna statystycznie i wskazuje na korzyść TRE w wysokiej dawce.

W ramach badania CTREPH oceniano także zmianę parametrów hemodynamicznych. Należy podkreślić, że w przypadku PAPm, CO, CI oraz PVR wykazano istotną statystycznie przewagę TRE stosowanego w wysokiej dawce względem TRE stosowanego w niskiej dawce. Różnicy istotnej statystycznie nie odnotowano jedynie w przypadku zmiany RAPm. Odnotowano wzrost ciśnienia zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, jednak RAPm osiągnęło wyższą wartość w grupie chorych otrzymujących TRE w niskiej dawce, co wskazuje na większą skuteczność TRE stosowanego w wysokiej dawce.

Ocena skuteczności na podstawie badania Skoro-Sajer 2007

- Istotnie statystycznie wyższe wskaźniki przeżycia całkowitego w grupie TRE w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (chorzy nieleczeni);
- Istotna statystycznie poprawa wyniku w teście 6-MWT po 6 miesiącach względem wartości początkowej oraz niemal dwukrotnie wyższy wynik po 12 m-cach względem wyniku uzyskanego po 6 m-cach;
- Istotna statystycznie poprawa klasy czynnościowej WHO/NYHA po 6 miesiącach względem wartości początkowej oraz utrzymywanie się efektu do 12 m-ca;
- Istotna statystycznie redukcja stężenia BNP w osoczu w czasie 12 m-cy względem wartości początkowej;
- poprawa parametrów hemodynamicznych w czasie 19 m-cy względem wartości początkowych.

Należy podkreślić, że korzystne wyniki uzyskano w populacji, w której 56% chorych stanowili uczestnicy w IV klasie czynnościowej. Leczenie TRE istotnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia zgonów u chorych z IV klasą czynnościową wg WHO.

Ocena skuteczności na podstawie badań *Sadushi-Kolici 2012* oraz *Lang 2006*

- W badaniu *Sadushi-Kolici 2012* wskaźniki OS po 1, 5 i 9 latach u chorych z CTEPH wynosiły odpowiednio 79%, 60% i 42%, natomiast w grupie chorych z PAH – 86%, 56% i 38%.
- W przypadku obydwu ww. badań, niezależnie od etiologii nadciśnienia płucnego zaobserwowano wydłużenie czasu przeżycia.
- Wyniki te jednoznacznie wskazują na długotrwałe utrzymanie skuteczności leczenia TRE. Wnioskowanie to jest spójne z informacją przedstawioną w dokumencie EMA 2020.

Porównanie TRE vs RIOC (porównanie pośrednie/zestawienie wyników)

W analizie homogeniczności wykazano znaczące rozbieżności pomiędzy badaniami CTREPH i CHEST, jednak ze względu na ograniczone możliwości porównania TRE względem RIOC zdecydowano o nieodstępowaniu od wykonania porównania pośredniego.

Przedstawiono wyniki porównania pośredniego wraz z omówieniem jego ograniczeń. Ze względu na niską jakość porównania pośredniego przedstawiono również analizę porównawczą efektów zdrowotnych uzyskanych w grupie chorych leczonych wysoką dawką TRE z tymi uzyskanymi przez chorych z grupy leczonej RIOC.

Analizę przeprowadzono dla takich punktów końcowych jak dystans przebyty w teście 6-MWT, zmiana klasy czynnościowej NYHA, zmiana wyniku w skali Borga, ocena jakości życia chorych oraz zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B.

Uzyskane wyniki nie są spójne, dlatego sformułowanie na ich podstawie wiarygodnych wniosków jest utrudnione. Brak spójności wyników został spowodowany znaczącą heterogenicznością pomiędzy badaniami w zakresie populacji, okresów obserwacji i grupami kontrolnymi. Należy wnioskować, iż po uwzględnieniu wskazanych źródeł heterogeniczności, w przypadku możliwości przeprowadzenia porównania bez tych ograniczeń wyniki pomiędzy TRE i RIOC byłyby porównywalne.

Uzupełniająca analiza skuteczności

Nie zidentyfikowano żadnej publikacji o wysokiej wiarygodności dotyczącej porównania leczenia skojarzonego względem monoterapii w populacji chorych na CTEPH, dlatego zdecydowano o poszerzeniu wyszukiwania o doniesienia na temat porównania terapii skojarzonej względem monoterapii w leczeniu chorych na PAH. W wyniku tego wyszukiwania zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne i badanie retrospektywne. Dane uzyskane na podstawie tych doniesień wskazują na istotną statystycznie, wyższą skuteczność terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią. Dodatkowo zidentyfikowano publikację, w której oceniano korzyść kliniczną z dodania TRE do monoterapii

z zastosowaniem syldenafilu, który cechuje się zbliżonym do riocyguaatu mechanizmem działania. Wykazano statystycznie istotną przewagę skojarzonej terapii SIL + TRE względem monoterapii SIL, co oznacza uzyskiwanie istotnej korzyści klinicznej z dodania do schematu leczenia treprostynilu.

BEZPIECZEŃSTWO

TRE (wysoka dawka) vs TRE (niska dawka) – porównanie bezpośrednie (badanie CTREPH)

W czasie 24 miesięcy obserwacji u chorych stosujących TRE w wysokiej i niskiej dawce odnotowano odpowiednio 2 i 1 zgon (wszystkie zgony zostały uznane za niezwiązane z leczeniem).

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie TRE w wysokiej i niskiej dawce (odpowiednio u 17% i 19,2% chorych). Żaden chory stosujący TRE w wysokiej dawce nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji występowały częściej w grupie chorych otrzymujących TRE w wysokiej dawce względem TRE w niskiej dawce (odpowiednio: 19,2% i 17%). Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczono niewydolność prawokomorową serca (odpowiednio 11,3% i 1,9% w grupie TRE w wysokiej i niskiej dawce) oraz niewydolność serca (odpowiednio 3,8% i 1,9% w grupie TRE w wysokiej i niskiej dawce). Co istotne, większość raportowanych zdarzeń niepożądanych określono jako zdarzenia o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u odpowiednio 94,3% oraz 90,4% w grupie TRE wysoka i niska dawka. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu odnotowano niewielki odsetek zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia – wynosił on 1,9% w grupie TRE (wysoka dawka) i 5,8% w grupie TRE (niska dawka).

Miejscowe reakcje niepożądane (w tym ból w miejscu wstrzyknięcia i reakcje w miejscu wstrzyknięcia) występowały z porównywalną częstością wśród chorych leczonych TRE w wysokiej i niskiej dawce. Do najczęściej raportowanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia zaliczono rumień, świąd i obrzęk. Występowały one odpowiednio u następujących odsetków chorych z grupy TRE (wysoka dawka) i TRE (niska dawka): 34% i 38,5% chorych, 11,5% i 7,5% chorych oraz 7,5% i 5,8% chorych. Należy podkreślić, że najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane oceniono jako związane są głównie z drogą podania leku i mechanizmem działania treprostynilu.

Co istotne, przez cały okres trwania badania CTREPH nie odnotowano wystąpienia zdarzeń specjalnego zainteresowania, do których należały m.in. hipotensja oraz zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem.

Do najczęściej występujących ogólnoustrojowych działań niepożądanych zaliczono biegunkę, ból kończyny i ból głowy (ok. 58% i 25% chorych, 17% i 1,9% chorych, ok. 13% i ok. 7% chorych odpowiednio w grupie chorych otrzymujących TRE w wysokiej oraz niskiej dawce).

Ocena bezpieczeństwa TRE – badanie Skoro-Sajer 2007

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi u chorych stosujących TRE były: ból w jamie brzusznej w miejscu infuzji (86%), rumień w miejscu infuzji (76%) oraz krwiak (34%). W związku z powyższym należy podkreślić, że najczęściej występujące AE były związane z drogą podania TRE.

Ocena bezpieczeństwa TRE vs RIOCI

Ze względu na znaczącą rozbieżność pomiędzy badaniami CTREPH i CHEST-1/CHEST-2 w zakresie okresów obserwacji, dla

		<p>których raportowano dane o częstości zdarzeń niepożądanych nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego TRE względem RIOC. Nie było też zasadne opracowanie zestawienia wyników. Zdecydowano o przeprowadzeniu jakościowej analizy porównawczej uwzględniając zdarzenia niepożądane najczęściej odnotowywane w badaniach <i>CTREPH</i> i <i>CHEST-1</i> a dodatkowo porównano profile bezpieczeństwa TRE i RIOC na podstawie <i>ChPL Trepulmix®</i> i <i>ChPL Adempas®</i>. Porównanie jakościowe danych wskazuje, że zasadniczo profile obydwu leków są porównywalne, natomiast warto zwrócić uwagę, że ze względu na inne drogi podania (s.c. vs p.o.) część zdarzeń niepożądanych jest specyficzna dla każdego z leków.</p>
	<p>DŁUGOOKRESOWA OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa TRE w długim okresie obserwacji została przeprowadzona na podstawie wyników badania <i>CTREPH</i> przedstawionych w publikacji <i>EMA 2020</i>.</p> <p>Wykazano, że kontynuacja terapii TRE jest związana z istotną statystycznie poprawą wyniku 6MWT względem wartości początkowej w okresie od 6 do 36 miesięcy.</p> <p>Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem była relatywnie niska a najczęściej odnotowywano zdarzenia takie jak: inne niż ból reakcje w miejscu infuzji (31 zdarzeń, 29,2%), ból w miejscu infuzji (21 zdarzeń, 19,8%), biegunkę (18 zdarzeń, 17,0%).</p>
	<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p>Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania treprostynilu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.</p>
	<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Na podstawie danych pochodzących z <i>ChPL Trepulmix®</i> wykazano, że działaniami niepożądanymi występującymi najczęściej w przypadku chorych leczonych treprostynilem były: gorączka, ból głowy, rozszerzenie naczyń krwionośnych, biegunka, nudności, ból szczęki oraz ból w miejscu infuzji (odczyn w miejscu infuzji, krwawienia lub krwiak).</p> <p>Z kolei na podstawie danych pochodzących z rekordu WHO UMC oraz ADRReports stwierdzono, że u chorych leczonych treprostynilem najczęściej występowały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC są więc spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych.</p>

WNIOSKI

Treprostynil jest lekiem o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa. Porównanie względem riocyguatu pomimo wielu ograniczeń daje podstawy do wnioskowania o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie obydwu interwencji. Treprostynil jest pierwszym lekiem, który uzyskał rejestrację u chorych na CTEPH w IV klasie czynnościowej. [REDACTED]

Stanowi to odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną tej grupy chorych. Wnioski z niniejszej analizy są spójne z wnioskiem sformułowanym przez EMA, w którym wskazano, że treprostynil jest lekiem szczególnie potrzebnym w populacji chorych, u których riocyguat nie może być zastosowany, bądź nie jest tolerowany oraz chorych kwalifikujących się do IV klasy czynnościowej wg NYHA/WHO. [REDACTED]

Warto podkreślić, że zgromadzone dane jednoznacznie wskazują, iż leczenie skojarzone jest znacznie skuteczniejsze niż monoterapią, dlatego zasady leczenia stosowane w PAH znajdują odzwierciedlenie w leczeniu CTEPH oraz zasadne jest sformułowanie uogólnionego wniosku, że dodanie TRE do terapii z zastosowaniem RIOC umożliwia uzyskanie znaczącej korzyści zdrowotnej w porównaniu do zastosowania RIOC w monoterapii.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie treprostynilu w praktyce klinicznej i należy go uznać za wysokoskuteczną metodę dostępną obecnie w terapii chorych na CTEPH, a szczególnie tych chorych, u której do tej pory nie było możliwości zastosowania leczenia zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Trepulmix® (treprostynil, TRE) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH³) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;

³ ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*

- charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami* przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;

- charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Ovid),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa treprostynilu (TRE) przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów

leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁴ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.4.3.2.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 15.9 przedstawiono wzory skal.

⁴ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.4. Etap I przeglądu systematycznego

3.4.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (treprostynil). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it odnoszący się do typu publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i Medline zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla treprostynilu w leczeniu chorych na przewlekłe

zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 15.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 15.1.1.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli; przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>) klasa czynnościowa ■ III lub IV wg WHO ■ <ul style="list-style-type: none"> z nieoperowalnym CTEPH; z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym; w celu poprawy wydolności wysiłkowej <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci
Interwencja	<p>Treprostynil w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Trepulmix® podawany w infuzji podskórnej za pomocą pompy infuzyjnej.</p> <p>Zalecana początkowa szybkość infuzji wynosi 1,25 ng/kg mc./min. Szybkość infuzji należy zwiększać pod nadzorem lekarza w przyrostach do 1,25 ng/kg mc./min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie do 2,5 ng/kg mc./min na tydzień.</p> <p>Komentarz: włączane będą zarówno badania dotyczące zastosowania treprostynilu w monoterapii, jak i takie, które dotyczą stosowania analizowanej interwencji w skojarzeniu z riocyguatem</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory⁶	<p>Riocyguat w postaci tabletek doustnych w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Adempas®.</p> <p>Zalecana dawka początkowa to 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie.</p> <p>Dawkę należy zwiększać o 0,5 mg trzy razy na dobę co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy na dobę,</p>	Niezgodny z założonym
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> wynik testu 6-minutowego chodu; 	Niezgodne z założonymi

⁶ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA; zmiana stanu klinicznego chorego; zmiana nasilenia duszności i stopnia obciążenia wysiłkiem w skali Borga; ocena jakości życia; zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B ; ocena parametrów hemodynamicznych; ocena bezpieczeństwa. 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁷).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

⁷ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Badania włączone – etap I przeglądu

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 412 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 64 publikacje;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 108 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 2 publikacje;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

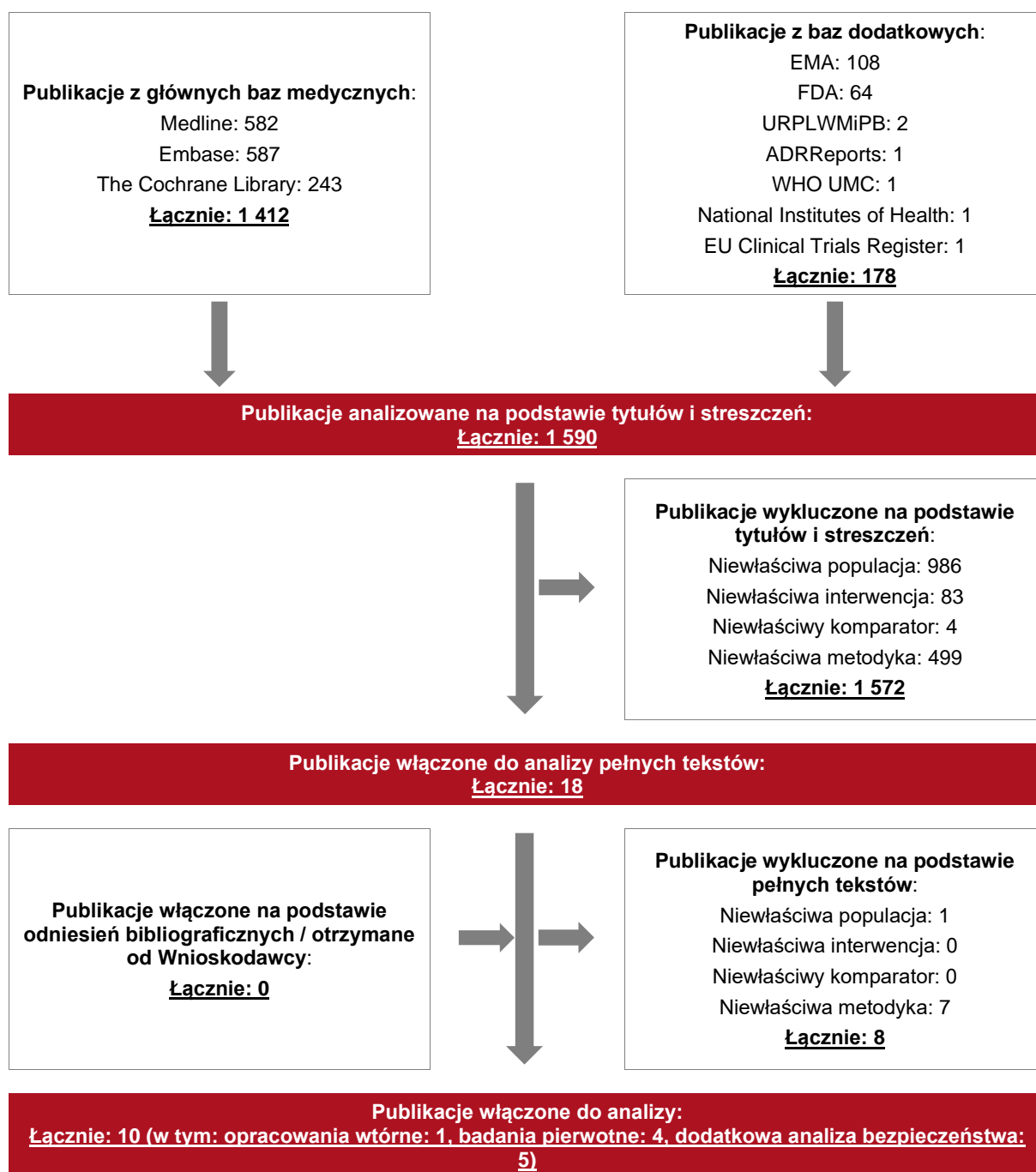
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji, z czego 1 stanowiła opracowanie wtórne, 4 dotyczyło badań pierwotnych a 5 zawierało dane dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa⁸.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁹ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 15.8.1.

⁸ publikacja EMA 2020 została wykorzystana jako źródło długookresowych wyników badania CTREPH oraz jako źródło danych dotyczących oceny stosunku korzyści do ryzyka, jednak nie wykazywano jej w obydwu kategoriach doniesień

⁹ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.4.3.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 opracowanie wtórne (publikacja *Chen 2021*) spełniające kryteria przeglądów systematycznych i spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Przeгляд systematyczny *Chen 2021* oceniono na 5 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook. Został on został zakwalifikowany do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych. Jakość przeglądu systematycznego oceniono na podstawie skali AMSTAR 2. Uzyskał on ocenę w skali AMSTAR 2 świadczącą o bardzo niskiej jakości między innymi ze względu na nieprzedstawienie listy wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia, niepoddanie ocenie ryzyka związanego z błędem systematycznym (ang. *risk of bias*) za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania oraz niepoddanie ocenie błędu publikacji (ang. *publication bias*).

Celem przeglądu *Chen 2021* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w PAH u chorych na CTEPH. Badanie miało również na celu wyróżnienie najbardziej skutecznej i bezpiecznej terapii oraz uszeregowanie pozostałych dostępnych opcji terapeutycznych na podstawie wyników uzyskanych w NMA. W badaniu oceniano 7 leków (macytentan, iloprost, riocyguat, bozentan, ambrisentan, treprostynil, sildenafil). Porównań dokonywano między poszczególnymi terapiami, a także względem placebo.

Wnioski z w/w przeglądu systematycznego oraz jego pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 15.3 i 15.4.

3.4.3.2. Badania pierwotne – treprostynil

W wyniku przeglądu systematycznego dotyczącego wyszukiwania badań klinicznych dla treprostynilu w leczeniu chorych na CTEPH do analizy włączono łącznie 4 badania pierwotne:

- CTREPH (publikacja *Sadushi-Kolici 2019*) wraz z wynikami uzyskanymi w długim okresie obserwacji przedstawionymi w publikacji *EMA 2020*;
- *Skoro-Sajer 2007*;
- *Lang 2006*;
- *Sadushi-Kolici 2012*.

Badanie *CTREPH*, stanowiące podstawę analizy, było badaniem eksperymentalnym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z grupą kontrolną, międzynarodowym, wielośrodkowym, fazy III. Populację stanowili chorzy z rozpoznaniem CTEPH będący przede wszystkim w III i IV klasie czynnościowej wg WHO a dodatkowo, również część uczestników stanowili chorzy będący w II klasie czynnościowej. Chorzy w II klasie czynnościowej NYHA stanowią populację pozarejestrycyjną.

W badaniu *CTREPH* treprostynil w grupie badanej stosowany był w ciągłej infuzji podskórnej w wysokiej dawce ok. 30 ng/kg/minutę. Z kolei w grupie kontrolnej stosowany był treprostynil w niskiej dawce ok. 3 ng/kg/minutę. Klasyczny projekt kontrolowany placebo nie był wykonalny z powodu charakterystycznego zapachu roztworu treprostynilu i przewidywanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia wywołanych przez treprostynil podawany podskórnie. W związku z tym jako komparator zastosowano niską dawkę ok. 3ng/kg/min. Oczekiwano, że tak niska dawka nie będzie miała wpływu na skuteczność (nie wykazano klinicznej poprawy u chorych z PAH stosujących niską dawkę TRE 3 ng/kg/min), w związku z czym została użyta jako ramię kontrolne zamiast placebo w celu uzyskania zaślepienia. Podejście to zostało uznane przez EMA za prawidłowe.

Należy zaznaczyć, że w fazie otwartej, dawkowanie nie było określone w protokole badania. Dawka była dostosowywana według uznania badacza w celu utrzymania stabilnego stanu chorego z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Dawki stosowane w badaniu do ostatniej daty odcięcia danych (31 października 2018 r.) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Dawkowanie TRE w czasie fazy otwartej badania *CTREPH*

Badanie (publikacja)	OBS*	Dawkowanie TRE w czasie fazy otwartej	
		Średnia dawka (min; max) [ng/kg/min]	N
<i>CTREPH</i> (EMA 2020)	6 mies.	26,4 (2,7; 44,4)	41
	12 mies.	30,9 (8,2; 51,7)	36
	18 mies.	32,8 (12,2; 52,6)	32
	24 mies.	33,1 (3,6; 53,8)	30
	30 mies.	35,3 (12,2; 48,7)	23
	36 mies.	39,4 (21,9; 49,8)	19

Badanie (publikacja)	OBS*	Dawkowanie TRE w czasie fazy otwartej	
		Średnia dawka (min; max) [ng/kg/min]	N
	42 mies.	36,9 (15,4; 50,0)	15
	48 mies.	37,7 (21,9; 49,2)	10
	54 mies.	39,7 (32,4; 48,5)	6
	60 mies.	34,7 (32,4; 37,0)	2

Źródło: opracowanie własne na podstawie EMA 2020

*okres obserwacji określa czas stopniowego zwiększania dawki do osiągnięcia dawki skutecznej

Ogółem 47 chorych zostało zakwalifikowanych do udziału w otwartym przedłużeniu badania CTREPH. Łącznie 27 chorych (10 leczonych wysoką dawką i 17 leczonych niską dawką w czasie fazy zaślepionej) wycofało się z fazy obserwacji (do daty odcięcia danych 31 października 2018 r.).

Oprócz badania eksperymentalnego do analizy włączono również badanie Skoro-Sajer 2007 – badanie obserwacyjne, kohortowe, z historyczną grupą kontrolną, w którym grupę badaną stanowili chorzy przyjmujący leczenie treprostynilem w podaniu podskórnym, z kolei grupę kontrolną dane historyczne pochodzące od 31 chorych (rozpoznanie pomiędzy wrześniem 1994 a wrześniem 1999, nieleczonych lekami celowanymi na nadciśnienie płucne)¹⁰.

W celu wykonania możliwie jak najbardziej wyczerpującej oceny TRE w populacji chorych na CTEPH do analizy włączono również 2 badania obserwacyjne, w których uczestniczyli zarówno chorzy na CTEPH, jak również na PAH i nadciśnienie płucne o innych etiologiach oraz w których przedstawiono wyniki w podgrupie chorych na CTEPH:

- badanie Lang 2006 – badanie retrospektywne, w którym wszyscy chorzy otrzymywali treprostynil we wlewie podskórnym, dane przedstawiono dla dwóch podgrup chorych (PAH i CTEPH);
- badanie Sadushi-Kolici 2012 – badanie prospektywne, w którym badana populacja obejmowała dorosłych chorych z przedwłośniczkowym nadciśnieniem płucnym III oraz

¹⁰ Większość wyników przedstawiono wyłącznie jako zmiana wyniku względem wartości początkowych lub wynik uzyskany w zdefiniowanym okresie obserwacji. Jedyne wyniki, jakie przedstawiono dla porównania względem grupy kontrolnej to przeżycie całkowite

IV klasy czynnościowej (w tym chorzy na CTEPH i PAH), którzy otrzymywali leczenie pierwszego wyboru treprostynilem podawanym podskórnie.

W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano wyłącznie rekord dotyczący stosowania TRE s.c. u chorych na CTEPH w postaci badania *CTREPH*. Danych pochodzących z tego rekordu nie wykorzystywano w niniejszej analizie, gdyż jego wyniki zostały opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.

Nie zidentyfikowano badań klinicznych dotyczących stosowania treprostynilu w skojarzeniu z riocyguatem w populacji chorych na CTEPH.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących riocyguat z ocenianą technologią, konieczne było zatem wykonanie kolejnego etapu przeglądu systematycznego w celu wykonania porównania pośredniego.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 15.3.

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
CTREPH	RCT eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5	24 tyg.	Chorzy z rozpoznaniem CTEPH	Grupa badana TRE s.c. w wysokiej dawce: N=53 Grupa kontrolna TRE s.c. w niskiej dawce: N=52	Treprostynil w wysokiej dawce ok. 30 ng/kg/minutę, w ciągłej infuzji podskórnej za pomocą pomp infuzyjnych.	Treprostynil w niskiej dawce ok. 3 ng/kg/minutę, w ciągłej infuzji podskórnej za pomocą pomp infuzyjnych.
						Uwagi: chorzy podczas badania dodatkowo stosowali leki takie jak antykoagulanty, sildenafil, bozentan, riociguat, bozentan w skojarzeniu z sildenafilem oraz macinentan w skojarzeniu z riociguatem. Wszystkie leki przyjmowane przez chorych podczas udziału w badaniu zostały odnotowane na formularzu leków towarzyszących.	
Lang 2006	Retrospektywne, jednoramienne, otwarte; Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego; Podejście do testowania hipotezy: n/d.	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno)	Średnia (SE) okresu obserwacji wynosiła 26,2 mies. (17,2) (zakres: 3; 57 mies.)	Chorzy z rozpoznaniem PAH lub dystalnego CTEPH	Grupa badana TRE: N=122 w tym chorzy na CTEPH: N=23; chorzy na PAH: N=99	TRE podawany w infuzji podskórnej. Dawki od 1,25 ng/kg/min do 4 ng/kg/min. Dawkę zwiększano w warunkach ambulatoryjnych co najmniej raz w tygodniu o 1,25 ng/kg/min do momentu osiągnięcia dawki docelowej wynoszącej co najmniej 20 ng/kg/min po 3 miesiącach.	n/d
						Uwagi: b/d	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Sadushi-Kolici 2012</i>	Obserwacyjne, prospektywne; Klasyfikacja AOTMiT: IVC; Podejście do testowania hipotezy: n/d.	Skala NICE: 5/8	czerwiec 1999 – listopad 2010	Chorzy z zaawansowanym przedwłośniczkowym PH poddani terapii treprostynilem s.c. w pierwszej linii leczenia.	Grupa badana TRE: N=111 w tym Leczeni ≥6 miesięcy: N=85; chorzy na PAH: N=39; chorzy na CTEPH: N=42	TRE s.c. w dawce początkowej 1,25 ng/kg/min. Uwagi: chorzy dodatkowo otrzymywali leczenie obejmujące antykoagulanty, glikozydy nasercowe, diuretyki i podaż tlenu. Dodatkowo 3 chorych otrzymywało sildenafil, a 2 bozentan.	n/d
<i>Skoro-Sajer 2007</i>	Kohortowe, obserwacyjne, jednośrodkowe, prospektywne, z historyczną grupą kontrolną; Klasyfikacja AOTMiT: IIIC; Podejście do testowania hipotezy: n/d.	Dobór próby:***/**; Porównywalność: **/**; Punkt końcowy:***/**	24 (18) miesięcy (zakres: 6; 72 miesięcy)	Chorzy z nieoperacyjnym CTEPH (choroba z dystalną lokalizacją zmian w tętnicach płucnych lub nawracające/uporczywe nadciśnienie płucne po przejściu zabiegu PEA oraz występowanie istotnych przeciwwskazań do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego).	Grupa badana TRE: N=25; Grupa kontrolna: N=31	TRE s.c., dawka początkowa wynosiła 2 ng/kg/min. Po 12 tygodniach dawkę zwiększano do maksymalnej, której profil działań niepożądanych był akceptowalny dla chorego. Po tym czasie co 3 miesiące dostosowywano dawkę do potrzeb chorego, bazując na występujących objawach nadciśnienia płucnego. Uwagi: wszyscy chorzy stosowali stabilną terapię konwencjonalną lub terapia została zoptymalizowana co najmniej jeden miesiąc przed rekrutacją. Terapia konwencjonalna obejmowała doustne środki antykoagulacyjne (przy INR równym 2 lub 3), diuretyki, wspomaganie tlenem i leczenie naporstnicą.	Historyczna grupa kontrolna

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						Terapia nie uległa zmianie w okresie obserwacji i była jedyną stosowaną przez historyczną grupę kontrolną.	

3.4.3.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ChPL Trepulmix® oraz uzupełniająco ChPL Remodulin®;
- wpis w bazie ADRReports [ADR 2021];
- rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2021].

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przedstawiono natomiast na podstawie dokumentu *EMA 2020*.

3.5. Etap II przeglądu systematycznego

Drugi etap przeglądu systematycznego przeprowadzono ze względu na fakt, iż w pierwszym etapie wyszukiwania nie zidentyfikowano badań klinicznych, na podstawie których byłaby możliwa ocena skuteczności i bezpieczeństwa TRE względem RIOC w oparciu o badanie bezpośrednio.

W poniższych rozdziałach przedstawiono opis drugiego etapu przeglądu.

3.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (riocycuat). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż założono, że w przypadku braku badań dotyczących porównania RIOC względem komparatora umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego, będzie możliwe wykorzystanie wysokiej jakości badań do wykonania zestawienia wyników dla wysokiej dawki TRE z badania CTREPH oraz ramienia RIOC z odnalezionych publikacji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it odnoszący się do typu publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i Medline zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 15.1.2.

3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W ramach Analizy problemu decyzyjnego [APD *Trepulmix*®] wskazano, że komparatorem dla TRE jest RIOCI.

Ze względu na fakt, iż nie istnieją badania kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania TRE względem RIOCI, zdecydowano o konieczności przeprowadzenia kolejnego etapu przeszukiwania, którego celem będzie zidentyfikowanie badań dla komparatora w populacji docelowej.

Celem takiego postępowania było dokonanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa treprostynilu względem riocyguatu za pomocą porównania pośredniego lub w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego – zestawienia danych¹¹.

Do analizy klinicznej w tym etapie przeglądu systematycznego włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS przedstawionym poniżej. Ze względu na cel niniejszej części opracowania dążono do włączenia badań w jak najwyższym

¹¹ W strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do metodyki badań. Przyjęto założenie, że w przypadku braku możliwości dokonania porównania pośredniego zostanie wykonane zestawienie wyników uzyskanych w grupie badanej z badania CTREPH z odpowiednio wysokiej jakości danymi z badań włączonych do analizy

stopniu homogenicznych z badaniem CTREPH, włączonym w etapie I niniejszego przeglądu systematycznego.

Tabela 4.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – riocyguat

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli; przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>); klasa czynnościowa II, III WHO: <ul style="list-style-type: none"> z nieoperowalnym CTEPH; z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym; w celu poprawy wydolności wysiłkowej <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. łuszczyca plackowata o łagodnym nasileniu, łuszczyca inna niż plackowata
Interwencje	<p>Riocyguat w postaci tabletek doustnych w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Adempas®.</p> <p>Zalecana dawka początkowa to 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie.</p> <p>Dawkę należy zwiększać o 0,5 mg trzy razy na dobę co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy na dobę.</p>	Niezgodne z założonymi
Komparator	Dowolny	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	Zgodne z tymi ocenianymi w badaniu CTREPH	Niezgodne z założonymi
Metodyka	<p>Badania randomizowane, eksperymentalne z grupą kontrolną.</p> <p>Publikacje pełnotekstowe.</p> <p>Do analizy będą włączane również publikacje stanowiące kontynuacje do włączonych badań randomizowanych.</p>	Opracowania wtórne (przeglądy, opracowania poglądowe), opisy przypadków, badania obserwacyjne, badania jednoramienne, abstrakty konferencyjne
	Włączano wyłącznie badania, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski i angielski

3.5.3. Badania włączone – etap II przeglądu

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 444 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji opisujących 2 badania dla RIOCI.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹² (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 15.8.2.

¹² preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – Etap II przeglądu



3.5.3.1. Badania pierwotne - riocyguat

Zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia do analizy włączono 2 badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu względem placebo stosowanych w populacji chorych na CTEPH:

- badanie *CHEST-1* (publikacje *Ghofrani 2013, D'Armini 2015, Kim 2017*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RIOC oraz PLC;
- badanie *CHEST-2* (publikacje *Simonneau 2014, Simonneau 2016, Halank 2017*), oceniające długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania RIOC (kontynuacja badania *CHEST-1*).

Badanie *CHEST-1* było badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z grupą kontrolną placebo, międzynarodowym, wieloośrodkowym, fazy III, w którym terapii zostali poddani chorzy z rozpoznaniem nieoperacyjnego CTEPH lub uporczywym bądź nawracającym nadciśnieniem płucnym po zabiegu endarterektomii płucnej. Riocyguat stosowany był w postaci doustnych tabletek. Dawka początkowa wynosiła 1 mg RIOC 3x dziennie, następnie była:

- zwiększana (o 0,5 mg 3x dziennie) gdy ciśnienie krwi wynosiło ≥ 95 mmHg;
- utrzymywana na aktualnym poziomie gdy ciśnienie krwi wynosiło od 90 do 94 mmHg;
- zredukowana (o 0,5 mg 3x dziennie) gdy ciśnienie krwi wynosiło < 90 mmHg bez objawowego niedociśnienia.

Wszyscy chorzy, którzy ukończyli 16-to tygodniowe badanie mogli być włączeni do długoterminowego, otwartego badania przedłużonego (*CHEST-2*).

Badanie *CHEST-2* było badaniem jednoramiennym, wieloośrodkowym, międzynarodowym, otwartym. Faza początkowa badania trwała 8 tygodni, po niej nastąpiła faza otwarta trwająca do momentu zmiany leczenia na riocyguat. Warunkiem włączenia było ukończenie badania *CHEST-1* bez trwających ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowanym lekiem. Wyniki przedstawiono w podziale na chorych kontynuujących leczenie RIOC i chorych, u których rozpoczęto terapię RIOC po PLC.

W fazie dopasowania dawki chorzy z grupy PLC badania *CHEST-1* przyjmowali RIOC w dawce od 1,0 mg 3x dziennie, a następnie, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego oraz objawów niedociśnienia, dawkę zwiększano do maksymalnie 2,5 mg RIOC 3x dziennie. Chorzy z grupy RIOC badania *CHEST-1* utrzymywali dawkowanie RIOC zgodne ze stosowanym w badaniu *CHEST-1*. W fazie otwartej badania każdy z chorych otrzymywał dawkę RIOC dopasowaną w uprzedniej, 8-mio tygodniowej fazie badania (maksymalnie 2,5 mg RIOC 3x dziennie). Wysokość dawki uzależniona była od stanu chorego i uwzględniała wartości ciśnienia tętniczego, występowanie zdarzeń niepożądanych i progresji CTEPH. RIOC

przyjmowany był w postaci doustnych tabletek powlekanych w dawkach 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg i 2,5 mg TID.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie dane dla populacji chorych ogółem – nie analizowano danych przedstawionych wyłącznie dla podgrupy chorych biorących udział w badaniu w ośrodkach zlokalizowanych na terenie Niemiec.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 15.3.

Tabela 5.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
CHEST-1	RCT eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Skala Jadad: 5/5	16 tyg.	Chorzy z rozpoznaniem nieoperacyjnego CTEPH lub z uporczywym bądź nawracającym nadciśnieniem płucnym po zabiegu endarterektomii płucnej.	Grupa badana RIO: N=173 Grupa kontrolna PLC: N=88	RIO: w postaci doustnych tabletek powlekanych. W trakcie pierwszego, 8-mio tygodniowego okresu dostosowania dawki, dawkowanie RIO: było modyfikowane indywidualnie dla każdego chorego, w oparciu o wartość ciśnienia krwi oraz objawy niedociśnienia. Dawka początkowa wynosiła 1 mg RIO: 3x dziennie.	PLC w postaci doustnych tabletek powlekanych.
						Uwagi: b/d	
CHEST-2	Jednoramiennie, otwarte, stanowiące przedłużenie badania randomizowanego CHEST-1; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowania hipotezy: n/d.	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno)	Faza początkowa badania trwała 8 tygodni, po niej nastąpiła faza otwarta trwająca do momentu zmiany leczenia na komercyjnie dostępny riocyguat przez wszystkich chorych. Średni czas trwania leczenia wyniósł 83 tygodnie (mediana: 75 tygodni). W momencie końcowego punktu	Chorzy, którzy ukończyli badanie CHEST-1 bez trwających ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowanym lekiem.	Grupa badana RIO: w badaniu CHEST-1: N=155 PLC w badaniu CHEST-1: N=82	Faza dopasowania dawki: dawkowanie RIO: rozpoczęto od 1,0 mg 3x dziennie, a następnie, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego oraz objawów niedociśnienia, dawkę zwiększano do maksymalnie 2,5 mg RIO: 3x dziennie; Faza otwarta badania: każdy z chorych	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			odcięcia danych mediana czasu trwania leczenia wynosiła 116 tygodni (zakres: 2; 232 tygodnie). Data odcięcia danych: marzec 2013			otrzymywał dawkę RIOCI dopasowaną w uprzedniej, 8-mio tygodniowej fazie badania (maksymalnie 2,5 mg RIOCI 3x dziennie).	
						Uwagi: w fazie otwartej badania dozwolone było stosowanie antagonistów receptora endotelinowego oraz prostanoidów w sytuacji gdy badacz uznał je za niezbędne. Niedozwolone było przyjmowanie tlenu azotu, stosowania antagonistów receptora endoteliny, analogów prostacykliny bądź specyficznych i niespecyficznych inhibitorów fosfodiestrazy.	

3.6. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 15.3. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencją ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 6.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu	CTREPH Skoro-Sajer 2007 CHEST-1 CHEST-2	<p>Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu definiowany jest jako odległość, którą chory jest w stanie pokonać w czasie 6 minut. Test 6MWT powinien być wykonywany na nawierzchni o długości co najmniej 33 m i szerokości co najmniej 2-3 m.</p> <p>W badaniu CTREPH zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu w 24 tyg. i w 12 tyg. stanowiła odpowiednio pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy. Do analizy zastosowano analizę kowariancji. W przypadku danych bez rozkładu normalnego (ocena wg testu Shapiro-Wilka), lub danych, dla których założenie jednorodności wariancji było niemożliwe (ocena wg testu Levene'a) przeprowadzono dodatkowe testy nieparametryczne wykorzystując test U Wilcoxon-Manna-Whitneya.</p> <p>W badaniu Skoro-Sajer 2007 oceniano zmianę dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu po 6 i 12 miesiącach terapii. Analizę przeprowadzono za pomocą t-testu dla pojedynczej próby.</p> <p>Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu definiowany jest jako odległość, którą chory jest w stanie pokonać w czasie 6 minut.</p> <p>W badaniu CHEST-1 oceniano zmianę dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu po 16 tyg. terapii. Zmiana dystansu stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Do analizy zastosowano analizę kowariancji, a następnie test normalności rozkładu reszt oraz nieparametryczny test Wilcoxon.</p>	Im dłuższy dystans pokonany podczas testu względem wartości początkowych tym wyższa skuteczność leczenia	<p>Za istotną klinicznie zmianę uznaje się zmianę dystansu o 33 – 50 m lub o 25 – 39 m (w zależności od przyjętej metody obliczeń) [Divers 2017, Przybyłowski 2015].</p> <p>Obniżenie 6MWT <82% wartości należnej lub poniżej dolnej granicy normy (jeśli dostępny jest wzór umożliwiający jej obliczenie) interpretowane jest jako istotne obniżenie dystansu chodu. Przy przeprowadzaniu oceny należy wziąć pod uwagę wartość bezwzględną oraz wynik 6MWT wyrażony w odsetku wartości należnej [Przybyłowski 2015]. Dodatkowo zgodnie z danymi opublikowanymi w przeglądzie systematycznym z 2017 r. obniżenie 6MWT o minimum 15% również wykazuje istotność kliniczną [Divers 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Test 6MWT powinien być wykonywany na nawierzchni o długości 30 m (nie mniej niż 25 m). W badaniu CHEST-2 zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu po 1 roku terapii stanowiła eksploracyjny punkt końcowy. Do analizy zastosowano metodę Kaplana-Meiera i model proporcjonalnego hazardu Coxa.</p>		
<p>Zmiana klasy czynnościowej wg WHO / NYHA</p>	<p>CTREPH Skoro-Sajer 2007 CHEST-1 CHEST-2</p>	<p>Wyróżnia się 4 klasy czynnościowe wg WHO / NYHA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klasa 1. – chorzy z nadciśnieniem płucnym, ale bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie wywołuje uczucia nadmiernej duszności lub zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego; • Klasa 2. – chorzy z nadciśnieniem płucnym i związanym z nim niewielkim ograniczeniem aktywności fizycznej. W stanie spoczynku chory nie doświadcza objawów. Zwykła aktywność fizyczna wywołuje uczucie nadmiernej duszności lub zmęczenia, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy; • Klasa 3. – chorzy z nadciśnieniem płucnym i związanym z nim znacznym ograniczeniem aktywności fizycznej. W stanie spoczynku chory nie doświadcza objawów. Aktywność fizyczna (o mniejszej intensywności niż zwykła) wywołuje uczucie nadmiernej duszności lub zmęczenia, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy; • Klasa 4. – chorzy z nadciśnieniem płucnym, którzy nie są w stanie wykonać jakiegokolwiek wysiłku fizycznego bez doświadczenia objawów. U chorych obserwowane jest wystąpienie objawów niewydolności prawokomorowej. Duszność i/lub zmęczenie może występować także w stanie spoczynku. 	<p>Niższa klasa czynnościowa wskazuje na wyższą skuteczność leczenia</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi badań klinicznych w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym płucnym (PAH), długookresowa zmiana klasy czynnościowej WHO / NYHA jest punktem końcowym istotnym klinicznie. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO / NYHA może stanowić drugorzędowy punkt końcowy [EMA 2009].</p> <p>Zmiana klasy czynnościowej WHO / NYHA w populacji chorych z CTEPH jest punktem istotnym klinicznie [Divers 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Dyskomfort jest nasilany przez każdą aktywność fizyczną.</p> <p>Zmiana klasy czynnościowej wg WHO / NYHA w 24. tyg. leczenia stanowiła w badaniu <i>CTREPH</i> drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Zmianę klasy czynnościowej wg WHO / NYHA w badaniu <i>Skoro-Sajer 2007</i> oceniano po 6 i 12 miesiącach leczenia. Ocenę klasy czynnościowej przeprowadzano co 3 miesiące.</p> <p>W badaniu <i>CHEST-1</i> zmiana klasy czynnościowej stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Definicja zgodna z definicją w badaniu <i>CTREPH</i>. Analizę przeprowadzano za pomocą ważonej metody Mantela-<i>Haenszela</i> i wykorzystując test Wilcoxon.</p> <p>W badaniu <i>CHEST-2</i> zmiana klasy czynnościowej stanowiła eksploracyjny punkt końcowy. Definicja zgodna z definicją w badaniu <i>CTREPH</i>. Do analizy zastosowano metodę Kaplana-Meiera i model proporcjonalnego hazardu Coxa.</p>		
Stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) / peptydu natriuretycznego typu B (BNP)	<p><i>CTREPH</i></p> <p><i>Skoro-Sajer 2007</i></p> <p><i>CHEST-1</i></p> <p><i>CHEST-2</i></p>	<p>W badaniu <i>CTREPH</i> oceniano zmianę stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) w 24 tyg. badania w porównaniu z wartością początkową (drugorzędowy punkt końcowy).</p> <p>W badaniu <i>Skoro-Sajer 2007</i> oceniano zmianę stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP) w osoczu po 6 i 12 miesiącach terapii. W celu ilościowego oznaczenia stężenia BNP co 3 miesiące wykonywano immunotest fluorescencyjny (Triage BNP Test, Biosite Diagnostics, Inc., USA).</p> <p>Stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B jest jednym z markerów przeciążenia i uszkodzenia mięśnia prawej komory [Fijałkowska 2012]. Przedział referencyjny dla BNP wynosi 0,5-30 pg/ml (0,15-8,7 pmol/l) natomiast dla NT-proBNP wynosi 68-112 pg/ml (8,2-13,3 pmol/l).</p>	Zmniejszenie wyniku świadczy o wyższej skuteczności leczenia.	<p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi badań klinicznych w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym płucnym (PAH), markery takie jak stężenie peptydu natriuretycznego mogą odgrywać bezpośrednią rolę w patogenezie PAH lub mogą być związane z nasileniem choroby. Jego wartość może dostarczyć dodatkowych danych dot. skuteczności interwencji [EMA 2009].</p> <p>W związku z tym należy uznać, że zmiana stężenia NT-proBNP / BNP w populacji chorych z CTEPH jest punktem istotnym klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Większe stężenia stwierdza się u osób w podeszłym wieku i u kobiet, a mniejsze u osób otyłych [Szczeklik 2020].</p> <p>Zmiana stężenia NT-proBNP stanowiła w badaniu CHEST-1 drugorzędowy punkt końcowy. Do analizy zastosowano analizę kowariancji, a następnie test normalności rozkładu reszt oraz nieparametryczny test Wilcoxon.</p> <p>Zmiana stężenia NT-proBNP stanowiła w badaniu CHEST-2 eksploracyjny punkt końcowy. Do analizy zastosowano metodę Kaplana-Meyera i model proporcjonalnego hazardu Coxa.</p>		
Zmiana wyniku w skali Borga	CTREPH CHEST-1 CHEST-2	<p>Skala Borga ocenia stopień nasilenia duszności podczas wykonywania testu 6MWT. Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 pkt do 10 pkt, gdzie 0 oznacza brak duszności, a 10 maksymalną duszność.</p> <p>Zmiana wyniku w skali Borga w 24. tyg. leczenia stanowiła w badaniu CTREPH drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Pomiar w skali Borga przeprowadza się razem z testem 6MWT (przed rozpoczęciem 6MWT). Definicja zgodna z definicją z badania CTREPH. Zmiana wyniku w skali Borga stanowiła w badaniu CHEST-1 drugorzędowy punkt końcowy. Analizę przeprowadzano za pomocą testu Wilcoxon.</p> <p>Pomiar w skali Borga przeprowadza się razem z testem 6MWT (przed rozpoczęciem 6MWT). Zmiana wyniku w skali Borga stanowiła w badaniu CHEST-2 eksploracyjny punkt końcowy.</p>	Niższy wynik w skali Borga oznacza większą skuteczność leczenia	<p>Zgodnie z danymi odnoszącymi się do populacji PAH minimalna istotna różnica w skali duszności Borga w nadciśnieniu płucnym wynosi około 0,9 pkt [Khair 2016].</p> <p>Wynik w skali Borga stanowi punkt końcowy zwalidowany do oceny CTEPH [Mahai 2016].</p> <p>W związku z tym należy uznać, że zmiana wyniku w skali Borga w populacji chorych z CTEPH jest punktem istotnym klinicznie.</p>
Jakość życia – oceniana podstawie kwestionariusza Minnesota (MLHFQ)	CTREPH CHEST-1 CHEST-2	<p>Kwestionariusz Minnesota jest kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia chorych z niewydolnością serca. Składa się z 21 podpunktów, na które udzielić można odpowiedzi, stosując 5-stopniową skalę, gdzie 0 oznacza „nie”, natomiast 5 oznacza „bardzo dużo”.</p>	Niższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	<p>Wynik kwestionariusza MLHFQ wynoszący ≥ 40 pkt oznacza znacząco gorsze rokowanie (oraz wyższy wskaźnik śmiertelności) w porównaniu z wynikiem wynoszącym < 40 pkt [Cenedese 2006].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Ocena jakości życia stanowiła w badaniu <i>CTREPH</i> drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W badaniu <i>CHEST-1</i> w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza LPH (ang. <i>Living with Pulmonary Hypertension</i> – swoisty kwestionariusz dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym), stanowiącego adaptację kwestionariusza MLHFQ. Wyższy wynik kwestionariusza LPH wskazuje na niższą jakość życia (uzyskać można punkty w zakresie 0 – 105).</p> <p>W badaniu <i>CHEST-2</i> w ramach eksploracyjnych punktów końcowych oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza LPH oraz EQ-5D (ang. <i>Euro-QoL-5D</i> – kwestionariusz służący do oceny ogólnej jakości życia chorego). W ramach kwestionariusza LPH składającego się z 21 podpunktów, w którym każdy oceniany jest w zakresie 0-5 pkt, wyższy wynik kwestionariusza LPH wskazuje na niższą jakość życia.</p>		<p>Wykazano umiarkowaną silną korelację między wynikiem kwestionariusza MLHFQ a wynikiem w skali Borga oraz umiarkowaną między kwestionariuszem MLHFQ a zmianą klasy czynnościowej wg NYHA i wartością wskaźnika sercowego (CI) [Cenedese 2006].</p> <p>W związku z powyższym należy uznać, że ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza Minnesota w populacji chorych z CTEPH jest punktem istotnym klinicznie.</p>
Pogorszenie stanu klinicznego	<i>CTREPH</i> <i>CHEST-2</i>	<p>Pogorszenie stanu klinicznego zdefiniowano jako zmniejszenie dystansu pokonanego podczas 6-minutowego marszu o ponad 20% w stosunku do wartości wyjściowej (związane z CTEPH), pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO lub NYHA, przebycie hospitalizacji (zastosowanie specjalistycznego leczenia) lub wystąpienie zgonu.</p> <p>Pogorszenie stanu klinicznego w 24. tyg. leczenia stanowiło w badaniu <i>CTREPH</i> drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W badaniu <i>CHEST-2</i> oceniano pogorszenie stanu klinicznego (średni czas trwania leczenia to 83 tyg.). Definicja pogorszenia stanu klinicznego inna niż w badaniu <i>CTREPH</i>: pierwsze wystąpienie któregokolwiek z poniższych zdarzeń: zgon, przeszczep serca lub płuc, terapia ratunkowa przy użyciu PEA lub pobyt w szpitalu z powodu</p>	Wystąpienie danego punktu końcowego u mniejszego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.	<p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi badań klinicznych w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym płucnym (PAH) każdy parametr składający się na pogorszenie stanu klinicznego powinien być istotny klinicznie, odpowiednio zdefiniowany, dobrze zwalidowany oraz oceniony centralnie [EMA 2009].</p> <p>Dodatkowo, czas do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego jest punktem końcowym klinicznie istotnym w populacji CTEPH. Może stanowić bezpośredni czynnik predykcyjny wystąpienia zdarzeń</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		pogorszenia nadciśnienia płucnego, rozpoczęcie nowej terapii ukierunkowanej na nadciśnienie płucne, utrzymujący się spadek o więcej niż 15% względem wartości wyjściowej dystansu przebytego w ramach testu 6MWTi trwałe pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO.		niepożądanych (ang. <i>subsequent major events</i>) [Divers 2017]. W związku z powyższym należy uznać, że pogorszenie stanu klinicznego w przypadku chorych z CTEPH jest punktem istotnym klinicznie.
Wskaźnik przeżycia (ang. <i>survival rate</i>)	Lang 2006	Definicja przeżywalności w badaniach klinicznych zazwyczaj określa ją jako odsetek chorych, którzy pozostają przy życiu w trakcie trwania badania [Władysiuk 2014] W badaniu Lang 2006 wskaźniki przeżycia (po 1 roku, 3 latach i 4 latach) zostały obliczone przy użyciu metody Kaplana-Meiera.	Im wyższy wskaźnik przeżycia tym wyższa skuteczność leczenia.	Wykazano, że przeżywalność i długoterminowe wyniki skuteczności są silnie skorelowane z wartościami parametrów hemodynamicznych (tj. RAP, PAPm, PVR) i dystansem przebytym w teście 6MWT na początku badania w populacji chorych z nieoperacyjnym CTEPH [Saouti 2008]. Przeżycie całkowite jest punktem końcowym o wysokiej istotności, zarówno z punktu widzenia chorego, jak i z perspektywy klinicysty [Władysiuk 2014]. Zgodnie z danymi z międzynarodowego rejestru obejmującymi 27 europejskich ośrodków, w przypadku chorych z CTEPH, którzy nie przeżyli operacji, prawdopodobieństwo przeżycia 3 lat wynosi 70%, natomiast w przypadku chorych z CTEPH, którzy przeżyli zabieg chirurgiczny prawdopodobieństwo to wynosi 89%, przy czym ok. 40% chorych z CTEPH uznawanych jest za nieoperacyjnych [Taniguchi 2019]. Dodatkowo, jak wskazano w dokumencie EMA, celem leczenia
Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>)	Sadushi-Kolici 2012 Skoro-Sajer 2007 CHEST-2	Definicja przeżycia całkowitego w badaniach klinicznych zazwyczaj określa ją jako czas, który upłynął od randomizacji do wystąpienia zgonu [Władysiuk 2014]. W publikacji Sadushi-Kolici 2012 OS obliczono dla wszystkich chorych, którzy otrzymywali TRE s.c. w ramach badania. W badaniach Sadushi-Kolici 2012 oraz Skoro-Sajer 2007 analizę OS prowadzono odpowiednio po 1 roku, 5 latach i 9 latach oraz po 1 roku, 2 latach, 3 latach i 5 latach. OS zostało obliczone przy użyciu metody Kaplana-Meiera, natomiast do porównania	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego oraz im mniejsza częstość występowania zgonów, tym skuteczniejsze leczenie.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>czasów przeżycia między grupami zastosowano test <i>log-rank</i>.</p> <p>Dodatkowo w badaniu <i>Skoro-Sajer 2007</i> oceniano związek treprostynilu i innych zmiennych z ogólną śmiertelnością.</p> <p>OS stanowił eksploracyjny punkt końcowy w badaniu <i>CHEST-2</i>. OS oszacowano metodą Kaplana-Meiera. OS oceniano w 1 i 2 roku leczenia.</p>		<p>PAH powinno być m.in. wydłużenie czasu przeżycia [EMA 2009].</p> <p>W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie w populacji chorych z CTEPH.</p>
Ciśnienie w prawym przedsionku (RAPm, ang. <i>mean right atrial pressure</i>)	<p><i>CTREPH Skoro-Sajer 2007</i></p> <p><i>CHEST-1</i></p>	<p>Ciśnienie w prawym przedsionku jest parametrem hemodynamicznym wykorzystywanym w diagnostyce nadciśnienia płucnego. Wartości RAP wynoszące 15 mm Hg (zakres 10–20 mm Hg) uznawane są za wysokie, a ok. 3 mm Hg (zakres 0–5 mm Hg) za niskie. Wyższe wartości są specyficzne np. w przypadku niewydolności prawokomorowej serca [ESC/ERS 2015, Grabicki 2012].</p> <p>W badaniu <i>CTREPH</i> oceniano zmianę ciśnienia w prawym przedsionku w 24 tyg. badania w porównaniu z wartością początkową (eksploracyjny punkt końcowy).</p> <p>W badaniu <i>Skoro-Sajer 2007</i> oceniano zmianę ciśnienia w prawym przedsionku w 19 miesiącu obserwacji ($\pm 6,3$ miesiąca) względem wartości początkowych.</p> <p>W badaniu <i>CHEST-1</i> oceniano zmianę ciśnienia w prawym przedsionku w 16 tyg. badania w porównaniu z wartością początkową.</p>	Zmniejszenie ciśnienia w prawym przedsionku świadczy o wyższej skuteczności leczenia.	<p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi badań klinicznych w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym płucnym (PAH), wśród drugorzędowych punktów końcowych wskazuje się ocenę parametrów hemodynamicznych [EMA 2009].</p> <p>W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie w populacji chorych z CTEPH.</p>
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (PAPm, ang. <i>mean pulmonary artery pressure</i>)	<p><i>CTREPH Skoro-Sajer 2007</i></p> <p><i>CHEST-1</i></p>	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynoszące >25 mm Hg stanowi jedno z kryteriów rozpoznania CTEPH [Jenkins 2017]. Prawidłowa wartość PAPm wynosi 8-20 mm Hg (PAPm w spoczynku wynosi 14 ± 3 mm Hg)[ESC/ERS 2015, Szczeklik 2020].	Zmniejszenie ciśnienia w tętnicy płucnej świadczy o wyższej skuteczności leczenia.	PAPm stanowi ważny parametr hemodynamiczny, na podstawie którego określone są prognozy dotyczące przeżycia chorych z CTEPH – w przypadku nieleczzonego

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W badaniu <i>CTREPH</i> oceniano zmianę PAPm w 24 tyg. badania w porównaniu z wartością początkową (eksploracyjny punkt końcowy).</p> <p>W badaniu <i>Skoro-Sajer 2007</i> oceniano zmianę PAPm w 19 miesiącu obserwacji ($\pm 6,3$ miesiąca) względem wartości początkowych.</p> <p>W badaniu <i>CHEST-1</i> oceniano zmianę ciśnienia w tętnicy płucnej w 16 tyg. badania w porównaniu z wartością początkową.</p>		<p>CTEPH, wartość PAPm wynosząca >40 mm Hg i >50 mm Hg przekłada się na odpowiednio 30% i 10% prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat [Sandqvist 2021].</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi badań klinicznych w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym płucnym (PAH), wśród drugorzędowych punktów końcowych wskazuje się ocenę parametrów hemodynamicznych [EMA 2009].</p> <p>W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie w populacji chorych z CTEPH.</p>
Skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (PAPs, ang. <i>systolic pulmonary artery pressure</i>)	<i>Skoro-Sajer 2007</i>	<p>Prawidłowa wartość ciśnienia skurczowego wynosi 15-30 mm Hg [Szczeklik 2020]</p> <p>W badaniu <i>Skoro-Sajer 2007</i> oceniano zmianę PAPs w 19 miesiącu obserwacji ($\pm 6,3$ miesiąca) względem wartości początkowych.</p>		
Rozkurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (PAPd, ang. <i>diastolic pulmonary artery pressure</i>)	<i>Skoro-Sajer 2007</i>	<p>Prawidłowa wartość rozkurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej wynosi i 3-12 mm Hg [Szczeklik 2020].</p> <p>W badaniu <i>Skoro-Sajer 2007</i> oceniano zmianę PAPd w 19 miesiącu obserwacji ($\pm 6,3$ miesiąca) względem wartości początkowych.</p>		
Pojemność minutowa serca (CO, ang. <i>cardiac output</i>)	<i>CTREPH</i> <i>Skoro-Sajer 2007</i> <i>CHEST-1</i>	<p>Pojemność minutowa serca definiowana jest jako iloczyn objętości wyrzutowej serca (SV, ang. <i>stroke volume</i>) i tętna (HR, ang. <i>heart rate</i>) [Patel 2020].</p> <p>Pojemność minutowa serca różni się w zależności od masy ciała i poziomu aktywności fizycznej.</p> <p>Prawidłowe wartości CO w spoczynku wynoszą od 4,0 do 8,0 l/min, przy czym średnia wynosi 5 l/min [Patel 2020, Szczeklik 2020].</p> <p>W badaniu <i>CTREPH</i> oceniano zmianę pojemności minutowej serca w 24 tyg. badania w porównaniu z wartością początkową (eksploracyjny punkt końcowy).</p>	Zwiększenie pojemności minutowej serca świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	<p>Pojemność minutowa serca jest parametrem istotnym klinicznie, ponieważ stanowi obiektywną miarę czynności serca uwzględniającą budowę ciała chorego, co bezpośrednio wpływa na rodzaj stosowanego leczenia. CO stanowi wiarygodny parametr oceny wydolności serca, gdy analizowany jest wraz z wartością wskaźnika sercowego [Patel 2020].</p> <p>Dodatkowo, w przypadku nadciśnienia płucnego (PH) CO jest</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W badaniu <i>Skoro-Sajer 2007</i> oceniano zmianę pojemności minutowej serca w 19 miesiącu obserwacji ($\pm 6,3$ miesiąca) względem wartości początkowych.</p> <p>W badaniu <i>CHEST-1</i> oceniano zmianę pojemności minutowej serca w 16 tyg. badania w porównaniu z wartością początkową.</p>		<p>jednym z najważniejszych czynników prognostycznych oraz jest bezpośrednio związana ze stopniem nasilenia choroby [Schwaiblmair 2012].</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi badań klinicznych w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym płucnym (PAH), wśród drugorzędowych punktów końcowych wskazuje się ocenę parametrów hemodynamicznych [EMA 2009].</p> <p>W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie w populacji chorych z CTEPH.</p>
<p>Wartość wskaźnika sercowego (CI, ang. <i>cardiac index</i>)</p>	<p><i>CTREPH Skoro-Sajer 2007</i></p>	<p>Wskaźnik sercowy definiowany jest jako iloraz pojemności minutowej serca i powierzchni ciała [Patel 2020].</p> <p>Prawidłowe wartości CI w przypadku dorosłych osób wynoszą 2,5 - 4,2 l/min/m² lub w zależności od źródła 2,5 - 4,0 l/min/m² [Patel 2020, Szczeklik 2020]. Wartość CI poniżej 2,0 l/min/m² może wskazywać na obecność wstrząsu kardiogennego [Patel 2020].</p> <p>W badaniu <i>CTREPH</i> oceniano zmianę wartości wskaźnika sercowego w 24 tyg. badania w porównaniu z wartością początkową (eksploracyjny punkt końcowy).</p> <p>W badaniu <i>Skoro-Sajer 2007</i> oceniano zmianę wartości wskaźnika sercowego w 19 miesiącu obserwacji ($\pm 6,3$ miesiąca) względem wartości początkowych.</p>	<p>Zwiększenie wartości wskaźnika sercowego świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.</p>	<p>Wartość wskaźnika sercowego stanowi jeden z najbardziej uznanych wskaźników czynności prawej komory i wskaźników rokowania w przypadku chorych z PAH [ESC/ERS 2015].</p> <p>Wykazano, że w populacji chorych z CTEPH niska wartość CI jest ujemnie skorelowane z długoterminowymi wskaźnikami przeżycia w analizach wieloczynnikowych [Jenkins 2017].</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi badań klinicznych w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym płucnym (PAH), wśród drugorzędowych punktów końcowych wskazuje się ocenę parametrów hemodynamicznych [EMA 2009].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie w populacji chorych z CTEPH.
Wartość oporu naczyniowego płucnego (PVR, ang. <i>pulmonary vascular resistance</i>)	CTREPH Skoro-Sajer 2007 CHEST-1	<p>Prawidłowa wartość PVR wynosi <2,5 jednostek Wooda (<200 dyn × s × cm⁻⁵)¹³ [Szczeklik 2020]. Podwyższony naczyniowy opór płucny oznacza wartość >3 jednostek Wooda (<240 dyn × s × cm⁻⁵) [Kuś 2016]. Wartość PVR wynosząca >3 jednostek Wooda jest wartością specyficzną dla 4. grupy nadciśnienia płucnego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia, do której zalicza się CTEPH [Danicic 2019, Simonneau 2019].</p> <p>W badaniu CTREPH oceniano zmianę wartości oporu naczyniowego płucnego w 24 tyg. badania w porównaniu z wartością początkową (eksploracyjny punkt końcowy).</p> <p>W badaniu Skoro-Sajer oceniano zmianę wartości oporu naczyniowego płucnego w 19 miesiącu obserwacji (± 6,3 miesiąca) względem wartości początkowych.</p> <p>W badaniu CHEST-1 oceniano zmianę wartości oporu naczyniowego płucnego w 16 tyg. badania w porównaniu z wartością początkową (drugorzędowy punkt końcowy).</p>	Zmniejszenie wartości oporu naczyniowego płucnego świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia (mniejszym zaawansowaniu choroby).	<p>Wykazano, że w populacji chorych z CTEPH podwyższona wartość PVR jest ujemnie skorelowana z długoterminowymi wskaźnikami przeżycia w analizach wieloczynnikowych [Jenkins 2017]. Dodatkowo, podwyższona wartość PVR prowadzi do rozwoju niewydolności prawej komory serca i śmierci [Kuś 2016, Sandqvist 2021].</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi badań klinicznych w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym płucnym (PAH), wśród drugorzędowych punktów końcowych wskazuje się ocenę parametrów hemodynamicznych [EMA 2009].</p> <p>W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie w populacji chorych z CTEPH.</p>
Wartość wysycenia tlenem krwi żyłnej mieszanej (SvO ₂ , ang. <i>mixed venous saturation</i>)	Skoro-Sajer 2007	<p>W warunkach prawidłowych wysycenie lennem krwi wynosi 80% w żyłę głównej dolnej, 70% w żyłę główną górną, 75% w prawym przedsionku, w komorze i w pniu płucnym oraz 95% w lewych jamach serca. Prawidłowa wartość wysycenia tlenem krwi żyłnej (SvO₂) wynosi 70-75%. Niedotlenienie tkanek stwierdza się gdy wartość SvO₂ wynosi <70% [Szczeklik 2020].</p>	Zwiększenie wartości wysycenia tlenem krwi żyłnej świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia (mniejszym zaawansowaniu choroby).	Wartość wysycenia tlenem krwi żyłnej mieszanej jest ważną miarą oceniającą pojemność minutową serca w stosunku do zużycia tlenu przez organizm. Wskazuje się, że SvO ₂ stanowi istotny parametr w praktyce klinicznej [Ononue 2020].

¹³ 1 jednostka Wooda = 80 dyn×s×cm⁻⁵ [Kwan 2019]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Spadek SvO₂ wskazuje, że układ sercowo-oddechowy nie dostarcza wystarczającej ilości tlenu zgodnie z zapotrzebowaniem organizmu, a w przypadku chorych z chorobami serca wskazuje na zmniejszoną pojemność minutową serca i dostarczanie niewystarczającej ilości tlenu zgodnie z zapotrzebowaniem organizmu lub zgodnie ze zużyciem tlenu przez organizm [Ononue 2020].</p> <p>W badaniu <i>Skoro-Sajer 2007</i> oceniano zmianę wartości wysycenia tlenem krwi żyłnej mieszanej w 19 miesiącu obserwacji (\pm 6,3 miesiąca) względem wartości początkowych.</p>		<p>Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi badań klinicznych w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym płucnym (PAH), wśród drugorzędowych punktów końcowych wskazuje się ocenę parametrów hemodynamicznych [EMA 2009].</p> <p>W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie w populacji chorych z CTEPH.</p>
Wartość ciśnienia końcoworozkurczowego w prawej komorze (RVEDP, ang, <i>right ventricular end diastolic pressure</i>)	<i>Skoro-Sajer 2007</i>	<p>Prawidłowa wartość ciśnienia końcoworozkurczowego w prawej komorze wynosi 2-12 mm Hg [Szczeklik 2020].</p> <p>W badaniu <i>Skoro-Sajer 2007</i> oceniano zmianę wartości ciśnienia końcoworozkurczowego w prawej komorze w 19 miesiącu obserwacji (\pm 6,3 miesiąca) względem wartości początkowych.</p>	Zmniejszenie wartości ciśnienia końcoworozkurczowego w prawej komorze świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia (mniejszym zaawansowaniu choroby).	<p>Nie odnaleziono informacji jaką wartość zmiany należy uznać za istotną klinicznie.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi badań klinicznych w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym płucnym (PAH), wśród drugorzędowych punktów końcowych wskazuje się ocenę parametrów hemodynamicznych [EMA 2009].</p> <p>W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie w populacji chorych z CTEPH.</p>
Wartość tętna	<i>Skoro-Sajer 2007</i> <i>CHEST-1</i>	<p>Prawidłowa wartość tętna mieści się w przedziale od 60 do 100 uderzeń serca na minutę. U młodzieży wynosi ok. 85 uderzeń na minutę, u dorosłych ok. 70 uderzeń na minutę, a u osób w podeszłym wieku ok. 60 uderzeń na minutę [Szczeklik 2020].</p> <p>W badaniu <i>Skoro-Sajer 2007</i> oceniano zmianę wartości tętna w 19 miesiącu obserwacji (\pm 6,3 miesiąca) względem wartości początkowych.</p>	Zmniejszenie wartości tętna świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia (mniejszym zaawansowaniu choroby).	<p>Tętno wynoszące <100 uderzeń na minutę jest jednym z zmiennych klinicznych istotnie korelujących z niewystępowaniem nadciśnienia płucnego [ESC 2019].</p> <p>Dodatkowo zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi badań klinicznych w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym płucnym (PAH), wśród drugorzędowych punktów</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W badaniu <i>CHEST-1</i> oceniano zmianę wartości tętna w 16 tyg. badania w porównaniu z wartością początkową.		końcowych wskazuje się ocenę parametrów hemodynamicznych [EMA 2009]. W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie w populacji chorych z CTEPH.
Wartość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego	Skoro-Sajer 2007	Za prawidłową wartość ciśnienia skurczowego (SBP, ang. <i>systolic blood pressure</i>) i rozkurczowego (DBP, ang. <i>diastolic blood pressure</i>) przyjmuje się wynik odpowiednio <135 mm Hg oraz <85 mm Hg. Wartości SBP/DBP definiujące nadciśnienie tętnicze wynoszą w przypadku pomiaru w gabinecie ≥ 140 i/lub ≥ 90 mmHg, a w przypadku pomiaru w domu ≥ 135 i/lub ≥ 85 mmHg [Szczeklik 2020]. W badaniu <i>Skoro-Sajer</i> oceniano zmianę wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w 19 miesiącu obserwacji ($\pm 6,3$ miesiąca) względem wartości początkowych.	Zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia (mniejszym zaawansowaniu choroby).	Nie odnaleziono informacji jaką wartość zmiany należy uznać za istotną klinicznie. Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi badań klinicznych w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym płucnym (PAH), wśród drugorzędowych punktów końcowych wskazuje się ocenę parametrów hemodynamicznych [EMA 2009]. W związku z powyższym punkt ten należy uznać za istotny klinicznie w populacji chorych z CTEPH.
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	CTREPH Skoro-Sajer 2007	Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; 	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. 		

3.7. Ocena homogeniczności

W wyniku przeprowadzonych przeglądów systematycznych zidentyfikowano badanie RCT *CTREPH*, w którym chorzy byli leczeni treprostynilem oraz badanie RCT *CHEST-1*, wraz z jego kontynuacją – badaniem *CHEST-2*, które dotyczyły terapii riocyguatem. Są to badania, które potencjalnie mogą stanowić podstawę do wykonania porównania pośredniego TRE względem RIOC. W celu stwierdzenia zasadności takiego postępowania przeprowadzono ocenę homogeniczności.

Szczegółowy opis metodyki badań oraz populacji przedstawiono poniżej.

Metodyka

Badania *CTREPH* i *CHEST-1* to badania eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną, międzynarodowe, wielośrodkowe, fazy III. Natomiast *CHEST-2* to badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, międzynarodowe, wielośrodkowe, stanowiące przedłużenie badania *CHEST-1*. Badania *CTREPH* i *CHEST-1* zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, ich wiarygodność oceniono natomiast za pomocą skali Jadad na 5 punktów z 5 możliwych do uzyskania. Badanie *CHEST-2* zaklasyfikowane do kategorii IID, a jego wiarygodność oceniono w skali NICE na 7 punktów z 8 możliwych.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniach *CTREPH* i *CHEST-1* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad grupą kontrolną (ang. *superiority*). W badaniu *CHEST-1* grupę kontrolną stanowili chorzy otrzymujący PLC, a grupę badaną chorzy otrzymujący riocyguat w postaci doustnych tabletek powlekanych. W badaniu *CHEST-2* chorzy obydwu grup z badania *CHEST-1* stosowali RIOC p.o. (u chorych z ramienia PLC przeprowadzono dostosowanie dawki, a u chorych z ramienia RIOC kontynuowano podawanie dawki ustalonej w *CHEST-1*). Z kolei w badaniu *CTREPH* chorych przydzielono do jednej z dwóch grup stosujących TRE s.c. w dawce docelowej ok. 30 ng/kg/min (wysoka dawka) lub TRE s.c. w dawce docelowej ok. 3 ng/kg/min (niska dawka). Klasyczny projekt kontrolowany placebo nie był wykonalny z powodu charakterystycznego zapachu roztworu treprostynilu i przewidywanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia wywołanych przez treprostynil podawany podskórnie. W związku z tym jako komparator zastosowano niską dawkę ok. 3ng/kg/min. Oczekiwano, że tak niska dawka nie będzie miała wpływu na skuteczność (nie wykazano klinicznej poprawy u chorych z PAH stosujących niską dawkę TRE 3 ng/kg/min), w związku z czym została użyta jako ramię kontrolne zamiast placebo w celu uzyskania zaślepienia.

Podejście to zostało przez EMA uznane za prawidłowe. Ze względu na fakt, iż oczekiwany efekt terapeutyczny uzyskany w wyniku zastosowania tak niskiej dawki TRE jest zbliżony do placebo, uznano za zasadne potraktowanie grup kontrolnych z badań *CTREPH* i *CHEST-1* jako względnie porównywalnych.

Badania różniły się między sobą okresem obserwacji. W badaniu *CTREPH* okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Z kolei w badaniu *CHEST-1* obejmował 16-tygodniowy okres trwania terapii oraz 30-dniowy okres obserwacji w ramach oceny bezpieczeństwa, a w badaniu *CHEST-2* 83-tygodniowy okres trwania terapii oraz 30-dniowy okres obserwacji w ramach oceny bezpieczeństwa. Należy wskazać, iż wyniki skuteczności w badaniu *CHEST-2* zostały zaprezentowane w czasie łącznie 28 tygodni, co stanowi łącznie okres 16 tygodni z badania *CHEST-1* i 12 tygodni z badania *CHEST-2*. Oznacza to, że potencjalnie wyniki uzyskane w czasie 24 tygodni z badania *CTREPH* mogłyby zostać porównane z tymi, które uzyskano w czasie 28 tygodni w badaniach *CHEST-1/CHEST-2*.

Do badania *CTREPH* zgodnie z kryteriami włączenia klasyfikowali się chorzy na CTEPH (z wynikiem PAPm >25 mm Hg i PVR >300 dyn×s×cm⁻⁵) o ciężkim stopniu nasilenia, z wynikiem samodzielnego 6MWT od 150 do 400 metrów. Do badania włączano chorych w III lub IV klasie funkcjonalnej wg klasyfikacji WHO/NYHA (przy czym ostatecznie w badaniu uczestniczyło również ok. 6% chorych z II klasą czynnościową), z chorobą nieoperacyjną i z przeciwwskazaniami do zabiegu PEA. Z kolei do badania *CHEST-1* włączani byli chorzy na CTEPH (z wynikiem PAPm >25 mm Hg i PVR >300 dyn×s×cm⁻⁵), z każdej klasy funkcjonalnej (I-IV) wg klasyfikacji WHO/NYHA, z wynikiem 6MWT od 150 do 450 metrów, z chorobą nieoperacyjną i z przeciwwskazaniami do zabiegu PEA.

Populacja

Badania *CTREPH* i *CHEST-1* prowadzono odpowiednio w 6 i 89 ośrodkach, populacja włączona do badania *CTREPH* była tym samym mniej liczna niż w badaniu *CHEST-1*. W badaniu *CTREPH* ponad połowę chorych stanowili mężczyźni, natomiast w badaniu *CHEST-1* stanowili oni 34% populacji ogólnej. Chorzy w grupie badanej stosujący TER s.c. w wysokiej dawce byli starsi (średni wiek 68 lat) od chorych leczonych RIOC p.o. (średni wiek 59 lat). Średni wiek grupy kontrolnej wynosił 61 lat u chorych leczonych TRE s.c. w niskiej dawce i 59 lat u chorych otrzymujących PLC. Ponadto nasilenie choroby wg klasyfikacji WHO/NYHA było większe u chorych włączonych do badania *CTREPH* – włączano chorych z klasyfikacją do III albo IV klasy czynnościowej (stanowili oni odpowiednio 88,7% i 5,7% w grupie badanej oraz odpowiednio 84,6% i 9,6% w grupie kontrolnej). Ostatecznie w każdej

z grup znajdowało się również ok.6% chorych w klasie II. Do badania *CHEST-1* włączano chorych niezależnie od klasy czynnościowej, przy czym najliczniejszą grupę stanowili chorzy z II i III klasą (odpowiednio 31,8% i 61,9% w grupie badanej i odpowiednio 28,4% i 68,2% w grupie kontrolnej). W badaniu uczestniczyli również chorzy z klasą IV, którzy w grupie RIOO stanowili ok. 5% chorych. Ze względu na większe nasilenie choroby, również średni dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu był krótszy w badaniu *CTREPH* (307,7 m w grupie badanej i 299,13 m w grupie kontrolnej) w porównaniu z dystansem w badaniu *CHEST-1* (342 m w grupie badanej i 356 m w grupie kontrolnej). Dane te świadczą o relatywnie wysokim poziomie heterogeniczności, która może wpłynąć na wielkość uzyskiwanych efektów zdrowotnych na poziomie analizy wyników poszczególnych badań a tym samym przełożyć się na wyniki porównania pośredniego (na korzyść komparatora).

W badaniu *CTREPH* dozwolone było jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, sildenafilu, bozentanu, riocyguatu, bozentanu w skojarzeniu z sildenafilem, riocyguatu w skojarzeniu z macytentanem (wszystkie leki przyjmowane przez chorego były odnotowywane w formularzu terapii skojarzonej), natomiast w badaniu *CHEST-1* przyjmowanie antagonistów receptora endoteliny, analogów prostacykliny, sildenafilu, tadalafilu, dipirydamolu, teofiliny, donorów tlenu azotu (II) było zabronione, jednak wszyscy chorzy z krwiopluciem / krwotokiem płucnym otrzymywali leki przeciwzakrzepowe.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Ocena homogeniczności badań CTREPH, CHEST-1 i CHEST-2

Parametr		Badanie CTREPH		Badanie CHEST-1		Badanie CHEST-2		
		TRE s.c. w wysokiej dawce	TRE s.c. w niskiej dawce	RIO	PLC	RIO→RIO	PLC→RIO	
POPULACJA	Liczba chorych	53	52	173	88	155	82	
	Mężczyźni (%)	64,2	42,3	19,7	62,5	32,9	40,2	
	Wiek, średnia (SD) [lata]	68 (11,2)	61 (14,6)	59 (14)	59 (13)	59 (14)	59 (12)	
	Klasa funkcjonalna według WHO, n (%)	I	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,9)	0 (0,0)
		II	3 (5,7)	3 (5,8)	55 (31,8)	25 (28,4)	48 (31,0)	25 (30,5)
		III	47 (88,7)	44 (84,6)	107 (61,9)	60 (68,2)	100 (64,5)	54 (65,9)
		IV	3 (5,7)	5 (9,6)	8 (4,6)	2 (2,3)	4 (2,6)	2 (2,4)
		b/d	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,2)
Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu, średnia (SD) [m]	307,7 (68,8)	299,13 (85,7)	342 (82)	356 (75)	345 (82)	360 (71)		
Ocena duszności według skali Borga, średnia (SD)	4,8 (2,1)	5,2 (2,3)	4 (2)	4 (2)	b/d	b/d		
INTERWENCJA	Treprostinil s.c. w wysokiej dawce (ok. 30 ng/kg/minutę). Lek podawano w sposób ciągły przez ambulatoryjną pompę infuzyjną.			Riocyguat p.o. przez pierwsze 8 tyg. w dawce dostosowanej indywidualnie dla każdego chorego w oparciu o wartość ciśnienia krwi oraz objawy niedociśnienia (faza dopasowania dawki). Dawka początkowa wynosiła 1 mg RIO 3 razy dziennie, następnie dawka była: <ul style="list-style-type: none"> zwiększana (o 0,5 mg 3×dziennie) gdy ciśnienie krwi wynosiło ≥ 95 mmHg; 		Faza dopasowania dawki: Chorzy z grupy PLC badania CHEST-1: dawkowanie RIO 3 p.o. rozpoczęto od 1,0 mg 3×dziennie, a następnie, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego oraz objawów niedociśnienia, dawkę zwiększano do maksymalnie 2,5 mg RIO 3 p.o. 3×dziennie;		

Parametr	Badanie CTREPH		Badanie CHEST-1		Badanie CHEST-2	
	TRE s.c. w wysokiej dawce	TRE s.c. w niskiej dawce	RIO	PLC	RIO→RIO	PLC→RIO
			<ul style="list-style-type: none"> utrzymywana na aktualnym poziomie gdy ciśnienie krwi wynosiło od 90 do 94 mmHg; redukowana (o 0,5 mg 3×dziennie) gdy ciśnienie krwi wynosiło <90 mmHg bez objawowego niedociśnienia. <p>W kolejnych 8 tyg. (do 16 tyg.) RIO p.o. stosowano w dawce ustalonej pod koniec tygodnia 8.</p>		<p>Chorzy z grupy RIOC badania CHEST-1: utrzymano dawkowanie RIO p.o. zgodne ze stosowanym w badaniu CHEST-1.</p> <p><u>Faza otwarta badania:</u> każdy z chorych otrzymywał dawkę RIO p.o. dopasowaną w poprzedniej, 8-mio tygodniowej fazie badania (maksymalnie 2,5 mg RIO p.o. 3×dziennie)</p>	
KOMPARATOR	Treprostynil s.c. w niskiej dawce (ok. 3 ng/kg/minutę). Lek podawano w sposób ciągły przez ambulatoryjną pompę infuzyjną.		Placebo p.o. stosowane w tym samym schemacie co RIO p.o. – „dostosowanie” dawki analogiczne do prowadzonej w grupie badanej (8 pierwszych tygodni badania), a następnie przez kolejne 8 tygodni stosowanie ustalonej wcześniej „dawki”.		n/d (część wyników przedstawiono w podziale na grupy ze względu na przyporządkowanie do grup w badaniu CHEST-1)	
LECZENIE WSPOMAGAJĄCE	Dozwolone było jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, sildenafilu, bozentanu, riocyguatu, bozentanu + sildenafilu, riocyguatu + macytentanu (wszystkie leki przyjmowane przez chorego były odnotowywane w formularzu leków towarzyszących)		Dozwolone było jednoczesne stosowanie leków zubożających sok żołądkowy, bozentanu, omeprazolu, silnych inhibitorów CYP3A4 (przy równoczesnym stosowaniu zalecano dodatkowe monitorowanie ciśnienia krwi). Przyjmowanie antagonistów receptora endoteliny, analogów prostacykliny, sildenafilu, tadalafilu, dipirydamolu, teofiliny, donorów tlenu azotu (II) było zabronione.		Dozwolone było jednoczesne stosowanie leków zubożających sok żołądkowy, bozentanu, omeprazolu, silnych inhibitorów CYP3A4 (przy równoczesnym stosowaniu zalecano dodatkowe monitorowanie ciśnienia krwi). Po 5. wizycie (w 56. dniu) dozwolone było stosowanie antagonistów receptora endoteliny, analogów prostacykliny (stosowanie podczas fazy dopasowania dawki było zabronione). Wszyscy chorzy z krwiopłuciem/krwotokiem płucnym otrzymywali leki przeciwzakrzepowe. Przyjmowanie sildenafilu, tadalafilu, dipirydamolu, teofiliny, donorów tlenu azotu (II) było zabronione.	

Parametr		Badanie CTREPH		Badanie CHEST-1		Badanie CHEST-2	
		TRE s.c. w wysokiej dawce	TRE s.c. w niskiej dawce	RIO	PLC	RIO→RIO	PLC→RIO
METODYKA	Typ badania	Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA		Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepione, z kontrolą placebo, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA		Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, międzynarodowe, wieloośrodkowe, stanowiące przedłużenie badania CHEST-1 Klasyfikacja AOTMiT: IID	
	Ocena jakości badania	Skala Jadad: 5/5		Skala Jadad: 5/5		Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno)	
	Okres obserwacji	24 tygodnie		16 tygodni + 30 dni ¹⁴		83 tygodnie + 30 dni ¹⁵ (w badaniu przedstawiono również wyniki skuteczności po 12 tygodniach. Autorzy wskazali, że jest to łącznie okres 28 tyg., tj. 16 tyg. fazy zaślepionej oraz 12 tyg. fazy otwartej badania)	
	Liczba ośrodków	6 ośrodków w 4 krajach		89 ośrodków w 26 krajach		71 ośrodków w 25 krajach	

¹⁴ Okres trwania terapii wynosił 16 tygodni po zakończeniu leczenia następował 30-dniowy okres obserwacji w ramach oceny bezpieczeństwa

¹⁵ Okres trwania terapii wynosił 83 tygodnie po zakończeniu leczenia następował 30-dniowy okres obserwacji w ramach oceny bezpieczeństwa

Istotnym elementem oceny homogeniczności jest analiza spójności badań pod względem definicji punktów końcowych oraz okresów obserwacji, dla których przedstawiono wyniki.

Przeprowadzona analiza wykazała, że wykonanie porównania pośredniego jest możliwe dla następujących punktów końcowych:

- zmiana wyniku w teście 6MWT w czasie 12/16 tygodni;
- zmiana wyniku w teście 6MWT w czasie 24/28 tygodni;
- zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA w czasie 24/28 tygodni;
- zmiana wyniku w skali Borga w czasie w czasie 24/28 tygodni;
- zmiana oceny jakości życia wg kwestionariusza Minnesota w czasie 24/28 tygodni;
- zmiana stężenia NT-proBNP w czasie 24/28 tygodni.

Dla pozostałych punktów końcowych analizowanych w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa stwierdzono znaczącą rozbieżność pomiędzy okresami obserwacji (odpowiednio dla skuteczności i bezpieczeństwa: 24 tygodnie vs 16 tygodni oraz 24 tygodnie vs 83 tygodnie).

Podsumowując, przedstawiona powyżej analiza wskazuje na znaczące rozbieżności w zakresie przede wszystkim metodyki badań oraz charakterystyk populacji chorych w nich uczestniczących. Mając na uwadze wszystkie zaobserwowane ograniczenia stwierdzono, że brak jest podstaw do odstąpienia od wykonania porównania pośredniego, jednocześnie wskazując, że wnioski uzyskane na podstawie porównania pośredniego będą cechowały się licznymi ograniczeniami.

Ze względu na zaobserwowane rozbieżności zastosowano podejście analityczne, w którym oprócz omówienia wyników uzyskanych w wyniku porównania pośredniego zostanie dokonane porównanie wyników uzyskanych w grupie chorych poddanych terapii TRE w wysokiej dawce względem wyników, które odnotowano w grupie chorych poddanych terapii RIO (zestawienie wyników badań).

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków

według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego [APD Trepulmix®]* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2 oraz 3.5.2;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 15.10);
- w ramach analizy przedstawiono różnicę między grupami wraz z przedziałami ufności opublikowanymi przez autorów badania;
- w celu kompleksowej oceny skuteczności analizowanej interwencji dokonano analizy zarówno pomiędzy grupami, jak również przedstawiano dane dotyczące zmiany wyniku względem wartości początkowej w obrębie grup (w przypadku punktów końcowych, dla których takie dane były dostępne). Ponadto przedstawiono także zmianę dystansu 6MWT stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy w podziale na podgrupy wg NYHA;
- uwzględniano wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego. Punkty końcowe analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z Wytocznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- jako dane o większej wiarygodności uznano dane przedstawione przed autorów publikacji badań włączonych w formie tabelarycznej, a następnie dane opisane w tekście. W związku z tym jako nadrzędne traktowano wartości przedstawione w formie tabelarycznej, a dane przedstawione w formie tekstowej opisano jako dane dodatkowe;
- wyniki dotyczące skuteczności leczenia zostały przedstawione w postaci średniej zmiany lub za pomocą liczby chorych osiągających dany efekt zdrowotny. W celu ujednoczenia jednostek dla wszystkich wyników w raporcie nie przedstawiano wartości mediany wyników, jeśli dostępne były wyniki przedstawione jako średnia zmiana / liczba chorych. Nie ekstrahowano także danych przedstawionych w badaniu jako zmiana procentowa wyniku względem wartości początkowych;
- odstąpiono od przedstawiania w tabelach wyników podanych jako liczba zdarzeń (w tym w sytuacji, kiedy dostępne były dane w postaci zarówno liczby zdarzeń, jak również liczby chorych ze zdarzeniem). Odstąpiono także od analizy wyników bezpieczeństwa przedstawionych w podziale na grupy wiekowe chorych;

- nie ekstrahowano danych dotyczących bezpieczeństwa przedstawionych łącznie dla dwóch grup (bez rozróżnienia grupy stosującej TRE w niskiej i wysokiej dawce);
- w przypadku badania *CTREPH* dane o istotności statystycznej przedstawiano za autorami publikacji. Nie dokonywano obliczeń własnych służących zdefiniowaniu istotności statystycznej dla porównania wysokiej i niskiej dawki TRE;
- nie uwzględniano wyników podanych łącznie dla chorych na CTEPH i PAH (bez wyodrębnienia wyników wyłącznie dla chorych z CTEPH).

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 15.9.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniach *CTREPH* oraz *CHEST-1* ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych było niskie. Nie odnotowano również innych źródeł błędów.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań CTREPH oraz CHEST-1 wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)		CHEST-1 (Ghofrani 2013)	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)				
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	Chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do dwóch grup: wysokiej dawki podskórnego treprostynilu (dawka docelowa około 30 ng/kg na minutę w 12. tygodniu) lub niskiej dawki podskórnego treprostynilu (docelowa dawka około 3 ng/kg na minutę w 12. tygodniu).	Niskie ryzyko błędu	Po zakończeniu fazy leczenia wstępnego chorych przydzielono losowo w stosunku 1:2 do grupy otrzymującej placebo lub riocyguat.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)	Schemat randomizacji blokowej przeprowadzono przy użyciu oprogramowania RANCODE wersja. 3.6.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy zostali przydzieleni do placebo lub riocyguatu, przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych i wygenerowanego komputerowo kodu losowego dostarczonego przez Bayer Randomization Management.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Po losowym przydzieleniu chorych, którzy zostali zamaskowani, otrzymywali badany lek w kolejności rosnącej. Pakiety leków ponumerowano kolejno, a nowi chorzy zostali losowo przydzieleni przez przypisanie najniższej dostępnej liczby zamaskowanego leku badanego.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. W badaniu zastosowano zaślepienie względem chorych, badaczy, sponsorów oraz personelu badawczego. PLC podawano w postaci w postaci identycznej jak odpowiadające im dawki RIOCI (zarówno lek, jak i opakowanie)	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>CTREPH</i> (Sadushi-Kolici 2019)		<i>CHEST-1</i> (Ghofrani 2013)	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Po losowym przydzieleniu chorych, którzy zostali zamaskowani, otrzymywali badany lek w kolejności rosnącej. Pakiety leków ponumerowano kolejno, a nowi chorzy zostali losowo przydzieleni przez przypisanie najniższej dostępnej liczby zamaskowanego leku badanego.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. W badaniu zastosowano zaślepienie względem chorych, badaczy, sponsorów oraz personelu badawczego. PLC podawano w postaci w postaci identycznej jak odpowiadające im dawki RIOC (zarówno lek, jak i opakowanie)	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Brak	Niskie ryzyko błędu	Brak	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu	Brak	Niskie ryzyko błędu

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz komparatora porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. zmiana klasy czynnościowej) obliczono parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana dystansu przebytego w teście 6MWT) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)¹⁶ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

¹⁶ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [Wells 2009].

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 9.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był

niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa treprostynilu na podstawie badania RCT

Badanie *CTREPH* stanowi podstawę do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie treprostynilu w monoterapii stosowanego w populacji chorych na CTEPH będących w klasie czynnościowej III i IV.

W badaniu tym treprostynil w grupie badanej stosowany był w ciągłej infuzji podskórnej w wysokiej dawce ok. 30 ng/kg/minutę. Z kolei w grupie kontrolnej stosowany był treprostynil w niskiej dawce ok. 3 ng/kg/minutę. Klasyczny projekt kontrolowany placebo nie był wykonalny z powodu charakterystycznego zapachu roztworu treprostynilu i przewidywanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia wywołanych przez treprostynil podawany podskórnie. W związku z tym jako komparator zastosowano niską dawkę ok. 3ng/kg/min. Oczekiwano, że tak niska dawka nie będzie miała wpływu na skuteczność (nie wykazano klinicznej poprawy u chorych z PAH stosujących niską dawkę TRE 3 ng/kg/min), w związku z czym została użyta jako ramię kontrolne zamiast placebo w celu uzyskania zaślepienia. Podejście to zostało uznane przez EMA za prawidłowe.

W poniższych rozdziałach przedstawiono szerokie zestawienie wyników badania *CTREPH* w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

4.1. Ocena skuteczności leczenia treprostynilem w wysokiej dawce w porównaniu z treprostynilem w niskiej dawce na podstawie badania RCT

Skuteczność stosowania TRE w wysokiej dawce (ok. 30 ng/kg/min) w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim, nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym oceniono na podstawie badania RCT z grupą kontrolną otrzymującą TRE w niskiej

dawce (ok. 3 ng/kg na minutę) – CTREPH. Ocenę punktów końcowych przeprowadzono dla najdłuższego okresu obserwacji tj. 24 tygodnie¹⁷.

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- **pierwszorzędowych:**
 - dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu w 24. tyg. leczenia;
- **drugorzędowych:**
 - dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu w 12. tyg. leczenia;
 - zmiana klasy czynnościowej wg WHO / NYHA;
 - pogorszenie stanu klinicznego;
 - zmiana wyniku w skali Borga;
 - jakość życia;
- **dodatkowych:**
 - stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B;
 - parametry hemodynamiczne.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) obejmującej wszystkich chorych przydzielonych do grup metodą randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku¹⁸.

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki.

4.1.1. Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu

Wynik testu 6-minutowego chodu w 24. i 12. tygodniu okresu obserwacji stanowił w badaniu CTREPH odpowiednio pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy.

W 24. tygodniu leczenia zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu wynosiła 45,4 m w grupie TRE (wysoka dawka) oraz 3,8 m w grupie TRE (niska dawka). Różnica między grupami była **istotna statystycznie** na korzyść badanej interwencji. Zależność ta

¹⁷ W przypadku punktów końcowych, dla których zgodnie z założeniami autorów badania wyniki zostały podane dla krótszego okresu leczenia, analizowano wyniki w najdłuższym dostępnym czasie trwania leczenia

¹⁸ Populacja ITT odpowiada populacji FAS (ang. *full analysis set*), zdefiniowanej zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji (ICH, ang. *International Conference on Harmonization*) dot. metod statystycznych w badaniach klinicznych. W przypadkach, w których analizowano dane dla populacji *per protocol*, obejmującej wszystkich chorych z populacji FAS (ang. *full analysis set*), dla których dostępne były dane zwalidowane, autorzy analizy umieścili stosowną informację

występowała także w populacji *per protocol* – wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę interwencji badanej (zmiana o 60,3 m względem zmiany o 4,83 m).

W 12. tygodniu leczenia zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu wynosiła 32,7 m i 27,3 m odpowiednio w grupie kontrolnej i grupie badanej, przy czym między grupami nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie.

Stosunkowo wysoki efekt kliniczny uzyskany w grupie chorych poddanych terapii niską dawką TRE w czasie 12 tyg. oraz jego redukcja w czasie kolejnych 12 tygodni, zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów publikacji. najprawdopodobniej stanowi przejściowy efekt rozszerzenia naczyń krwionośnych, który słabnie w czasie w związku z niską dawką leku.

Zmiana dystansu przebytego w teście 6MWT, podczas gdy w przypadku brakujących danych użyto metody imputacji najgorszego przeniesienia obserwacji (WOCF, ang. *Worst Observation Carried Forward*), także świadczy o przewadze TRE w wysokiej dawce.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych** [m]							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019, EMA 2020)^	Ogółem	24 tyg.	45,4 (71,3)	53	3,8 (56,2)	52	TAK p=0,00028
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	12 tyg.	32,7 (63,5)	53	27,3 (57,3)	52	NIE p=0,27
Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych*** [m]							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	24 tyg.	36,26 (90,91))	53	3,83 (56,21)	52	TAK p=0,037

^dodatkowo w tekście przedstawiono informację, zgodnie z którą w populacji *per protocol* marginalna średnia (ang. *marginal mean*) zmiana względem wartości początkowej wynosiła 59,23 m (95% CI: 41,80; 76,60) w grupie TRE (wysoka dawka) oraz 5,80 m (95% CI: 10,80; 22,50) w grupie TRE (niska dawka) (efekt leczenia: 53,40 m (95% CI: 29,20; 77,60), p<0,0001), natomiast średnia zmiana wynosiła 60,3 m w grupie TRE (wysoka dawka) oraz 4,83 m w grupie TRE (niska dawka) (p=0,00002, wskazująca na korzyść interwencji badanej) (dotyczy również populacji *per protocol*).

Zgodnie z analizą zbiorczą obejmującą dane zgromadzone dla 105 chorych, marginalna średnia zmiana względem wartości początkowej wynosiła 44,98 m (95% CI: 27,52; 62,45) w grupie TRE (wysoka dawka) oraz 4,29 m (95% CI: 13,34; 21,92) (efekt leczenia: 40,69 m (95% CI: 15,86; 65,53), p=0,0016). Dane te są zgodne z wynikami obliczonymi za pomocą testów nieparametrycznych przedstawionymi w powyższej tabeli

*wartości wskazane przez autorów publikacji. p-wartość została obliczona za pomocą testu Wilcoxon-Manna-Whitneya

**brakujące dane (dla 5 chorych w grupie wysokodawkowej i 4 chorych w grupie niskodawkowej w 24. tyg. leczenia oraz dla 4 chorych w grupie wysokodawkowej i 5 chorych w grupie niskodawkowej w 12. tyg. leczenia) zostały przypisane przy użyciu metody przeniesienia danych z ostatniej dostępnej obserwacji (LOCF, ang. *last observation carried forward*);

***brakujące dane (dla 2 chorych w grupie wysokodawkowej w 24. tyg. leczenia) zostały przypisane przy użyciu metody WOCF

4.1.1.1. Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu w podziale na klasy czynnościowe wg NYHA

W populacji ogólnej raportowano **istotną statystycznie** poprawę dystansu przebytego w teście 6MWT w 24. tyg. leczenia (zmiana o 40,7 m).

W przypadku chorych z 2. i 4. klasą według NYHA otrzymujących TRE nie odnotowano różnicy zamiennej statystycznie – zmiana dystansu względem wartości początkowych wynosiła odpowiednio 48,22 m oraz 59,73 m. Co istotne, uzyskane wyniki pochodzą z prób o małej liczbie chorych, co w przypadku przedstawionych danych ma znaczący wpływ na interpretację uzyskanych wyników.

Należy podkreślić, że różnicę znamioną statystycznie raportowano natomiast u chorych z 3. klasą według NYHA, stanowiącą najliczniejszą grupę chorych w porównaniu do chorych z 2. i 4. klasą wg NYHA. Zmiana wyniku względem wartości początkowej w tej podgrupie chorych wyniosła 37,96 m (95% CI: 11,16; 64,76).

Uzyskane wyniki świadczą o tym, iż każda z analizowanych grup chorych odnosi korzyść kliniczną z zastosowanej terapii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu w podziale na klasy czynnościowe wg NYHA

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	TRE		IS
			Średnia* (95% CI)	N	
Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu w podziale na klasy czynnościowe wg NYHA względem wartości początkowych** [m]					
CTREPH (EMA 2020)	Ogółem	24 tyg.	40,70 (15,86; 65,53)	105	TAK p=0016
CTREPH (EMA 2020)	NYHA=2	24 tyg.	48,22 (-56,19; 152,62)	6	NIE p=0,3617
CTREPH (EMA 2020)	NYHA=3	24 tyg.	37,96 (11,16; 64,76)	91	TAK p=0,0060

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	TRE		IS
			Średnia* (95% CI)	N	
CTREPH (EMA 2020)	NYHA=4	24 tyg.	59,73 (-33,83; 153,30)	8	NIE p=0,2082

*EMMs, ang. *Estimated Marginal Means* – szacunkowa średnia marginalna

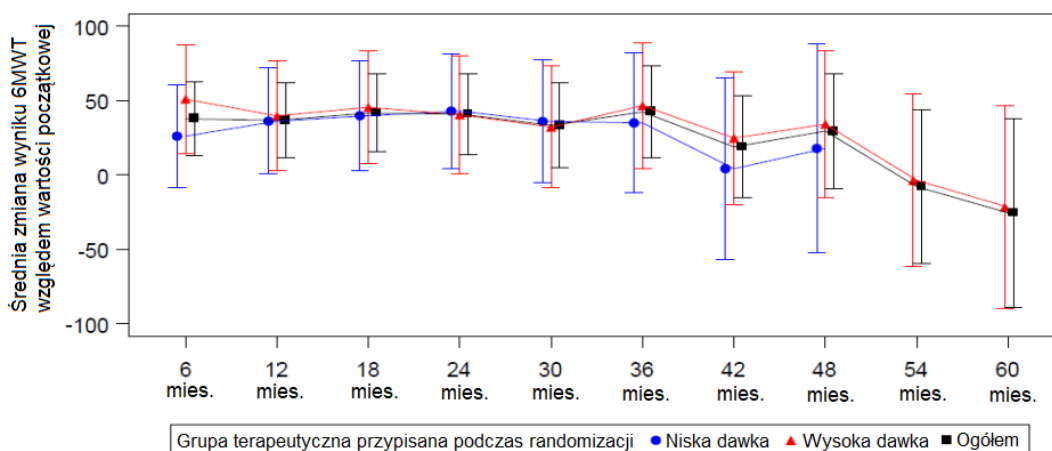
4.1.1.2. Skuteczność długookresowa

Dowody na długookresową skuteczność treprostynilu w *CTEPH* przedstawiono na podstawie wyników kontynuacji terapii w ramach badania *CTREPH*, w którym wzięło udział 47 chorych.

Zmianę wyników 6 MWT względem wartości początkowej analizowano w okresach 6-miesięcznych w populacji FAS. Należy zaznaczyć, że u wszystkich chorych włączonych do przedłużenia badania (niezależnie od przydzielonego leczenia w fazie zaślepionej) dawka była dostosowywana według uznania badacza w celu utrzymania stabilnego stanu z akceptowalnym profilem zdarzeń niepożądanych. Dane na temat dawkowania TRE przedstawiono w Tabeli 2.

Istotnie statystyczną poprawę wyniku 6MWT względem wartości początkowej obserwowano dla populacji FAS przez cały okres od 6 miesięcy do 36 miesięcy ($p < 0,0227$) [EMA 2020]. W dłuższym okresie obserwacji uzyskane wyniki uległy redukcji, jednak należy pamiętać, iż wraz z czasem trwania leczenia liczba ocenianych chorych była coraz mniejsza, w związku z czym możliwość wnioskowania o skuteczności TRE w najdłuższych okresach obserwacji jest ograniczona.

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.



Źródło: EMA 2020

4.1.2. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO / NYHA

Zmiana klasy czynnościowej wg WHO / NYHA w 24. tyg. leczenia stanowiła w badaniu CTREPH drugorzędowy punkt końcowy. Poprawa klasy czynnościowej wg WHO / NYHA, definiowana jako zmiana klasy czynnościowej na niższą, oznacza poprawę w zakresie aktywności i wydolności fizycznej.

Poprawę klasy czynnościowej wg WHO / NYHA raportowano u 27 (52,9%) i 9 (18,8%) chorych odpowiednio stosujących TRE w wysokiej i niskiej dawce (różnica była **istotna statystycznie**). Różnica między grupami świadczy na korzyść grupy stosującej TRE w wysokiej dawce.

Zmiana klasy czynnościowej WHO / NYHA na wyższą (pogorszenie klasy czynnościowej) wystąpiła u 2 (3,9%) i 3 (6,3%) chorych odpowiednio z grupy badanej i kontrolnej, natomiast brak zmian względem wartości początkowej odnotowano odpowiednio u 22 (43,1%) i 36 (75%) chorych.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS*
			n (%)	N	n (%)	N	
Poprawa klasy czynnościowej wg WHO / NYHA względem wartości początkowych							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	24 tyg.	27 (52,9) [^]	51 ^{**}	9 (18,8) ^{^^}	48 ^{***}	TAK p=0,0019
Brak zmian w zakresie klasy czynnościowej wg WHO / NYHA względem wartości początkowych							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	24 tyg.	22 (43,1) ^{\$}	51 ^{**}	36 (75,0) ^{\$\$}	48 ^{***}	b/d
Pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO / NYHA względem wartości początkowych							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	24 tyg.	2 (3,9)	51 ^{**}	3 (6,3)	48 ^{***}	b/d

*wartości wskazane przez autorów publikacji. P-wartość została obliczona za pomocą testu chi-kwadrat

**dla dwóch chorych z kohorty wysokodawkowej dane nie były dostępne

***dla czterech chorych z kohorty niskodawkowej dane nie były dostępne

[^]w badaniu wskazano 51%; przyczyna rozbieżności nie jest znana

^{^^}w badaniu wskazano 17%; przyczyna rozbieżności nie jest znana

^{\$}w badaniu wskazano 42%; przyczyna rozbieżności nie jest znana

^{\$\$}w badaniu wskazano 69%; przyczyna rozbieżności nie jest znana

4.1.3. Pogorszenie stanu klinicznego

W badaniu CTREPH w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano także pogorszenie stanu klinicznego chorego. Pogorszenie stanu klinicznego definiowano jako 20% zmniejszenie dystansu przebytego w 6MWT w porównaniu do wartości początkowej, pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO lub NYHA, przebycie hospitalizacji z powodu CEPTH (zastosowanie specjalistycznego leczenia) oraz zgon z powodu nasilenia objawów CTEPH.

W grupie chorych stosujących TRE w wysokiej dawce pogorszenie stanu klinicznego wystąpiło u 13,2% chorych, natomiast w grupie chorych zrandomizowanych do grupy TRE w niskiej dawce – u 23,1% chorych. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W przypadku wszystkich analizowanych przyczyn pogorszenia stanu klinicznego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Pogorszenie stanu klinicznego

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS*
			n (%)	N	n (%)	N	
Pogorszenie stanu klinicznego (ogółem)							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	24 tyg.	7 (13,2)	53	12 (23,1)	52	NIE p=0,214
Pogorszenie stanu klinicznego (zmniejszenie dystansu przebytego w 6MWT o co najmniej 20%)							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	24 tyg.	2 (3,8)	53	7 (13,5)	52	NIE p=0,0839
Pogorszenie stanu klinicznego (pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO)							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	24 tyg.	2 (3,8)	53	4 (7,7)	52	NIE p=0,4237
Pogorszenie stanu klinicznego (hospitalizacja z powodu CTEPH**)							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	24 tyg.	4 (7,5)	53	6 (11,5)	52	NIE p=0,5260
Pogorszenie stanu klinicznego (zgony)							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	24 tyg.	2 (3,8)	53	0 (0,0)	52	NIE p=0,4952

*wartości wskazane przez autorów publikacji. p-wartość została obliczona za pomocą testu Fishera

**chorzy hospitalizowani z powodu CEPTH wymagający zastosowania leczenia specyficznego dla nadciśnienia płucnego (PH); w przypadku żadnego chorego nie odnotowano konieczności zastosowania leków rozszerzających naczynia krwionośne, u wszystkich chorych stosowano leki moczopędne

4.1.4. Zmiana wyniku w skali Borga

W badaniu CTREPH zmiana wyniku w skali Borga oceniającej duszność i stopień obciążenia wysiłkiem po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. Wynik w skali Borga zawiera się w przedziale od 0 pkt do 10 pkt, gdzie 0 pkt oznacza brak duszności, natomiast 10 pkt świadczy o obecności duszności o maksymalnym nasileniu

Raportowano zmniejszenie wyniku w skali Borga względem wartości początkowych o 0,4 pkt w grupie otrzymującej TRE w wysokiej dawce i o 0,1 w grupie otrzymującej TRE w niskiej dawce (różnica między grupami nie była istotna statystycznie). Biorąc pod uwagę powyższe, wynik świadczy o przewadze TRE w wysokiej dawce.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 14.
Zmiana wyniku w skali Borga

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Zmiana wyniku w skali Borga względem wartości początkowych [pkt]							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	24 tyg.	-0,44 (2,21)	48	-0,13 (2,43)	48	NIE p=0,307

*wartości wskazane przez autorów publikacji. p-wartość została obliczona za pomocą testu Wilcoxon-Manna-Whitneya

4.1.5. Ocena jakości życia chorych z niewydolnością serca za pomocą kwestionariusza Minnesota

W ramach drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w ramach badania CTREPH analizowano także jakość życia chorych z niewydolnością serca za pomocą kwestionariusza Minnesota. Oceniano zmianę wyniku sumarycznego.

W 24 tyg. leczenia nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami, jednak większy spadek wartości mierzonej kwestionariuszem Minnesota raportowano w grupie TRE w wysokiej dawce względem TRE w niskiej dawce (odpowiednio: o 6,4 pkt i 4,6 pkt), co

wskazuje na większą poprawę jakości życia chorych z ciężkim, nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym otrzymujących TRE w wysokiej dawce (niższy wynik oznacza wyższą jakość życia).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 15.
Zmiana wyniku kwestionariusza Minnesota w porównaniu z wartością początkową

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Zmiana wyniku kwestionariusza Minnesota względem wartości początkowych [pkt]							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	24 tyg.	-6,4 (22,9)	50	-4,6 (19,4)	46	NIE p=0,557

*wartości wskazane przez autorów publikacji. P-wartość została obliczona za pomocą testu Wilcoxon-Manna-Whitneya

4.1.6. Stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B

W populacji ogólnej, zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B, stanowiąca drugorzędowy punkt końcowy, wynosiła -157,5 pg/ml oraz 330,6 pg/ml odpowiednio w grupie stosującej TRE w wysokiej oraz niskiej dawce. Różnica między grupami była **istotna statystycznie** na korzyść wnioskowanej interwencji – zmniejszenie wyniku świadczy o redukcji przeciążenia i uszkodzenia mięśnia prawej komory serca [Fijałkowska 2012].

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B względem wartości początkowych [pg/ml]							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	24 tyg.	-157,5 (1052,0)	46	330,6 (1456,7)	46	TAK p=0,032

*wartości wskazane przez autorów publikacji. p-wartość została obliczona za pomocą testu Wilcoxon-Manna-Whitneya z indywidualną zmianą procentową

4.1.7. Parametry hemodynamiczne

W ramach oceny skuteczności TRE oceniano także zmiany parametrów hemodynamicznych, stanowiące eksploracyjne punkty końcowe: ciśnienie w prawym przedsionku, ciśnienie w tętnicy płucnej, pojemność minutowa serca, wartość wskaźnika sercowego oraz wartość oporu naczyniowego płucnego.

4.1.7.1. Średnia zmiana ciśnienia w prawym przedsionku (RAPm)

W badaniu CTREPH w 24. tyg. leczenia ciśnienie w prawym przedsionku (RAP, ang. *right atrial pressure*) wzrosło średnio o 0,7 mm Hg oraz 2,9 mm Hg odpowiednio w grupie TRE wysoka i niska dawka. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Średnia zmiana ciśnienia w prawym przedsionku

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Średnia zmiana ciśnienia w prawym przedsionku względem wartości początkowych [mm Hg]							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	24 tyg.	0,7 (5,1)	48	2,9 (6,8)	47	NIE p=0,23

*wartości wskazane przez autorów publikacji. p-wartość została obliczona za pomocą testu Wilcoxona Manna-Whitneya

4.1.7.2. Średnia zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej (PAPm)

W przebiegu CTEPH średnia wartość ciśnienia w tętnicy płucnej (PAPm, ang. *mean pulmonary artery pressure*) wynosi >25 mm Hg – stanowi wartość podwyższoną w stosunku do wartości prawidłowej¹⁹[Jenkins 2017].

W 24. tyg. leczenia średnia zmiana ciśnienia wynosiła –3,4 mm Hg w grupie wysokodawkowej i –0,4 mm Hg w grupie niskodawkowej. Biorąc pod uwagę, że niższe ciśnienie wskazuje na większą korzyść kliniczną w populacji chorych z CTEPH, wynik świadczy o **istotnej statystycznie** przewadze TRE w wysokiej dawce.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

¹⁹ Wartość prawidłowa PAPm wynosi 8-20 mm Hg [Szczeklik 2020]

Tabela 18.
Średnia zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Średnia zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej względem wartości początkowych [mm Hg]							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	24 tyg.	-3,4 (8)	48	-0,4 (6,9)	47	TAK p=0,04

*wartości wskazane przez autorów publikacji. p-wartość została obliczona za pomocą testu Wilcoxon-Manna-Whitneya

4.1.7.3. Zmiana pojemności minutowej serca (CO)

W badaniu CTREPH zmiana pojemności minutowej serca (CO, ang. *cardiac output*) w 24. tyg. leczenia względem wartości początkowych obejmowała wzrost 0,6 l/min w grupie TRE (wysoka dawka) i spadek o 0,2 w grupie TRE (niska dawka). Zmniejszenie pojemności minutowej serca i upośledzenie czynności prawej komory serca jest spowodowane zwiększonym ciśnieniem w tętnicy płucnej i nieleczone prowadzi do progresji niewydolności serca i śmierci [Sennick 2019]. W związku z powyższym różnica między grupami świadczy na korzyść grupy wysokodawkowej (różnica była **istotna statystycznie**).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 19.
Zmiana pojemności minutowej serca

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Zmiana pojemności minutowej serca względem wartości początkowych [l/min]							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	24 tyg.	0,6 (1,5)	48	-0,2 (1,1)	47	TAK p<0,0001

*wartości wskazane przez autorów publikacji. p-wartość została obliczona za pomocą testu Wilcoxon-Manna-Whitneya

4.1.7.4. Zmiana wartości wskaźnika sercowego (CI)

Prawidłowe wartości wskaźnika sercowego (CI, ang. *cardiac index*) w przypadku dorosłych osób wynoszą 2,5-4,2 l/min/m² [Szczeklik 2020]. W przypadku chorych z CTEPH CI osiąga niższe poziomy – średnia wartość CI wśród chorych stanowiących populację badaną badania CTREPH wynosiła 2,3 l/min/m².

Wyniki badania CTREPH wskazują na poprawę średniego wskaźnika sercowego względem wartości początkowych na korzyść grupy otrzymującej większą dawkę TRE – odpowiednio wzrost o 0,4 l/min/m² w grupie TRE (wysoka dawka) i spadek o 0,2 l/min/m² w grupie TRE (niska dawka). Różnica między grupami była **znamienna statystycznie**.

Wyniki dotyczące CI potwierdzają skuteczność treprostynilu stosowanego w wysokiej dawce, ponieważ niższa wartość CI świadczy o niższej pojemności minutowej serca.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 20.
Zmiana wartości wskaźnika sercowego (CI)

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Zmiana wartości wskaźnika sercowego względem wartości początkowych [l/min/m ²]							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ogółem	24 tyg.	0,4 (0,9)	48	-0,2 (0,5)	47	TAK p<0,0001

*wartości wskazane przez autorów publikacji. p-wartość została obliczona za pomocą testu Wilcoxon-Manna-Whitneya

4.1.7.5. Zmiana wartości oporu naczyniowego płucnego (PVR)

W przebiegu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego obserwuje się podwyższoną wartość oporu naczyniowego płucnego (PVR, ang. *pulmonary vascular resistance*). Poprawa dotycząca PVR oznacza obniżenie jego wartości. Podwyższone wartości PVR są ujemnie skorelowane z długością przeżycia chorego [Jenkins 2017].

W badaniu CTREPH w grupie chorych otrzymujących TRE w wysokiej dawce raportowano obniżenie wartości PVR w 24. tyg. obserwacji (-214,2 dyn × s × cm⁻⁵) z wyraźną przewagą nad grupą otrzymującą TRE w niskiej dawce, w przypadku której odnotowano wzrost wartości

PVR ($73 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$). Różnica między grupami była istotna statystycznie, co wskazuje na przewagę TRE stosowanego w wysokiej dawce.

Poniżej przedstawiono wartości szczegółowe.

Tabela 21.
Zmiana wartości oporu naczyniowego płucnego (PVR)

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Zmiana wartości oporu naczyniowego płucnego względem wartości początkowych [$\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$]							
<i>CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)</i>	Ogółem	24 tyg.	-214,2 (324,3)	48	73,0 (285)	47	TAK $p < 0,0001$

*wartości wskazane przez autorów publikacji. p-wartość została obliczona za pomocą testu Wilcoxon-Manna-Whitneya

4.2. Ocena bezpieczeństwa leczenia treprostynilem w wysokiej dawce w porównaniu z treprostynilem w niskiej dawce na podstawie badania RCT

Bezpieczeństwo stosowania TRE w wysokiej dawce (ok. 30 ng/kg/min) w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim, nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym oceniono na podstawie badania RCT z grupą kontrolną otrzymującą TRE w niskiej dawce (ok. 3 ng/kg na minutę) – *CTREPH*. Ocenę punktów końcowych przeprowadzono dla najdłuższego okresu obserwacji, tj. 24 tygodnie.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym prowadzące do zgonu i do hospitalizacji);
- zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do trwałego przerwania leczenia);
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania;
- miejscowe reakcje niepożądane (w tym ból w miejscu wstrzyknięcia i reakcje w miejscu wstrzyknięcia);
- ogólnoustrojowe działania niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie TRE w wysokiej i niskiej dawce (odpowiednio u 17% i 19,2% chorych). Należy zauważyć, że żaden chory otrzymujący interwencję badaną nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia **ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem** (w porównaniu do 1 chorego (1,9%) z grupy kontrolnej).

W czasie 24 miesięcy obserwacji badania *CTREPH* u chorych stosujących TRE w wysokiej i niskiej dawce odnotowano odpowiednio 2 i 1 **zgon**, których powodami były odpowiednio zapalenie płuc z niewydolnością prawej komory serca (ang. *right heart failure*), niewydolność prawokomorowa serca oraz ostre zapalenie wyrostka robaczkowego przebiegające z sepsą. Należy podkreślić, że **wszystkie zgony zostały uznane za niezwiązane z leczeniem**.

Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji występowały częściej w przypadku chorych z grupy kontrolnej względem grupy badanej (odpowiednio: 19,2% i 17%).

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych w grupie TRE (wysoka dawka) i 98,1% w grupie TRE (niska dawka). Większość zdarzeń niepożądanych stanowiły zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (wg klasyfikacji układów i narządów (SOC). Najczęściej zgłaszanym TEAE był ból w miejscu wstrzyknięcia.

Zgodnie z informacją umieszczoną w dokumencie *EMA 2020*, większość raportowanych zdarzeń niepożądanych określono jako zdarzenia o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Za zdarzenia niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia uznano 62,1% zdarzeń w grupie TRE (wysoka dawka) i 63,2% w grupie TRE (niska dawka), natomiast za zdarzenia o umiarkowanym stopniu nasilenia – odpowiednio 29,7% i 30,9% zdarzeń. Odnotowano 12 zdarzeń niepożądanych o nasileniu ciężkim w grupie badanej (7,2%) i 12 w grupie kontrolnej (5,5%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u odpowiednio 94,3% oraz 90,4% w grupie badanej i kontrolnej. Należy podkreślić, że w badaniu odnotowano niewielki odsetek **zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia** – wynosił on 1,9% w grupie TRE (wysoka dawka) i 5,8% w grupie TRE (niska dawka).

Miejscowe reakcje niepożądane (w tym **ból w miejscu wstrzyknięcia** i **reakcje w miejscu wstrzyknięcia**) występowały z porównywalną częstością wśród chorych leczonych TRE

(wysoka dawka) lub TRE (niska dawka) – odpowiednio 83% vs 88,5%, 73,6% vs 80,8% oraz 47,2% vs 46,2%.

Do **zdarzeń specjalnego zainteresowania** należały m.in. hipotensja oraz zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem. Przez cały okres trwania badania *CTREPH* nie odnotowano wystąpienia ww. zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 22.
Profil bezpieczeństwa ogółem

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS
			n (%)	N	n (%)	N	
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
<i>CTREPH (Sadushi-Kolici 2019, EMA 2020)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem [^]	24 tyg.	9 (17,0)	53	10 (19,2)	52	b/d
<i>CTREPH (EMA 2020)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	24 tyg.	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	b/d
<i>CTREPH (Sadushi-Kolici 2019, EMA 2020)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	24 tyg.	2 (3,8)*	53	1 (1,9)**	52	b/d
<i>CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji***	24 tyg.	9 (17,0)#	53	10 (19,2)##	52	b/d
Zdarzenia niepożądane							
<i>CTREPH (EMA 2020)</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	24 tyg.	53 (100,0)	53	51 (98,1)	52	b/d
<i>CTREPH (EMA 2020)</i>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	24 tyg.	50 (94,3)	53	47 (90,4)	52	b/d
<i>CTREPH (EMA 2020)</i>	Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia	24 tyg.	1 (1,9)	53	3 (5,8)	52	b/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS
			n (%)	N	n (%)	N	
Miejscowe reakcje niepożądane							
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Miejscowe reakcje niepożądane ogółem	24 tyg.	44 (83,0)	53	46 (88,5)	52	b/d
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Ból w miejscu wstrzyknięcia	24 tyg.	39 (73,6) ^{^^}	53	42 (80,8) ^{^^}	52	b/d
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^{^^^}	24 tyg.	25 (47,2)	53	24 (46,2)	52	b/d
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania							
CTREPH (EMA 2020)	Hipotensja	24 tyg.	0 (0,0)	53	0 (0,0)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem (ang. <i>bleeding events</i>)	24 tyg.	0 (0,0)	53	0 (0,0)	52	b/d

*powodami wystąpienia zgonów były: zapalenie płuc z niewydolnością prawej komory serca (ang. *right heart failure*), niewydolność prawokomorowa serca

**powodem wystąpienia zgonu było ostre zapalenie wyrostka robaczkowego przebiegające z sepsą

***powodami hospitalizacji były: dekompensacja prawej komory serca, hipokaliemia, biegunka, nudności, utrata przytomności, progresja wady zastawki aortalnej, niewydolność nerek, przepuklina uwięźnięta, duszność, zakażenie bakterią *Escherichia coli*, sepsa, krwiak, ogólne pogorszenie stanu zdrowia oraz krwioplucie

#6 chorych (11,3%) spośród 53 chorych zostało hospitalizowanych w celu otrzymania leczenia moczopędnego

##6 chorych (11,5%) spośród 52 chorych zostało hospitalizowanych w celu otrzymania leczenia moczopędnego

^jedno ciężkie zdarzenie niepożądane (biegunka o łagodnym stopniu nasilenia lub nudności) uznano jako prawdopodobnie związane z leczeniem

^^ból w miejscu wstrzyknięcia prowadzący do przerwania leczenia przed 24. tyg. terapii raportowano u 1 chorego z grupy TRE (wysoka dawka) oraz u 3 chorych z grupy TRE (niska dawka)

^^^reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują: ropień, rumień, krwotok, infekcję, stan zapalny, podrażnienie, świąd, wysypkę oraz obrzęk

4.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczono niewydolność prawokomorową serca (11,3% w grupie TRE w wysokiej dawce i 1,9% w grupie TRE w niskiej dawce) oraz niewydolność serca (3,8% w grupie TRE w wysokiej dawce i 1,9% w grupie TRE w niskiej dawce).

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 23.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS
			n (%)	N	n (%)	N	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
CTREPH (EMA 2020)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	24 tyg.	1 (1,9)	53	2 (3,8)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Sepsa	24 tyg.	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Zapalenie wyrostka robaczkowego	24 tyg.	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Zakażenie bakterią <i>Escherichia</i>	24 tyg.	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	b/d
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)							
CTREPH (EMA 2020)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	24 tyg.	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Czerwieńnica prawdziwa	24 tyg.	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	b/d
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
CTREPH (EMA 2020)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	24 tyg.	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Hipokaliemia (hipopotasemia)	24 tyg.	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	b/d
Zaburzenia układu nerwowego							
CTREPH (EMA 2020)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	24 tyg.	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Utrata przytomności	24 tyg.	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	b/d
Zaburzenia serca							
CTREPH (EMA 2020)	Zaburzenia serca ogółem	24 tyg.	8 (15,1)	53	4 (7,7)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Niewydolność prawokomorowa serca	24 tyg.	6 (11,3)	53	1 (1,9)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Niewydolność serca	24 tyg.	2 (3,8)	53	1 (1,9)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Duszność	24 tyg.	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	b/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS
			n (%)	N	n (%)	N	
CTREPH (EMA 2020)	Utrata przytomności	24 tyg.	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	b/d
Zaburzenia naczyniowe							
CTREPH (EMA 2020)	Zaburzenia naczyniowe ogółem	24 tyg.	3 (5,7)	53	1 (1,9)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Zwężenie aorty	24 tyg.	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Krwiak	24 tyg.	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Pogorszenie nadciśnienia płucnego	24 tyg.	1 (1,9)	53	1 (1,9)	52	b/d
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
CTREPH (EMA 2020)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	24 tyg.	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Krwioplucie	24 tyg.	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	b/d
Zaburzenia żołądka i jelit							
CTREPH (EMA 2020)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	24 tyg.	0 (0,0)	53	2 (3,8)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Biegunka	24 tyg.	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Nudności	24 tyg.	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	b/d
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
CTREPH (EMA 2020)	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	24 tyg.	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Ostre uszkodzenie nerek	24 tyg.	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	b/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
CTREPH (EMA 2020)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	24 tyg.	1 (1,9)	53	1 (1,9)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	24 tyg.	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Przepuklina uwięźnięta	24 tyg.	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	b/d

4.2.3. Ogólnoustrojowe działania niepożądane

Do najczęściej występujących **ogólnoustrojowych działań niepożądanych** zaliczono biegunkę, ból kończyny i ból głowy. Biegunkę w grupie TRE (wysoka dawka) oraz TRE (niska dawka) raportowano odpowiednio u ok. 58% i 25% chorych, z kolei ból głowy u 17% i 1,9% chorych, natomiast ból kończyny odnotowano u ok. 13% i ok. 7% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 24.
Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS
			n (%)	N	n (%)	N	
Ogólnoustrojowe działania niepożądane							
<i>CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)</i>	Biegunka	24 tyg.	31 (58,5)	53	13 (25,0)	52	b/d
<i>CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)</i>	Ból głowy	24 tyg.	7 (13,2)	53	4 (7,7)	52	b/d
<i>CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)</i>	Ból kończyny	24 tyg.	9 (17,0)	53	1 (1,9)	52	b/d
<i>CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)</i>	Nudności lub niestrawność	24 tyg.	4 (7,5)	53	2 (3,8)	52	b/d
<i>CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)</i>	Uderzenia gorąca (ang. <i>flushing</i>)	24 tyg.	4 (7,5)	53	4 (7,7)	52	b/d
<i>CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)</i>	Ból szczęki	24 tyg.	2 (3,8)	53	0 (0,0)	52	b/d
<i>CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)</i>	Zawroty głowy	24 tyg.	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	b/d
<i>CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)</i>	Wysypka skórna	24 tyg.	1 (1,9)	53	2 (3,8)	52	b/d
<i>CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)</i>	Ból pleców	24 tyg.	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	b/d

4.2.4. Reakcje w miejscu podania

Zgodnie z informacją podaną w dokumencie *EMA 2020* najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane związane są głównie z drogą podania leku i mechanizmem działania treprostynilu.

W czasie 24 miesięcy obserwacji badania CTREPH u chorych stosujących TRE w wysokiej i niskiej dawce raportowano występowanie reakcji w miejscu podania, spośród których do najczęściej występujących zaliczono rumień, świąd i obrzęk. Rumień w miejscu podania odnotowany został u zbliżonego odsetka chorych w grupie kontrolnej i grupie badanej (34% i 38,5%). Świąd w miejscu infuzji występował częściej w grupie otrzymującej TRE w niskiej dawce (u 11,5% chorych w grupie kontrolnej i u 7,5% w grupie badanej), natomiast obrzęk w miejscu podania – w grupie otrzymującej TRE w wysokiej dawce (u 7,5% chorych w grupie badanej i u 5,8% w grupie kontrolnej).

W tabeli poniżej przedstawiono wynik szczegółowe.

Tabela 25.
Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS
			n (%)	N	n (%)	N	
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia							
<i>CTREPH (EMA 2020)</i>	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	24 tyg.	18 (34,0)	53	20 (38,5)	52	b/d
<i>CTREPH (EMA 2020)</i>	Świąd w miejscu wstrzyknięcia	24 tyg.	4 (7,5)	53	6 (11,5)	52	b/d
<i>CTREPH (EMA 2020)</i>	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	24 tyg.	4 (7,5)	53	3 (5,8)	52	b/d
<i>CTREPH (EMA 2020)</i>	Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia	24 tyg.	3 (5,7)	53	2 (3,8)	52	b/d
<i>CTREPH (EMA 2020)</i>	Zakażenie w miejscu wstrzyknięcia	24 tyg.	2 (3,8)	53	0 (0,0)	52	b/d
<i>CTREPH (EMA 2020)</i>	Ropień w miejscu wstrzyknięcia	24 tyg.	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	b/d
<i>CTREPH (EMA 2020)</i>	Podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia	24 tyg.	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	b/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		IS
			n (%)	N	n (%)	N	
CTREPH (EMA 2020)	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia	24 tyg.	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	24 tyg.	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	b/d
CTREPH (EMA 2020)	Wysypka w miejscu wstrzyknięcia	24 tyg.	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	b/d

4.2.5. Długookresowe wyniki bezpieczeństwa

W otwartym przedłużeniu badania CTREPH ogółem 106 zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w czasie leczenia sklasyfikowano jako związane z badanym lekiem. Najczęściej zgłaszano inne niż ból reakcje w miejscu infuzji (31 zdarzeń, 29,2%), ból w miejscu infuzji (21 zdarzeń, 19,8%), biegunkę (18 zdarzeń, 17,0%), ból głowy (6 zdarzeń, 5,7%), ból kończyn (5 zdarzeń, 4,7%) i nudności (5 zdarzeń, 4,7%).

Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem zgłoszono u 55,3% chorych. Biegunkę związaną z leczeniem zgłoszono u 13 chorych (27,7%), z których 9 zostało wcześniej losowo przydzielonych do grupy otrzymującej TRE w wysokiej dawce, a 4 do grupy otrzymującej TRE w niskiej dawce.

U 8,5% chorych odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia związanych z badanym lekiem (ból w miejscu wlewu), co doprowadziło do wycofania zgody na udział w badaniu. Wszyscy ci chorzy zostali wcześniej przydzieleni losowo do grupy otrzymującej niskie dawki TRE w zaślepionej fazie badania.

Ogółem 8 (17,0%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem po średnim czasie $97,25 \pm 84,59$ dni.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia związane z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	TRE (niska + wysoka dawka)	
			n (%)	N
CTREPH (EMA 2020)	Do 60 mies.	Zdarzenia niepożądane w czasie leczenia związane z badanym lekiem	26 (55,3)	47

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	TRE (niska + wysoka dawka)	
			n (%)	N
<i>CTREPH (EMA 2020)</i>	Data odcięcia danych: 31 październik 2018	Biegunka związana z leczeniem	13 (27,7)	47
<i>CTREPH (EMA 2020)</i>		Ból w miejscu wlewu	4 (8,5)	47

5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa treprostynilu na podstawie badania *Skoro-Sajer 2007*

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa treprostynilu w populacji chorych na CTEPH została przeprowadzona na podstawie badania obserwacyjnego *Skoro-Sajer 2007*, dla którego średni okres obserwacji wynosił 24 miesiące (zakres: 6; 72 mies.).

Należy podkreślić, że populację uczestników badania stanowią chorzy z ciężkim CTEPH a chorzy spełniający kryteria IV klasy czynnościowej wg WHO stanowili w grupie chorych leczonych TRE 56,0% a w grupie kontrolnej – 51,6%.

W badaniu uwzględniono porównanie z historyczną grupą kontrolną, którą stanowili chorzy nieleczeni, dopasowani pod względem charakterystyki demograficznej i klinicznej do tych, którzy zostali poddani terapii TRE. Istotnym jest jednak, że wyniki dla porównania względem grupy kontrolnej zaprezentowano wyłącznie w odniesieniu do analizy przeżycia całkowitego. Pozostałe wyniki przedstawiono w postaci uzyskanego w zdefiniowanym okresie obserwacji efektu zdrowotnego lub w postaci zmiany wyniku względem wartości początkowych.

5.1. Ocena skuteczności

W ramach oceny skuteczności analizowano 6MWD, zmianę klasy funkcjonalnej, poziom BNP w osoczu i hemodynamikę. Było to badanie prospektywne, otwarte, z historyczną grupą kontrolną.

W badaniu zaprezentowano skuteczność i bezpieczeństwo TRE przy średnich dawkach wynoszących 21 (5) ng/kg/min (zakres: 11-30 ng/kg/min) i 28 (10) ng/kg/min (zakres: 12,5-42 ng/kg/min) odpowiednio po 6 i 12 miesiącach terapii.

Szczegóły przedstawiono w poniższych rozdziałach.

5.1.1. Przeżycie całkowite

Na podstawie analiz jedno- i wieloczynnikowych autorzy publikacji *Skoro-Sajer 2007* wykazali, że wyjściowa klasa czynnościowa i leczenie treprostynilem były predyktorami przeżycia. Chociaż klasa IV wiązała się z wysoką śmiertelnością całkowitą, leczenie treprostynilem istotnie zmniejszało ryzyko zgonu u tych chorych. Zależność ta była niezależna od płci chorego, jego wieku oraz wyników PVR, CI oraz 6-MWD.

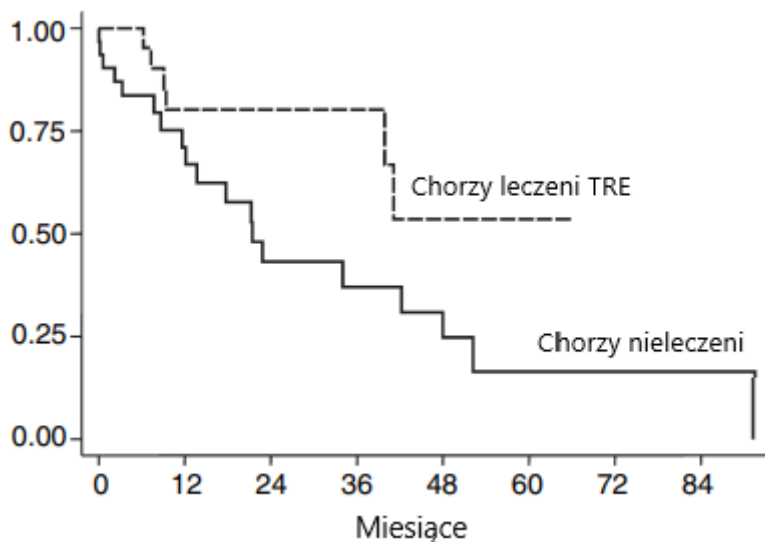
5.1.1.1. Wskaźnik przeżycia całkowitego

Wskaźnik przeżycia całkowitego oceniano u chorych z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH), począwszy od momentu rozpoczęcia leczenia treprostynilem. Dla porównania przedstawiono również dane dotyczące przeżycia dla nieleczonej grupy kontrolnej z nieoperacyjnym CTEPH dopasowanej pod względem nasilenia choroby, która nie otrzymała terapii rozszerzającej naczynia krwionośne. Wskaźnik OS był wyższy u chorych leczonych TRE w porównaniu do chorych niepoddanych terapii. Odsetek chorych z rocznym wskaźnikiem OS wynosił odpowiednio 80% vs 67%, z 2-letnim OS odpowiednio 80% vs 43%, z 3-letnim OS odpowiednio 80% vs 37% oraz z 5-letnim OS odpowiednio 53% vs 16%. Różnica pomiędzy grupami w kolejnych okresach obserwacji była istotna statystycznie (log-rank test, $p=0,02$).

Wykres dotyczący czasu przeżycia chorych na CTEPH leczonych TRE oraz nieleczonych przedstawiony w publikacji *Skoro-Sajer 2007* zaprezentowano poniżej.

Rysunek 3.

Wskaźniki przeżycia wśród chorych na CTEPH leczonych TRE oraz nie otrzymujących terapii oszacowane metodą Kaplana-Meiera



Źródło: Skoro-Sajer 2007

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Wskaźnik przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	TRE		Brak terapii		IS*
			Odsetek chorych [%]	N	Odsetek chorych [%]	N	
Wskaźnik rocznego przeżycia							
Skoro-Sajer 2007	24 mies.	Ogółem	80,0	25	67,0	31	TAK p=0,02
Wskaźnik 2-letniego przeżycia							
Skoro-Sajer 2007	24 mies.	Ogółem	80,0	25	43,0	31	TAK p=0,02
Wskaźnik 3-letniego przeżycia							
Skoro-Sajer 2007	24 mies.	Ogółem	80,0	25	37,0	31	TAK p=0,02
Wskaźnik 5-letniego przeżycia							
Skoro-Sajer 2007	24 mies.	Ogółem	53,0	25	16,0	31	TAK p=0,02

*wartość p wskazana przez autorów publikacji (obliczona za pomocą testu *log-rank*)

5.1.1.2. Zgony

W badaniu *Skoro-Sajer 2007* w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące odnotowano 5 zgonów. Przyczyną zgonu u czterech chorych była niewydolność prawokomorowa, u jednego chorego odnotowano zgon z powodu raka piersi. Zgony odnotowano po średnio 27 tygodniach (zakres: 26; 36 tygodni). W grupie kontrolnej odnotowano 26 zgonów z powodu niewydolności prawokomorowej.

Dane zaprezentowano w tabeli poniżej

Tabela 28.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	TRE		Brak terapii		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgony									
<i>Skoro-Sajer 2007</i>	24 mies.**	Ogółem	5 (20,0)	25	26 (83,9)	31	0,05 (0,01; 0,19)	-0,64 (-0,84; -0,44)	TAK

*na podstawie obliczeń własnych

**w przypadku grupy kontrolnej nie przedstawiono danych nt. okresu obserwacji

5.1.2. Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu

Po 6 miesiącach terapii treprostynilem obserwowano poprawę wyniku w skali 6MWD średnio o 59 m w porównaniu z wartością początkową 260 (111) m na początku badania i 319 (117) m po 6 miesiącach leczenia), wartość $p=0,01$. Natomiast po 12 miesiącach leczenia TRE średni wzrost 6MWD wyniósł 105 m (z 271 (107) m do 376 (89) m). Nie wskazano wartości dla grupy kontrolnej oraz nie odniesiono się do istotności statystycznej zmiany wyniku uzyskanej po 12 miesiącach. Uwzględniając jednak porównanie wielkości efektów uzyskanych po 6 i 12 miesiącach należy wnioskować o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji w dłuższym okresie obserwacji. Podkreślenia wymaga fakt uzyskania tak korzystnych wyników w populacji, w której ponad połowa chorych była w IV klasie czynnościowej NYHA/WHO.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	TRE		IS*
			Średnia (SD)	N	
Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych [m]					
<i>Skoro-Sajer 2007</i>	6 mies.	Ogółem	59 (b/d)**	25	TAK $p=0,01$

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	TRE		IS*
			Średnia (SD)	N	
	12 mies.		105 (b/d)***	19	b/d

*wartości wskazane przez autorów publikacji

**dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy średnia (SD) wartość początkowa dystansu przebytego w teście 6MWD oceniana u 25 chorych wynosiła 260 (111) m, a po okresie obserwacji 319 (117) m

***dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy średnia (SD) wartość dystansu przebytego w teście 6MWD oceniana u 19 chorych wzrosła od wartości 271 (107) m do 376 (89) m

5.1.3. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA

Po 6 miesiącach terapii treprostynilem klasa czynnościowa WHO/NYHA poprawiła się u 13 chorych i pozostała niezmienną u 12 chorych. Poprawa klasy czynnościowej względem wartości początkowej była statystycznie istotna.

Po 12 miesiącach leczenia TRE 5 chorych zakwalifikowano do klasy czynnościowej II, 13 chorych pozostało w klasie III, a jeden chory w klasie IV (przed rozpoczęciem terapii TRE 11 chorych zakwalifikowano do klasy czynnościowej III, a 14 – do IV). Nie wskazano wartości dla grupy kontrolnej. Autorzy nie wskazali również na istotność statystyczną wyników uzyskanych po 12 miesiącach, jednak przedstawione dane jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność TRE w zakresie poprawy stanu klinicznego chorych – u większości chorych, którzy w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu było w IV klasie czynnościowej już po 6 miesiącach leczenia uzyskało poprawę klasy czynnościowej. Po 12 miesiącach tylko 1 spośród 19 chorych kwalifikował się do IV klasy czynnościowej.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	TRE		IS*
			n (%)	N	
Poprawa klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych**					
<i>Skoro-Sajer 2007</i>	6 mies.	Ogółem	13 (52,0)	25	TAK p=0,001
Brak zmian w zakresie klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych					
<i>Skoro-Sajer 2007</i>	6 mies.	Ogółem	12 (48,0)	25	b/d
Klasa czynnościowa wg WHO/NYHA osiągnięta po 12 miesiącach terapii					
<i>Skoro-Sajer 2007</i>	12 mies.	Chorzy sklasyfikowani do II klasy czynnościowej	5 (26,3)	19	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	TRE		IS*
			n (%)	N	
		Chorzy sklasyfikowani do III klasy czynnościowej	13 (68,4)		
		Chorzy sklasyfikowani do IV klasy czynnościowej	1 (5,3)		

*wartości wskazane przez autorów publikacji

**na początku badania 11 chorych sklasyfikowano do III, a 14 chorych do IV klasy czynnościowej wg WHO/NYHA

5.1.4. Stężenie peptydu natriuretycznego typu B w osoczu

Po 12 miesiącach leczenia TRE średnia wartość stężenia BNP oceniana u 19 chorych zmniejszyła się od wartości 270 pg/ml (zakres: 63; 770 pg/ml) do 180 pg/ml (zakres: 55; 394 pg/ml). Autorzy publikacji wskazali, że zmiana jest istotna statystycznie ($p=0,02$). Nie wskazano wartości dla grupy kontrolnej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.

Stężenie peptydu natriuretycznego typu B w osoczu po 12 miesiącach terapii

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	TRE		IS*
			Średnia (SD)	N	
Stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP) w osoczu [pg/ml]					
<i>Skoro-Sajer 2007</i>	12 mies.	Ogółem	180 (78)**	19	TAK ($p=0,02$)

*wartości wskazane przez autorów publikacji

**dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy średnia (SD) wartość stężenia BNP oceniana u 19 chorych zmniejszyła się od wartości 270 (107) pg/ml (zakres: 63; 770 pg/ml) do 180 (78) pg/ml (zakres: 55; 394 pg/ml)

5.1.5. Parametry hemodynamiczne

W ramach oceny skuteczności TRE oceniano także zmiany parametrów hemodynamicznych, obejmujące: ciśnienie w tętnicy płucnej (skurczowe, rozkurczowe i średnie), ciśnienie w prawym przedsionku, pojemność minutową serca, wartość wskaźnika sercowego, wartość wysycenia tlenem krwi żyłnej mieszanej, wartość oporu naczyniowego płucnego, wartość ciśnienia końcoworozkurczowego w prawej komorze, tętno oraz wartość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Z powodu pięciu zgonów i jednego zakończonego powodzeniem przeszczepienia płuc przed zakończeniem 12-miesięcznego leczenia, jedynie 19 chorych poddano kontrolnemu cewnikowaniu prawego serca w celu przedstawienia zmian

hemodynamicznych względem wartości początkowej. Nie wskazano wartości dla grupy kontrolnej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Zmiana parametrów hemodynamicznych względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS Średnia (SD) [mies.]	Populacja	TRE		IS**
			Średnia (SD)*	N	
Średnia zmiana skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAPs) względem wartości początkowej [mm Hg]					
Skoro-Sajer 2007	19 (6,3) mies.	Ogółem	-7,8 (17)	19	NIE
Średnia zmiana rozkurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAPd) względem wartości początkowej [mm Hg]					
Skoro-Sajer 2007	19 (6,3) mies.	Ogółem	-0,8 (10,2)	19	NIE
Średnia zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej (PAPm) względem wartości początkowej [mm Hg]					
Skoro-Sajer 2007	19 (6,3) mies.	Ogółem	-3,5 (9,2)	19	NIE
Średnia zmiana ciśnienia w prawym przedsionku (RAPm) względem wartości początkowej [mm Hg]					
Skoro-Sajer 2007	19 (6,3) mies.	Ogółem	-1,7 (3,4)	19	NIE
Zmiana pojemności minutowej serca (CO) względem wartości początkowej [l/min]					
Skoro-Sajer 2007	19 (6,3) mies.	Ogółem	0,7 (1,2)	19	TAK p=0,007
Zmiana wartości wskaźnika sercowego (CI) względem wartości początkowej [l/min/m ²]					
Skoro-Sajer 2007	19 (6,3) mies.	Ogółem	0,3 (0,5)	19	TAK p=0,02
Zmiana wartości wysycenia tlenem krwi żyłnej mieszanej (SvO ₂) względem wartości początkowej [%]					
Skoro-Sajer 2007	19 (6,3) mies.	Ogółem	3,7 (9,1)	19	NIE
Zmiana wartości oporu naczyniowego płucnego (PVR) względem wartości początkowej [dyn*s*cm ⁻⁵]					
Skoro-Sajer 2007	19 (6,3) mies.	Ogółem	-116 (325)	19	TAK p=0,01
Zmiana wartości ciśnienia końcoworozkurczowego w prawej komorze (RVEDP) względem wartości początkowej [mm Hg]					
Skoro-Sajer 2007	19 (6,3) mies.	Ogółem	-3,5 (6,6)	19	TAK p=0,01
Zmiana wartości tętna względem wartości początkowej [uderzeń/min]					
Skoro-Sajer 2007	19 (6,3) mies.	Ogółem	-1 (0,3)	19	NIE
Zmiana wartości ciśnienia skurczowego względem wartości początkowej [mm Hg]					

Badanie (publikacja)	OBS Średnia (SD) [mies.]	Populacja	TRE		IS**
			Średnia (SD)*	N	
<i>Skoro-Sajer 2007</i>	19 (6,3) mies.	Ogółem	-8,2 (3,9)	19	TAK p=0,03
Zmiana wartości ciśnienia rozkurczowego względem wartości początkowej [mm Hg]					
<i>Skoro-Sajer 2007</i>	19 (6,3) mies.	Ogółem	-3,5 (2,4)	19	TAK p=0,03

*zmianę parametrów hemodynamicznych względem wartości początkowych oceniano za pomocą testu t Studenta dla prób zależnych

**wartości wskazane przez autorów publikacji

5.2. Ocena bezpieczeństwa

5.2.1. Zdarzenia niepożądane

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi u chorych stosujących TRE były ból w jamie brzusznej w miejscu infuzji (86%), rumień w miejscu infuzji (76%) i krwihak (34%). Ponadto stwierdzono dwa przypadki ropnia w miejscu infuzji, które wymagały nacięcia chirurgicznego i leczenia antybiotykami doustnymi. Zgłaszano również przypadki przemijającej biegunki (12%), bólu szczęki (4%) oraz uderzenia gorąca (4%) o łagodnym stopniu nasilenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	TRE	
				n (%)*	N
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>Skoro-Sajer 2007</i>	24 mies.	Ogółem	Biegunka	3 (12,0)	25
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
<i>Skoro-Sajer 2007</i>	24 mies.	Ogółem	Ból szczęki	1 (4,0)	25
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
<i>Skoro-Sajer 2007</i>	24 mies.	Ogółem	Ból w jamie brzusznej w miejscu infuzji	b/d (86)**	25
			Rumień w miejscu infuzji	19 (76,0)	
			Krwiak	b/d (34)***	
			Ropień w miejscu infuzji	2 (8,0)	
			Uderzenia gorąca	1 (4,0)	

*wartość n obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji

**na podstawie podanego odsetka nie jest możliwe wskazanie czy zdarzenie wystąpiło u 21 (84%) czy u 22 (88%) chorych

***na podstawie podanego odsetka nie jest możliwe wskazanie czy zdarzenie wystąpiło u 8 (32%) czy u 9 (36%) chorych

6. Ocena skuteczności treprostynilu – przeżycie całkowite

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania, w których autorzy przedstawili wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w subpopulacji chorych na CTEPH:

- 1) badanie *Sadushi-Kolici 2012* zawierające prospektywnie zgromadzone dane z rejestru dotyczącego dorosłych chorych z zaawansowanym, przedwłośniczkowym nadciśnieniem płucnym, którzy otrzymywali treprostynil s.c. w ramach leczenia pierwszej linii. Do badania włączono łącznie 111 chorych, w tym 42 chorych z CTEPH²⁰ oraz 39 chorych z PAH;
- 2) badanie *Lang 2006* będące badaniem retrospektywnym, jednoramiennym, wielkośrodkowym, otwartym, które prowadzono w populacji chorych z CTEPH oraz PAH. W badaniu łącznie uczestniczyło 122 chorych, spośród których 99 stanowiło chorych na PAH a 23 miało stwierdzony CTEPH.

Wyniki przedstawione łącznie dla populacji chorych na CTEPH i PAH nie stanowiły przedmiotu niniejszego opracowania. W ramach niniejszego opracowania przedstawiono wyniki dla przeżycia całkowitego uzyskane w podgrupie chorych na CTEPH oraz w celu umożliwienia ich odniesienia – również w podgrupie chorych na PAH (ew. w innych wyodrębnionych ze względu na etiologię choroby podgrupach).

W badaniu *Sadushi-Kolici 2012* ocenę przeżycia całkowitego przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymywali TRE s.c.

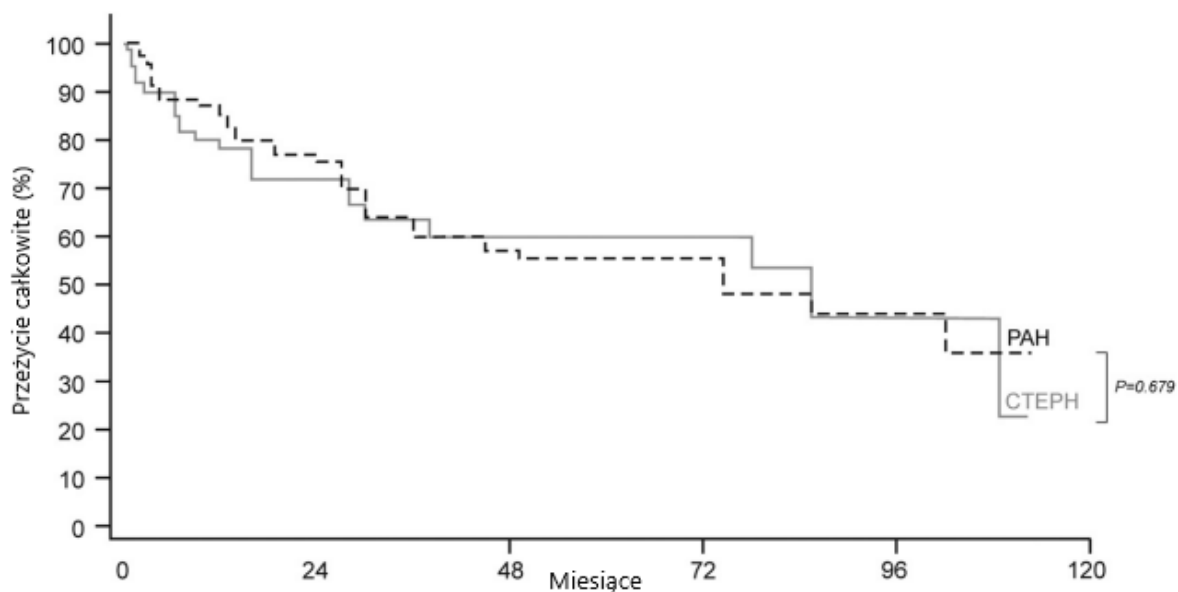
Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami chorych z CTEPH oraz PAH w zakresie wskaźników OS (p-wartość=0,679). Wskaźniki OS u chorych z CTEPH wynosiły 79%, 60% i 42% odpowiednio po 1, 5 i 9 latach, natomiast w grupie chorych z PAH – 86%, 56% i 38%.

Wykres przedstawiający wskaźniki OS w publikacji *Sadushi-Kolici 2012* zaprezentowano poniżej.

²⁰ 25 (59,5%) z 42 chorych na CTEPH było uczestnikami badania *Skoro-Sajer 2007* włączonego do niniejszej analizy

Rysunek 4.

Wskaźnik przeżycia całkowitego wśród chorych z CTEPH oraz PAH



Źródło: *Sadushi-Kolici 2012*

Skuteczność stosowania TRE w zakresie danych dotyczących przeżycia całkowitego w leczeniu chorych z CTEPH oceniono także na podstawie badania jednoramiennego *Lang 2006*.

W ramach oceny skuteczności uwzględniono dane dla populacji chorych z CTEPH. Ocenę przeprowadzono dla najdłuższego okresu obserwacji tj. 3 lata²¹.

Zgodnie z informacją przedstawioną w artykule *Lang 2006* wskaźniki przeżycia są porównywalne w przypadku chorych z CTEPH oraz chorych z PAH o różnych etiologiach. Dane te wskazują na skuteczność treprostynilu podawanego podskórnie w zakresie wydłużenia czasu przeżycia niezależnie od etiologii nadciśnienia płucnego.

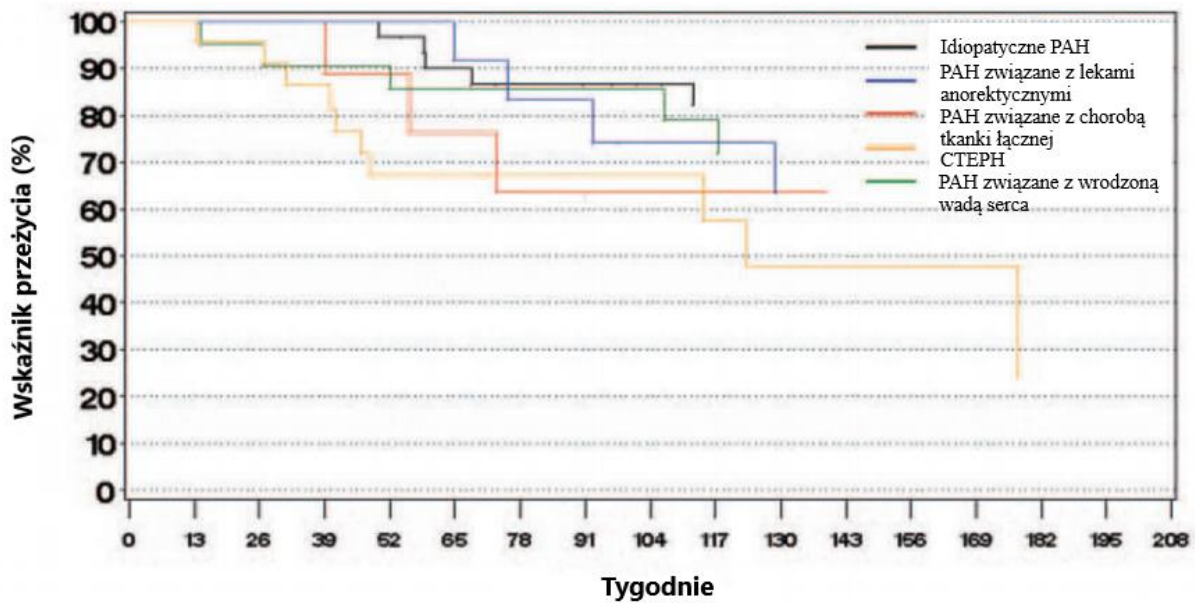
Wnioskowanie to jest spójne z informacją przedstawioną w dokumencie *EMA 2020*, w której na podstawie publikacji *Lang 2006* podkreślono długotrwałe utrzymanie skuteczności leczenia TRE.

²¹ Średni okres obserwacji w badaniu *Lang 2006* wynosił 26,2 mies. (SE: 17,2; zakres: 3; 57 mies.), natomiast analizy przeżycia w populacji ogółem (CTEPH i PAH) przedstawiono dla maksymalnie 4 lat obserwacji

Wykres dotyczący wskaźników przeżycia przedstawionych w publikacji *Lang 2006* zaprezentowano poniżej.

Rysunek 5.

Wskaźniki przeżycia wśród chorych z nadciśnieniem płucnym w podziale ze względu na etiologię choroby



Źródło: *Lang 2006*

7. Ocena skuteczności leczenia treprostynilem w porównaniu z riocyguatem

W wyniku dwuetapowego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania randomizowane przeprowadzone w populacji chorych na CTEPH.

- 1) badanie *CTREPH* dotyczące porównania TRE w wysokiej dawce względem TRE w niskiej dawce;
Klasyczny projekt kontrolowany placebo nie był wykonalny z powodu charakterystycznego zapachu roztworu treprostynilu i przewidywanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia wywołanych przez treprostynilu podawany podskórnie. W związku z tym jako komparator zastosowano niską dawkę ok. 3ng/kg/min. Oczekiwano, że tak niska dawka nie będzie miała wpływu na skuteczność (nie wykazano klinicznej poprawy u chorych z PAH stosujących niską dawkę TRE 3 ng/kg/min), w związku z czym została użyta jako ramię kontrolne zamiast placebo w celu uzyskania zaślepienia. Podejście to jest uważane za właściwe [EMA 2020].
- 2) badanie *CHEST-1* dotyczące porównania RIOC względem PLC oraz jego kontynuację – badanie *CHEST-2*, w którym wszyscy chorzy byli leczeni RIOC a wyniki zostały przedstawione w grupach zgodnie z pierwotnym przydziałem chorych, tj. RIOC-RIOC oraz PLC/RIOC.

Przeprowadzono ocenę ich homogeniczności, w wyniku której stwierdzono znaczącą heterogeniczność, która w opinii analityków jest na tyle znacząca, że może mieć wpływ na wyniki uzyskiwane w porównaniu pośrednim. Najistotniejsze źródła heterogeniczności to:

- Populacja – chorzy uczestniczący w badaniu *CTREPH* byli starsi oraz cechowali się większym obciążeniem chorobą w porównaniu z chorymi biorącymi udział w badaniu *CHEST-1* (krótszy dystans w teście 6MWT oraz wyższy odsetek uczestników w IV klasie czynnościowej wg NYHA/WHO);
- Metodyka badań – grupa kontrolna w badaniu *CTREPH* otrzymywała niską dawkę TRE. Była ona dawką, przy której nie zakładano uzyskania efektu zdrowotnego, jednak w kontekście porównania pośredniego brak jest pełnej zgodności z grupą kontrolną w postaci PLC z badania *CHEST-1*;
- Okres obserwacji – większość wyników dotyczących oceny skuteczności przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie w badaniu *CTREPH*

oraz 16 tygodni w badaniu *CHEST-1* (fazy zaślepienie badań). Tylko wynik dla zmiany dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych przedstawiono w badaniu *CTREPH* również dla 12 tygodni, co daje możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego, jednak należy zauważyć, że nadal różnica pomiędzy tymi okresami wynosi 4 tygodnie. Z kolei wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie z badania *CTREPH* porównano z wynikami przedstawionymi w badaniu *CHEST-2*, tj. dla okresu obserwacji wynoszącego 28 tygodni, na który składa się okres 16 tygodni z fazy zaślepionej badania oraz kolejnych 12 tygodni z okresu otwartego badania, w którym chorzy kontynuowali leczenie RIOC.

Szczegółowy opis oceny homogeniczności przedstawiono w rozdziale 3.7.

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki porównania pośredniego wraz z omówieniem ograniczeń. Ze względu na niską jakość porównania pośredniego przedstawiono również analizę porównawczą efektów zdrowotnych uzyskanych w grupie chorych leczonych wysoką dawką TRE z tymi uzyskanymi przez chorych z grupy leczonej RIOC. Nadal jednak należy mieć na uwadze różnice pomiędzy badaniami w zakresie m.in. obciążenia uczestników chorobą.

7.1. Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu

Wyniki dla zmiany dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu przedstawiono w badaniach dla okresów obserwacji wynoszących 12/16 tygodni oraz 24/28 tygodni, odpowiednio w badaniu *CTREPH* i badaniu *CHEST-1* oraz w badaniu *CTREPH* i badaniu *CHEST-2*. Był to jedyny punkt końcowy spójny z tym z badania *CHEST-1*, dla którego w badaniu *CTREPH* przedstawiono wyniki w okresie obserwacji krótszym niż 24 tygodnie.

Wynik porównania pośredniego uzyskany w czasie 12/16 tygodni (z oraz bez uwzględnienia LOCF) wskazuje na znamiennej statystycznie przewagę RIOC nad TRE, jednak należy podkreślić, iż uzyskany przez chorych poddanych terapii RIOC wynik odnotowano w dłuższym okresie obserwacji a różnica pomiędzy RIOC i PLC była znacznie wyższa niż pomiędzy wysoką i niską dawką TRE. Biorąc pod uwagę powyższe należy wnioskować o niskiej jakości uzyskanych wyników, który jak wspomniano na etapie oceny homogeniczności badań może wynikać ze zidentyfikowanych obszarów rozbieżności.

Wyniki porównania pośredniego TRE względem RIOC dla zmiany dystansu przebytego w 6-minutowym teście chodu w czasie 24/28 tygodni różnią się w zależności od zastosowania

imputacji LOCF. Wyniki uzyskane z zastosowaniem LOCF wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami, podczas gdy wynik analizy przeprowadzonej bez LOCF wskazuje na znamienne statystycznie przewagę RIOC. Podobnie jak w przypadku wyników dla okresu obserwacji wynoszącego 12/16 tygodni należy wskazać na różnicę w okresie obserwacji oraz nominalne różnice w charakterystyce populacji, jak również w przypadku wyników w dłuższym okresie obserwacji na fakt, iż wyniki uzyskane w badaniu *CHEST-2* przez grupę kontrolną w czasie łącznie 28 tygodni zawierają okres 12 tygodni, kiedy to po okresie przyjmowania PLC chorzy rozpoczynają leczenie RIOC. Wyniki tego porównania również należy traktować jako wyniki o niskiej wiarygodności.

Bardzo duży wpływ na wykazanie lub brak różnic pomiędzy analizowanymi grupami miała konstrukcja obydwu badań. Zarówno w badaniu CTREPH, jak i w badaniu *CHEST-1/CHEST-2* wyniki w grupach badanych w czasie 24 tygodni są widocznie korzystniejsze w porównaniu z tymi, jakie chorzy uzyskali w czasie 12 tygodni. W przypadku grup kontrolnych wpływ metodyki badań jest szczególnie duży. W przypadku badania CTREPH grupę kontrolną stanowiło nie placebo a niska dawka TRE, która umożliwiła chorym osiągnięcie efektu zdrowotnego nieróżniącego się istotnie statystycznie od efektu w grupie badanej. Należy jednak podkreślić, że po 12 miesiącach efekt ten uległ znaczącej redukcji. Było to zgodne z założeniami autorów analizy, którzy przyjmowali, że efekt ten będzie porównywalny do efektu placebo. Z kolei w badaniu *CHEST* wyniki w czasie 16 tygodni przedstawiono w porównaniu do grupy przyjmującej PLC, w której niemożliwe było uzyskanie efektu zdrowotnego na poziomie zbliżonym do niskiej dawki TRE z badania CTREPH – wynik świadczył o pogorszeniu stanu zdrowia tych chorych. Po 16 tygodniach chorzy z grupy poddanej terapii PLC rozpoczęli terapię RIOC, która zgodnie z zaleceniami rozpoczynała się od niskiej dawki leku a następnie była dostosowywana osiągając w czasie 12 tygodni dawkę docelową. Doprowadziło to do sytuacji, w której w grupie kontrolnej uzyskany efekt był nieistotnie statystycznie niższy od wyniku uzyskanego u chorych przez cały analizowany okres leczonych RIOC.

Reasumując, uzależnienie efektów uzyskiwanych w grupach kontrolnych, zarówno w czasie 12, jak i 24 tygodni przekłada się na znaczące ograniczenia wnioskowania na podstawie wyników porównania pośredniego. Ze względu na liczne ograniczenia, w celu porównania wyników uzyskanych w grupach badanych (TRE i RIOC) wykorzystano dodatkową możliwość jaką daje porównanie pośrednie, tj. podstawiono efekt zdrowotny uzyskany w grupie kontrolnej z badania CTREPH (TRE w niskiej dawce) za efekt uzyskany w grupie kontrolnej z badania *CHEST* (odpowiednio PLC z badania *CHEST-1* i za PLC->RIOC z badania *CHEST-2*).

Przeliczono parametr MD z badania CHEST a następnie wykorzystano je do ponownego przeliczenia porównania pośredniego. W wyniku tego postępowania żaden z analizowanych wyników nie uzyskał istotności statystycznej, co stanowi dodatkowy argument dla wnioskowania o porównywalnej skuteczności TRE i RIOC w odniesieniu do oceny dystansu w teście 6-minutowego chodu.

Zestawienie wyników uzyskanych w czasie 12 i 24 tygodni w grupach badanych wskazuje, że chorzy poddani terapii RIOC uzyskiwali większą poprawę długości dystansu w teście 6-minutowego chodu w porównaniu do chorych poddanych terapii TRE. Biorąc jednak pod uwagę wszystkie źródła heterogeniczności a szczególnie fakt, iż populacja leczona TRE była znacznie bardziej obciążona chorobą a przedstawione wyniki odnotowano w czasie o 4 tygodnie krótszym niż w przypadku RIOC, należy wnioskować, iż w przypadku braku tych rozbieżności wyniki prawdopodobnie byłyby co najmniej porównywalne.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.

Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu (po 12-16 tygodniach oraz po 24-28 tygodniach) – porównanie pośrednie TRE (wysoka dawka) vs RIOC

Punkt końcowy	Badanie CTREPH*					Badanie CHEST-1 (12 tyg.) / Badanie CHEST-2 (24 tyg.)					Wynik porównania pośredniego	
	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		MD (95% CI)^	RIOC (12 tyg.) / RIO→RIO (24 tyg)		PLC (12 tyg.) / PLC→RIO (24 tyg.)		MD (95% CI)^	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
12 tygodni (badanie CTREPH [Sadushi-Kolici 2019]) – 16 tygodni (badanie CHEST-1 [Ghofrani 2013]**)												
Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych	32,7 (63,5)	53	27,3 (57,3)	52	5,40 (-17,73; 28,53)	39 (79)	173	-6 (84)	88	45,00 (23,87; 66,13)	-39,60 (-70,93; -8,27)	TAK
24 tygodni (badanie CTREPH [Sadushi-Kolici 2019]) – 28 tygodni (badanie CHEST-2 [Simonneau 2014]***)												
Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych	45,4 (71,3)	53	3,8 (56,2)	52	41,60 (17,07; 66,13)	57 (69)	155	43 (72)	82	14,00 (-5,00; 33,00)	27,60 (-3,43; 58,63)	NIE
12 tygodni (badanie CTREPH [Sadushi-Kolici 2019]) – 16 tygodni (badanie CHEST-1 [Simonneau 2014])												

Punkt końcowy	Badanie CTREPH*					Badanie CHEST-1 (12 tyg.) / Badanie CHEST-2 (24 tyg.)					Wynik porównania pośredniego	
	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		MD (95% CI)^	RIO (12 tyg.) / RIO→RIO (24 tyg.)		PLC (12 tyg.) / PLC→RIO (24 tyg.)		MD (95% CI)^	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych	32,7 (63,5)	53	27,3 (57,3)	52	5,40 (-17,73; 28,53)	50 (59)	154	8 (63)	81	42,00 (25,41; 58,59)	-36,60 (-65,06; -8,14)	TAK
24 tygodni (badanie CTREPH [Sadushi-Kolici 2019]) – 28 tygodni (badanie CHEST-2 [Simonneau 2014])												
Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych	45,4 (71,3)	53	3,8 (56,2)	52	41,60 (17,07; 66,13)	61 (59)	154	51 (64)	75	10,00 (-7,22; 27,22)	31,60 (1,63; 61,57)	TAK

*brakujące dane (dla 4 chorych w grupie wysokodawkowej i 5 chorych w grupie niskodawkowej w 12. Tyg. leczenia) zostały przypisane przy użyciu metody przeniesienia danych z ostatniej dostępnej obserwacji (LOCF, ang *last observation carried forward*)

**analiza w zmodyfikowanej populacji ITT obejmująca zmianę od wartości początkowej do ostatniej zaobserwowanej wartości (bez uwzględnienia okresu obserwacji) wśród chorych, którzy ukończyli badanie lub wycofali się; najgorszą wartość (0 m) przypisywano w przypadku zgonu lub pogorszenia stanu klinicznego bez wizyty końcowej lub bez pomiaru na wizycie końcowej

***brakujące dane zostały przypisane przy użyciu metody przeniesienia danych z ostatniej dostępnej obserwacji (LOCF, ang *last observation carried forward*) z przypisaniem najgorszej wartości

^wartość obliczona samodzielnie

7.2. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO / NYHA

Ocenę częstości zmiany klasy czynnościowej oceniano w badaniu *CTREPH* wyłącznie w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie, co powodowało, że jedyną możliwością wykonania porównania pośredniego TRE względem RIOC było wykorzystanie wyników z badania CHEST-2 (łącznie dla 28 tygodni, 16 tygodni – faza zaślepiona badania oraz 12 tygodni – otwarta kontynuacja leczenia).

Uzyskane wyniki świadczą o istotnie statystycznie wyższym odsetku chorych, u których odnotowaną poprawę klasy czynnościowej w grupie TRE w porównaniu z RIOC. Wykazano także znamienne statystycznie niższy odsetek chorych, u których nie odnotowano zmiany klasy czynnościowej. Warto podkreślić, że tak korzystne wyniki odnotowano w czasie o 4 tygodnie krótszym niż w grupie RIOC. Nie stwierdzono natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania pogorszenia klasy czynnościowej NYHA/WHO. Wyniki były spójne, niezależnie od zastosowania bądź braku imputacji LOCF.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.

Zmiana klasy czynnościowej wg WHO / NYHA – porównanie pośrednie TRE (wysoka dawka) vs RIO

Punkt końcowy	Badanie CTREPH					Badanie CHEST-2				Wynik porównania pośredniego		
	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		OR/RD (95% CI)	RIO→RIO		PLC→RIO		OR/RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
24 tygodni (badanie CTREPH [Sadushi-Kolici 2019]) – 28 tygodni (badanie CHEST-2 [Simonneau 2014])												
Poprawa klasy czynnościowej wg WHO / NYHA względem wartości początkowych	27 (52,9)**	51*	9 (18,8)^	48*	OR=4,88 (1,96; 12,11)	64 (41,3)#	155###	32 (39,5)#	81##	OR=1,08 (0,62; 1,86)	OR=3,8 (-1,31; 8,91)	TAK
					RD=0,34 (0,17; 0,52)					RD=0,02 (-0,11; 0,15)	RD=0,32 (0,10; 0,54)	
					OR=4,88 (1,96; 12,11)	62 (40,8)	152	31 (39,7)	78	OR=1,04 (0,60; 1,82)	OR=3,84 (-1,27; 8,95)	TAK
					RD=0,34 (0,17; 0,52)					RD=0,01 (-0,12; 0,14)	RD=0,33 (0,11; 0,55)	
Brak zmian w zakresie klasy czynnościowej wg WHO / NYHA względem wartości początkowych	22 (43,1)***	51*	36 (75,0)^	48*	OR=0,25 (0,11; 0,60)	85 (54,8)#	155###	46 (56,8)#	81##	OR=0,92 (0,54; 1,59)	OR=-0,67 (-1,25; -0,09)	TAK
					RD=-0,32 (-0,50; -0,14)					RD=0,02 (-0,15; 0,11)	RD=-0,34 (-0,56; -0,12)	
					OR=0,25 (0,11; 0,60)	85 (55,9)	152	45 (57,7)	78	OR=0,93 (0,54; 1,62)	OR=-0,68 (-1,27; -0,09)	TAK
					RD=-0,32 (-0,50; -0,14)					RD=-0,02 (-0,15; 0,12)	RD=-0,30 (-0,53; -0,08)	
Pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO / NYHA względem wartości początkowych	2 (3,9)	51*	3 (6,3)	48*	OR=0,61 (0,10; 3,83)	6 (3,9)#	155###	3 (3,7)#	81##	OR=1,05 (0,25; 4,30)	OR=-0,44 (-3,19; 2,31)	NIE
					RD=-0,02 (-0,11; 0,06)					RD=0,002 (-0,05; 0,05)	RD=-0,02 (-0,12; 0,08)	
					OR=0,61 (0,10; 3,83)	5 (3,3)	152	2 (2,6)	78	OR=1,29 (0,25; 6,82)	OR=-0,68 (-4,46; 3,10)	NIE

Punkt końcowy	Badanie CTREPH					Badanie CHEST-2				Wynik porównania pośredniego		
	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		OR/RD (95% CI)	RIO→RIO		PLC→RIO		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
					RD=-0,02 (-0,11; 0,06)					RD=0,01 (-0,04; 0,05)	RD=-0,03 (-0,13; 0,07)	

*dla dwóch chorych z kohorty wysokodawkowej oraz dla czterech chorych z kohorty niskodawkowej dane nie były dostępne

**w badaniu wskazano 51%; przyczyna rozbieżności nie jest znana

***w badaniu wskazano 42%; przyczyna rozbieżności nie jest znana

^w badaniu wskazano 17%; przyczyna rozbieżności nie jest znana

^^w badaniu wskazano 69%; przyczyna rozbieżności nie jest znana

#wartość n obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji

##brakujące dane zostały przypisane przy użyciu metody przeniesienia danych z ostatniej dostępnej obserwacji (LOCF, ang *last observation carried forward*)

7.3. Zmiana wyniku w skali Borga

Analiza zmiany wyniku w skali Borga dotyczącej oceny nasilenia duszności przeprowadzono z wykorzystaniem danych dla okresu obserwacji wynoszącego 24/28 tygodni.

Uzyskane wyniki wskazują na brak znamienych różnic pomiędzy TRE i RIOC.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Zmiana wyniku w skali Borga – porównanie pośrednie TRE (wysoka dawka) vs RIOC

Punkt końcowy	Badanie <i>CTREPH</i>					Badanie <i>CHEST-2</i>					Wynik porównania pośredniego	
	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		MD (95% CI)	RIOC→RIOC		PLC→RIOC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
24 tygodni (badanie <i>CTREPH</i> [Sadushi-Kolici 2019]) – 28 tygodni (badanie <i>CHEST-2</i> [Simonneau 2014])												
Zmiana wyniku w skali Borga względem wartości początkowych [pkt]	-0,44 (2,21)	48	-0,13 (2,43)	48	-0,31 (-1,24; 0,62)	-1,00 (2,36)	145	-0,70 (1,93)	75	-0,30 (-0,88; 0,28)	-0,01 (-1,11; 1,09)	NIE

7.4. Ocena jakości życia chorych z niewydolnością serca za pomocą kwestionariusza Minnesota

Przeprowadzono porównanie pośrednie TRE względem RIOC dotyczące oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem Minnesota w czasie 24/28 tygodni.

Uzyskany wynik świadczy o braku znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami. Wyniki uzyskane w grupach badanych wskazują na korzystniejszy efekt zdrowotny w grupie chorych poddanych terapii RIOC, jednak uwzględniając źródła heterogeniczności należy wnioskować, iż w przypadku ich wyeliminowania uzyskane wyniki byłyby porównywalne.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.

Zmiana wyniku kwestionariusza Minnesota w porównaniu z wartością początkową – porównanie pośrednie TRE (wysoka dawka) vs RIOC

Punkt końcowy	Badanie CTREPH					Badanie CHEST-2					Wynik porównania pośredniego	
	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		MD (95% CI)	RIOC→RIOC		PLC→RIOC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
24 tygodni (badanie CTREPH [Sadushi-Kolici 2019]) – 28 tygodni (badanie CHEST-2 [Simonneau 2014])												
Zmiana wyniku kwestionariusza Minnesota względem wartości początkowych [pkt]	-6,4 (22,9)	50	-4,6 (19,4)	46	-1,80 (-10,27; 6,67)	-13,2 (16,7)	138	-10,8 (18,9)	67	-2,40 (-7,71; 2,91)	0,60 (-9,40; 10,60)	NIE

7.5. Stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B

Porównanie pośrednie wykonane dla zmiany stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B wykazało brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy TRE i RIOCI. Wyniki uzyskane w grupach badanych wydają się być korzystniejsze u chorych poddanych terapii RIOCI, przy czym należy zwrócić uwagę na wysokie wartości odchyłeń standardowych, co świadczy o dużym zróżnicowaniu wyników uzyskiwanych przez poszczególnych chorych a tym samym o braku ich wiarygodności.

Podobnie jak w przypadku dystansu przebytego w teście 6-minutowego chordu wykorzystano dodatkową możliwość jaką daje porównanie pośrednie, tj. podstawiono efekt zdrowotny uzyskany w grupie kontrolnej z badania *CTREPH* (TRE w niskiej dawce) za efekt uzyskany w grupie kontrolnej z badania *CHEST* (odpowiednio PLC z badania *CHEST-1* i za PLC->RIOCI z badania *CHEST-2*). Przeliczono parametr MD z badania *CHEST* a następnie wykorzystano je do ponownego przeliczenia porównania pośredniego. W wyniku tego postępowania różnica pomiędzy TRE i RIOCI również nie uzyskała istotności statystycznej.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B

Punkt końcowy	Badanie <i>CTREPH</i>					Badanie <i>CHEST-2</i>					Wynik porównania pośredniego	
	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		MD (95% CI)	RIOC→RIOC		PLC→RIOC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
24 tygodni (badanie <i>CTREPH</i> [Sadushi-Kolici 2019]) – 28 tygodni (badanie <i>CHEST-2</i> [Simonneau 2014])												
Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B względem wartości początkowych [pg/ml]	-157,5 (1052,0)	46	330,6 (1456,7)	46	-488,10 (-1007,36; 31,16)	-316 (2350)	130	-508 (1137)	65	192,00 (-297,48, 681,48)	-680,10 (-1393,70; 33,50)	NIE

8. Ocena bezpieczeństwa leczenia treprostynilem w porównaniu z riocyguatem

Na podstawie oceny homogeniczności badań *CTREPH* i *CHEST-1/CHEST-2* stwierdzono, iż istnieje znacząca rozbieżność pomiędzy badaniami w zakresie okresów obserwacji, dla których raportowano dane o częstości zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *CTREPH* przedstawiono wyniki wyłącznie dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie, podczas gdy w badaniu *CHEST-1* dane te zaprezentowano dla 16 tygodni oraz następnie dla minimum 83 tygodni w badaniu *CHEST-2*, stanowiącego kontynuację badania *CHEST-1*.

Biorąc pod uwagę powyższe podjęto decyzję o odstąpieniu od przeprowadzenia zarówno porównania pośredniego, jak również uznano za niezasadne zestawienie wyników TRE względem RIOC.

Poniżej przedstawiono jakościową analizę porównawczą najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniach *CTREPH* oraz *CHEST-1* oraz zestawienie profili bezpieczeństwa obydwu leków. Ze względu na znaczące rozbieżności w okresach obserwacji, dla których przedstawiano wyniki w badaniach bardziej miarodajne wydaje się być opracowanie na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych.

8.1. Jakościowa analiza porównawcza TRE vs RIOC

W celu porównania jakościowego bezpieczeństwa treprostynilu i riocyguatu dokonano analizy zdarzeń i działań niepożądanych, które zostały zidentyfikowane u chorych podczas badań klinicznych *CTREPH* i *CHEST-1*.

Do analizy włączono zdarzenia, które wystąpiły u $\geq 10\%$ badanych stosujących treprostynilu w wysokiej dawce (ok. 30 ng/kg/min) w leczeniu ciężkiego, nieoperacyjnego przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych występujących w badaniu *CTREPH* związanych ze stosowaniem treprostynilu należą:

- ból w miejscu infuzji;
- biegunka;

- reakcja w miejscu infuzji;
- rumień w miejscu infuzji;
- ból kończyny;
- ból głowy.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem TRE obejmują więc zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej oraz zaburzeń żołądka i jelit. Ból głowy, ból kończyny oraz biegunka zostały sklasyfikowane jako ogólnoustrojowe działania niepożądane. Powyższe wskazuje, że najczęstsze zdarzenia niepożądane związane są ze sposobem podania treprostynilu (tj. podanie podskórne).

Do najczęściej raportowanych ($\geq 10\%$) zdarzeń niepożądanych występujących w badaniu *CHEST-1* zaliczono:

- ból głowy;
- zawroty głowy;
- niestrawność;
- obrzęk kończyn;
- zapalenie części nosowej gardła;
- nudności.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane występujące u chorych stosujących riocyguat należą do następujących kategorii: zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Należy więc wnioskować, że stosowanie zarówno treprostynilu, jak i riocyguatu związane jest z występowaniem podobnych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *CTREPH* do najczęściej raportowanych ($\geq 10\%$) ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczono niewydolność prawokomorową serca. W badaniu *CHEST-1* nie odnotowano ciężkiego zdarzenia niepożądanego występującego u $\geq 10\%$ chorych. Należy jednak zauważyć, iż częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowana w badaniach *CTREPH* i *CHEST-1* wyniosła odpowiednio 17,0% oraz 19,7%. Oznacza to, że SAE występowały z porównywalną częstością wśród chorych z CTEPH stosujących treprostynilu oraz riocyguat z tendencją na korzyść TRE, o której świadczy niższy odsetek

chorych, u których odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, dodatkowo wykazany dla dłuższego okresu obserwacji niż w przypadku RIOC.

8.2. Zestawienie profili bezpieczeństwa TRE vs RIOC na podstawie ChPL

Porównanie profili bezpieczeństwa treprostynilu oraz riocyguatu przeprowadzono na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych [ChPL Trepulmix®, ChPL Adempas®].

Zgodnie z danymi przedstawionymi w ChPL wśród chorych stosujących treprostynilu bardzo częste i częste występowanie zdarzeń niepożądanych odnotowano w następujących kategoriach:

- zaburzenia układu nerwowego;
- zaburzenia serca;
- zaburzenia żołądka i jelit;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Z kolei wśród chorych stosujących riocyguat bardzo częste i częste występowanie zdarzeń niepożądanych odnotowano w następujących kategoriach:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego;
- zaburzenia układu nerwowego;
- zaburzenia serca;
- zaburzenia naczyniowe;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia;
- zaburzenia żołądka i jelit;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych rozdziałach.

8.2.1. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych u chorych leczonych treprostynilem i riocyguatem

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminami preferowanymi MedDRA w klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstości występowania poniższych działań niepożądanych są przedstawione zgodnie z następującymi kategoriami: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Bardzo często występujące działania niepożądane u chorych leczonych treprostynilem obejmują ból głowy (ICD-10: R51), rozszerzenie naczyń krwionośnych (ICD-10: I73,9), biegunkę (ICD-10: A09), nudności (ICD-10: R11), ból szczęki (ICD-10: K10.8), ból w miejscu infuzji (ICD-10: T.85,8) odczyn w miejscu infuzji (ICD-10: T80.8) oraz krwawienie lub krwiak (ICD-10: T.81). Z kolei bardzo często występujące działania niepożądane u chorych leczonych riocyguatem obejmują zawroty głowy (ICD-10: R42), ból głowy (ICD-10: R51), niestrawność (ICD-10: K30), biegunkę (ICD-10: A09), nudności i wymioty (ICD-10: R11) oraz obrzęk obwodowy (ICD-10: R60.1).

Często występujące działania niepożądane u chorych leczonych treprostynilem obejmują zawroty głowy (ICD-10: R42), niedociśnienie tętnicze (ICD-10: I95.9), wysypkę (ICD-10: R21), ból mięśni (ICD-10: M79.1), ból stawów (ICD-10: M25.5), ból kończyn (ICD-10: M79.6), obrzęk (ICD-10: R60) oraz zaczerwienienie skóry (ICD-10: R23). Z kolei często występujące działania niepożądane u chorych leczonych riocyguatem obejmują zapalenie żołądka i jelit (ICD-10: K52), niedokrwistość (w tym poszczególne parametry laboratoryjne) (ICD-10: D50-D64), kołatanie serca (ICD-10: R00.2), niedociśnienie (ICD-10: R03.1), krwioplucie (ICD-10: R04.2), krwawienie z nosa (ICD-10: R04.0), przekrwienie błony śluzowej nosa (ICD-10: J31), zapalenie żołądka (ICD-10: K29.7), refluks żołądkowo-przełykowy (ICD-10: K21), dysfagię (ICD-10: R13), bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha (ICD-10: R10.1, R10.4), zaparcia (ICD-10: K59) oraz rozdęcie brzucha (ICD-10: R14).

Niezbyt często występujące działania niepożądane u chorych leczonych treprostynilem obejmują obrzęk powiek (ICD-10: H02.8), niestrawność (ICD-10: K30), wymioty (ICD-10: R11), świąd (ICD-10: L29), wykwit (ICD-10: A67.1), ból pleców (ICD-10: M54.9), zmniejszenie apetytu (ICD-10: R63.0) oraz zmęczenie (ICD-10: R53). Z kolei niezbyt często występujące działania niepożądane u chorych leczonych riocyguatem obejmują krwotok płucny (ICD-10: R04.8).

Podsumowanie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych treprostynilem i riocyguatem

Częstość występowania	Treprostynil [ChPL Trepulmix®]	Riocyguat [ChPL Adempas®]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Często	-	Zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Często	-	Niedokrwistość (w tym poszczególne parametry laboratoryjne)
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	Ból głowy	Zawroty głowy, ból głowy
Często	Zawroty głowy	-
Zaburzenia oka		
Niezbyt często	Obrzęk powiek	-
Zaburzenia serca		
Bardzo często	Rozszerzenie naczyń krwionośnych	-
Często	Niedociśnienie tętnicze	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe		
Często	-	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Często	-	Krwioplucie, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa
Niezbyt często	-	Krwotok płucny ²²
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Biegunka, nudności	Niestrawność, biegunka, nudności, wymioty
Często	-	Zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, dysfagia, bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, zaparcia, rozdęcie brzucha
Niezbyt często	Niestrawność, wymioty	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Często	Wysypka	-
Niezbyt często	Świąd, wykwit	-
Zaburzenia 129reprosty-szkietetowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	Ból szczęki	-
Często	Ból mięśni, ból stawów, ból kończyn	-

²² w przeprowadzanych bez grupy kontrolnej, długoterminowych badaniach rozszerzonych zgłaszano występowanie krwotoku płucnego zakończonego zgonem

Częstość występowania	Treprostynil [ChPL Trepulmix®]	Riocyguat [ChPL Adempas®]
Niezbyt często	Ból pleców	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Ból w miejscu infuzji, odczyn w miejscu infuzji, krwawienie lub krwiak	Obrzęk obwodowy
Często	Obrzęk, zaczerwienienie skóry	-
Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu, zmęczenie	-

8.2.2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania treprostynilu i rioicyguatu

W ramach porównania bezpieczeństwa treprostynilu i rioicyguatu przedstawiono również specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania porównywanych interwencji opisane w *ChPL Adempas®* oraz *ChPL Trepulmix®*.

Zarostowa choroba żył płucnych

Leki rozszerzające naczynia płucne mogą znacznie pogorszyć stan sercowo-naczyniowy chorych z zarostową chorobą żył płucnych (PVOD, ang. *pulmonary veno-occlusive disease*). Z tego powodu podawanie rioicyguatu i treprostynilu takim chorym nie jest zalecane. Jeśli podczas leczenia u chorego wystąpi obrzęk płuc, należy rozważyć związaną z tym możliwość wystąpienia choroby zarostowej żył płucnych. Należy przerwać leczenie, ponieważ choroba zarostowa żył płucnych jest przeciwwskazaniem do stosowania zarówno treprostynilu, jak i rioicyguatu.

Przypadki krwawień

Z powodu wpływu na agregację płytek krwi treprostynilu może zwiększać ryzyko krwawienia, co zaobserwowano w postaci zwiększonej częstości krwawień z nosa i krwawień z przewodu pokarmowego (w tym krwawienia z żołądka i jelit, krwawienia z odbytu, krwawienia dziąseł i występowania smolistych stolców) w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH). W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności w sytuacjach, w których treprostynilu może zwiększać ryzyko krwawienia przez hamowanie agregacji płytek krwi. Jednoczesne podawanie treprostynilu i inhibitorów agregacji płytek krwi, w tym NLPZ, donorów tlenu azotu lub leków przeciwzakrzepowych, może zwiększyć ryzyko krwawienia. Należy prowadzić ścisłą kontrolę chorych przyjmujących leki przeciwzakrzepowe oraz unikać jednoczesnego stosowania innych leków przeciwplatek u chorych

przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Należy zwrócić uwagę, że u chorych z nadciśnieniem płucnym występuje większe prawdopodobieństwo krwawienia z dróg oddechowych, zwłaszcza u chorych otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe. Zalecane jest monitorowanie chorych przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, zgodnie z ogólnie przyjętą praktyką medyczną.

Ryzyko ciężkich i zakończonych zgonem krwawień z dróg oddechowych może być jeszcze większe podczas leczenia riocyguatem, zwłaszcza w przypadku występowania czynników ryzyka, takich jak niedawne epizody ciężkiego krwiopłucia, w tym przypadki leczone za pomocą embolizacji tętnicy oskrzelowej. Stosowania riocyguatu należy zatem unikać u chorych z ciężkim krwiopłuciem w wywiadzie lub u chorych poddanych uprzednio embolizacji tętnicy oskrzelowej.

Niedociśnienie

Treprostynil jest silnym lekiem rozszerzającym naczynia krwionośne, działającym ogólnoustrojowo i na naczynia płucne. U chorych wykazujących niskie systemowe ciśnienie tętnicze leczenie treprostynilem może zwiększyć ryzyko wystąpienia systemowego niedociśnienia tętniczego. W związku z tym nie zaleca się leczenia treprostynilem u chorych ze skurczowym ciśnieniem tętniczym poniżej 85 mmHg. W przypadku treprostynilu, zwiększenie ryzyka wystąpienia systemowego niedociśnienia tętniczego zgłaszano przy jednoczesnym stosowaniu z lekami moczopędnymi, przeciwnadciśnieniowymi lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne. Zaleca się monitorowanie systemowego ciśnienia tętniczego krwi i tętna podczas zmiany dawki, z poleceniem zaprzestania infuzji, jeżeli pojawią się oznaki rozwoju niedociśnienia tętniczego albo stwierdzone zostanie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynoszące 85 mmHg lub mniej.

Riocyguat również posiada właściwości rozszerzające naczynia, co może prowadzić do zmniejszenia ciśnienia krwi. Przed przepisaniem riocyguatu lekarze powinni dokładnie rozważyć, czy działanie rozszerzające naczynia może mieć niekorzystny wpływ na chorych z określonymi chorobami towarzyszącymi (m.in. otrzymujących leczenie przeciwnadciśnieniowe lub z niedociśnieniem spoczynkowym, hipowolemią, ciężkim zwężeniem drogi odpływu lewej komory serca lub zaburzeniami czynności układu autonomicznego). Riocyguatu nie wolno stosować u chorych ze skurczowym ciśnieniem krwi poniżej 95 mm Hg. Chorzy w wieku powyżej 65 lat są bardziej zagrożeni niedociśnieniem, dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania riocyguatu w tej podgrupie chorym.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Dawkowanie u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i nerek należy prowadzić ostrożnie. Należy równocześnie pamiętać, że ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) stanowią przeciwwskazanie do stosowania zarówno treprostynilu jak i riocyguatu. Ze względu na brak badań klinicznych z udziałem chorych z zaburzeniami czynności nerek nie ma ustalonych zaleceń dotyczących leczenia treprostynilem chorych z zaburzeniami czynności nerek. W związku z tym, że treprostynil i jego metabolity wydalane są głównie z moczem, zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia chorych z zaburzeniami czynności nerek, aby zapobiec szkodliwym następstwom związanym z możliwym zwiększeniem ekspozycji ogólnoustrojowej.

W przypadku riocyguatu, dane dotyczące chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) są ograniczone oraz brak jest danych dotyczących chorych dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania riocyguatu u tych chorych. Równocześnie chorzy z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do kluczowych badań, a ekspozycja na riocyguat była większa. Ponieważ u tych chorych występuje większe ryzyko niedociśnienia, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki riocyguatu.

9. Uzupełniająca ocena skuteczności terapii skojarzonej względem monoterapii

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, [REDACTED]

[REDACTED] możliwie jest zastosowanie terapii skojarzonej treprostynilem i riocyguatem.

W praktyce klinicznej będzie oznaczać to dodanie TRE do nieskutecznego RIOCI, jednak bez zaprzestania terapii RIOCI a więc zasadne jest przedstawienie danych dotyczących oceny skuteczności terapii skojarzonej (dodania TRE do RIOCI) względem zastosowania monoterapii.

Dane przedstawiono w poniższych rozdziałach.

9.1. Skuteczność terapii skojarzonej względem monoterapii

Aktualne wytyczne dotyczące leczenia CTEPH i przetrwałego/nawrotowego CTEPH po zabiegu PEA zalecają stosowanie riocyguatu. Należy jednak podkreślić, że riocyguat nie jest tolerowany i skuteczny u wszystkich chorych, w związku z czym istnieje niezaspokojona potrzeba włączenia alternatywnych metod leczenia CTEPH. Zakrzepowo – zatorowe nadciśnienie płucne i PAH, to choroby bardzo podobne histologicznie, to zaś stanowi uzasadnienie dla stosowania w przebiegu CTEPH terapii medycznych specyficznych dla PAH. Wśród nich wymienia się inhibitory fosfodiesterazy typu 5, antagonistów receptora endoteliny i analogi prostacykliny w celu ukierunkowania na mikronaczyniowy komponent CTEPH. Dodatkowo takie leczenie jest powszechne wśród chorych z nieoperacyjnym lub przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA [Ghofrani 2021].

W dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych (MERIT-1 i CREPTH), najbardziej obiecujące w leczeniu CTEPH wyniki wykazały dwie terapie z zastosowaniem macytentanu i treprostynilu. Uzyskane wyniki wskazują, że leki te mogą stanowić skuteczną opcję terapeutyczną niezależnie od tego z jaką terapią stosowaną w leczeniu PAH zostaną skojarzone (efekt terapeutyczny uzyskuje się poprzez wykorzystanie różnych mechanizmów działania ukierunkowanych na różne szlaki metaboliczne) [Ghofrani 2021].

Terapia skojarzona jest standardem leczenia w przebiegu PAH, a dane z badań dla TRE i macytentanu potwierdzają zastosowanie tego podejścia terapeutycznego również w CTEPH [Ghofrani 2021].

Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą zagrażającą życiu, charakteryzującą się postępującym wzrostem oporu naczyń płucnych, prowadzącym ostatecznie do niewydolności prawokomorowej i zgonu. W ciągu ostatnich 20 lat pojawiło się kilka specyficznych leków nakierowanych na dysfunkcję śródbłonna związaną z PAH.

W celu porównania korzyści płynących z monoterapii i terapii skojarzonej stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wnioski z odnalezionych przeglądów i metaanaliz.

W pierwszej kolejności dążono do odnalezienia publikacji dotyczących porównania monoterapii i leczenia skojarzonego stosowanych w leczeniu CTEPH. Zidentyfikowano publikację *Van Thor 2020* opisującą badanie obserwacyjne, do którego włączono 183 chorych na CTEPH, którzy byli nieoperacyjni lub mieli nadciśnienie płucne przetrwałe po zabiegu PEA, leczonych w okresie od 1 stycznia 2002 r. do 1 listopada 2019 r.

Średni czas obserwacji w grupie otrzymującej monoterapię wyniósł $3,4 \pm 1,7$ roku, podczas gdy w grupie leczonej terapią skojarzoną był to $3,3 \pm 1,8$ roku. Zgon odnotowano u 11 chorych (13%) leczonych monoterapią oraz u 20 (20%) chorych stosujących terapię skojarzoną. Szacowane roczne, 3-letnie i 5-letnie przeżycie wyniosło odpowiednio 99%, 92% i 79% dla monoterapii oraz odpowiednio 98%, 89% i 70% dla terapii skojarzonej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami dla tego punktu końcowego ($p=0,22$). Ponadto porównanie między różnymi strategiami terapii skojarzonej (RIOC+ERA oraz PDE5+ERA) również nie wykazało istotnej statystycznie różnicy ($p=0,52$). [Van Thor 2020]

Należy jednak podkreślić, iż w badaniu jedynie 1 chory otrzymywał lek z grupy prostacyklin w monoterapii i żaden z uczestników nie otrzymywał leczenia skojarzonego, w którym jeden ze składników stanowiłaby prostacyklina [Van Thor 2020]. Fakt ten stanowi znaczące ograniczenie wnioskowania, gdyż nie ma podstaw do przeniesienia go wprost na sytuację, w której chory leczony jest z zastosowaniem prostacykliny (m.in. treprostynilu).

W związku z powyższym zdecydowano o poszerzeniu wyszukiwania o doniesienia na temat porównania terapii skojarzonej względem monoterapii w leczeniu chorych na PAH.

Zidentyfikowano następujące publikacje:

- publikacja Lajoie 2016 – przegląd systematyczny, w którym uwzględniono 17 badań, w których łącznie wzięło udział 4 095 chorych. Do przeglądu włączano prospektywne, randomizowane badania oceniające wpływ dodatkowych terapii skojarzonych specyficznych dla PAH (zarówno wstępnych, jak i sekwencyjnych) w porównaniu z podstawową monoterapią specyficzną dla PAH u dorosłych chorych (badania dopuszczające chorych w wieku powyżej 12 lat były kwalifikowalne, jeśli większość ich uczestników stanowiły osoby dorosłe), trwające co najmniej 12 tygodni, w których chorzy stosowali terapie specyficzne dla PAH, w tym **prostaglandyny (epoprostenol, treprostinil i iloprost)**, antagoniści receptora endoteliny (ambrisentan, bozentan i macytentan), fosfodiesteraza-5 inhibitory (sildenafil, tadalafil i wardenafil), stymulatory rozpuszczalnej cykazy guanylowej (riociguat) i selektywny agonista receptora prostacykliny (seleksypag), w których raportowano jeden z pierwszorzędowych i drugorzędnych punktów końcowych będących przedmiotem zainteresowania;
- publikacja Pan 2018 – przegląd systematyczny, w którym uwzględniono 6 badań, w których łącznie wzięło udział 963 chorych. Do przeglądu włączano prospektywne, randomizowane badania oceniające wpływ dodatkowych terapii skojarzonych specyficznych dla PAH (zarówno wstępnych, jak i sekwencyjnych) w porównaniu z podstawową monoterapią u dorosłych chorych na PAH związane z chorobą tkanki łącznej; trwające co najmniej 12 tygodni, w których chorzy stosowali terapie specyficzne dla PAH, w tym **prostaglandyny (epoprostenol, treprostinil i iloprost)**, antagoniści receptora endoteliny (ERA: ambrisentan, bozentan i macytentan), inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5: sildenafil, tadalafil i wardenafil), stymulatory rozpuszczalnej cykazy guanylowej (stymulator sGC: riociguat) i selektywny agonista receptora prostacykliny (seleksypag);
- publikacja Fox 2011 – przegląd systematyczny, w którym uwzględniono 6 badań, w których łącznie wzięło udział 729 chorych. Do przeglądu włączano badania, w których uczestnicy byli losowo przydzielani do grupy placebo lub aktywnej terapii podawanych w skojarzeniu z zatwierdzoną terapią PAH; trwające co najmniej 12 tygodni; w których przedstawiono wyniki kliniczne dotyczące pogorszenia stanu klinicznego oraz wyników testu 6MWD;
- publikacja Studer 2020 – badanie retrospektywne, w których łącznie wzięło udział 1 706 chorych, mające na celu aktualizację danych dotyczących schematów leczenia, w tym porównanie wzorców leczenia dla dłuższego okresu tj. między okresami przed i po opublikowaniu wytycznych ESC/ERS z 2015 r. dla PAH.

W poniższych podrozdziałach omówiono dane uzyskane w odnalezionych publikacjach oraz przedstawiono wnioski sformułowane przez ich autorów. Szczegółowe zestawienie wyników uzyskanych w poszczególnych opracowaniach przedstawiono w załączniku 15.7.

Publikacja Lajoie 2016

Pierwszorzędownym punktem końcowym analizowanym w ramach przeglądu *Lajoie 2016* było pogorszenie stanu klinicznego (obejmujące wszystkie zdarzenia²³). Pogorszenie stanu klinicznego występowało istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących monoterapię (28%) niż u chorych leczonych terapią skojarzoną (17%). Wartość parametru RR w analizie zbiorczej wyniosła 0,65 (95%CI: 0,58; 0,72). Homogeniczność populacji dla tego punktu końcowego była stosunkowo wysoka (wartość I^2 wyniosła 18%).

W badaniu *Lajoie 2016* przedstawiono również wyniki metaanalizy w subpopulacjach chorych, uwzględniając podział na klasę stosowanych leków, czas trwania badania, schemat terapii w badaniu, typ PAH, klasę czynnościową wg WHO oraz wynik 6MWD. W przypadku prostanoidów nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między monoterapią, a terapią skojarzoną, wartość RR wyniosła 0,72 (95% CI 0,44; 1,16), przy czym należy wskazać na trend w kierunku przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią, który jest spójny z wnioskami uzyskanymi dla pozostałych podgrup wyróżnionych ze względu na klasy leków, jak również z wnioskiem ogółem, który jednoznacznie wskazuje na istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej względem monoterapii.

Należy zaznaczyć, że bez względu na stopień zaawansowania choroby (I-IV klasa czynnościowa wg WHO) pogorszenie stanu klinicznego występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie stosującej terapię skojarzoną niż monoterapię (RR=0,64; 95% CI: 0,50;0,82 w grupie chorych z I lub II klasą czynnościową oraz RR=0,69; 95% CI: 0,61; 0,77 w grupie chorych z III lub IV klasą czynnościową). Również w przypadku podziału wg schematu terapii zastosowanego w badaniu (dodana terapia sekwencyjna vs wstępna terapia skojarzona) czasu trwania badania (>6 mies. Vs ≤6 mies.) oraz typu PAH (IPAH vs APAH) niezależnie od

²³ Obejmuje pogorszenie stanu klinicznego prowadzące do zgonu z dowolnej przyczyny, pogorszenie stanu klinicznego prowadzące do hospitalizacji w związku z PAH, pogorszenie stanu klinicznego skutkujące przeszczepieniem płuca, pogorszenie stanu klinicznego skutkujące rozpoczęciem pozajelitowego leczenia prostaglandyną oraz pogorszenie stanu klinicznego w związku z progresją dającą objawy

podgrupy chorych pogorszenie stanu klinicznego występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie stosującej terapię skojarzoną niż monoterapię.

W ramach drugorzędowego punktu końcowego oceniano pogorszenie stanu klinicznego zależnie od pierwszego zdarzenia (zgon, przyjęcie do szpitala w związku z PAH, przeszczepienie płuca, intensyfikacja leczenia, w tym rozpoczęcie pozajelitowego leczenia prostaglandyną lub progresja dająca objawy). U chorych stosujących monoterapię oraz leczonych terapią skojarzoną pogorszenie stanu klinicznego:

- prowadzące do zgonu z dowolnej przyczyny stwierdzono odpowiednio u 4% i 3% chorych – parametr RR w analizie zbiorczej wyniósł 0,92;
- prowadzące do hospitalizacji w związku z PAH stwierdzono odpowiednio u 15% i 10% chorych – parametr RR w analizie zbiorczej wyniósł 0,71;
- skutkujące przeszczepieniem płuca stwierdzono u mniej niż 1% chorych w obu grupach – parametr RR w analizie zbiorczej wyniósł 0,56;
- skutkujące rozpoczęciem pozajelitowego leczenia prostaglandyną stwierdzono odpowiednio u 3% i 1% chorych – parametr RR w analizie zbiorczej wyniósł 0,38;
- w związku z progresją dającą objawy stwierdzono odpowiednio u 15% i 8% chorych – parametr RR w analizie zbiorczej wyniósł 0,53.

Różnica między grupami nie była istotna statystycznie w przypadku pogorszenia stanu klinicznego prowadzącego do zgonu i skutkującego przeszczepieniem płuca. Homogeniczność populacji w poszczególnych grupach była wysoka (wartość I^2 zawierała się w przedziale od 0 do 37%).

W ramach dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych oceniano również częstość występowania zgonów ogółem (11% chorych stosujących monoterapię oraz 8% chorych leczonych terapią skojarzoną) i zgonów związanych z PAH (9% chorych stosujących monoterapię oraz 7% chorych leczonych terapią skojarzoną), częstość poprawy klasy czynnościowej wg WHO (22% chorych stosujących monoterapię oraz 27% chorych leczonych terapią skojarzoną) i pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO (16% chorych stosujących monoterapię oraz 13% chorych leczonych terapią skojarzoną) oraz częstość przerwania terapii (10% chorych stosujących monoterapię oraz 14% chorych leczonych terapią skojarzoną). Również w przypadku dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych gorsze wyniki raportowano u chorych stosujących monoterapię – u większego odsetka stwierdzono występowanie zgonów (RR=0,86), zgonów związanych z PAH (RR=0,77) i pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO (RR=0,84) niż u chorych po terapii skojarzonej, przy czym różnice

między grupami nie były istotne statystycznie. Poprawa klasy czynnościowej wg WHO występowała istotnie statystycznie u chorych leczonych terapią skojarzoną niż u chorych otrzymujących monoterapię (RR=1,19).

Publikacja Pan 2018

Pogorszenie stanu klinicznego chorych na PAH związane z chorobą tkanki łącznej odnotowano w czterech badaniach. Analiza zbiorcza wykazała, że pogorszenie stanu klinicznego wystąpiło u 35,5% uczestników, z czego u 29,8% w grupie terapii skojarzonej i 42,4% w grupie monoterapii. Wyniki metaanalizy wykazały, że leczenie skojarzone istotnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego o 27% (RR 0,73, p=0,002), przy braku istotnej heterogeniczności między włączonymi badaniami ($I^2=13\%$). Ze względu na brak dostępnych danych nie można było przeprowadzić dalszych analiz podgrup w zależności od częstości występowania elementów pogorszenia stanu klinicznego, takich jak śmiertelność lub punkty końcowe odnoszące się do pogorszenia stanu klinicznego niezakończone zgonem.

W ramach przeglądu analizowano również zmiany wydolności wysiłkowej chorych. W porównaniu z monoterapią terapia skojarzona wiązała się z poprawą wydolności wysiłkowej, o czym świadczy wzrost wyniku 6MWD względem wartości początkowej o 21,38 m (p=0,32) w porównaniu z monoterapią, chociaż różnica między grupami nie była statystycznie istotna²⁴.

Publikacja Fox 2011

W publikacji Fox 2011 analizowanymi punktami końcowymi dotyczącymi pogorszenia stanu klinicznego były zgon, hospitalizacja, przeszczepienie płuc i eskalacja terapii PAH, pogorszenie stanu klinicznego jako łączny punkt końcowy złożony z tych zdarzeń oraz zmiana w wyniku 6MWD.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między terapią skojarzoną a monoterapią w przypadku częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego populacji ogółem, wartość RR wyniosła 0,42. Należy jednak zaznaczyć, że numerycznie większy odsetek chorych stosujących monoterapię (14,5%) doświadczył pogorszenia stanu klinicznego niż w przypadku chorych leczonych terapią skojarzoną (4,9%). Częstość poprawy klasy

²⁴ brak istotności statystycznej prawdopodobnie wynika ze znacznej heterogeniczności ($I^2=58\%$)

czynnościowej wg WHO na podstawie metaanalizy w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną oraz stosujących monoterapię również nie różniła się istotnie statystycznie między grupami, wartość RR wyniosła 1,32. Z kolei zmiana wyniku 6MWD względem wartości początkowej była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej terapię skojarzoną niż monoterapię, średnia różnica między grupami (MD) wyniosła 25,22 m.

Publikacja Studer 2020

W celu przedstawienia schematów leczenia farmakologicznego chorych z PAH rozpoczynających terapię dodatkowo zaprezentowano wyniki retrospektywnego badania *Studer 2020*. Badanie miało na celu porównanie wzorców leczenia dla dłuższego okresu obserwacji w czasie przed i po opublikowaniu wytycznych ESC/ERS z 2015 r. dotyczących leczenia nadciśnienia płucnego.

Spośród 1 878 chorych włączonych do badania 90,8% rozpoczęło monoterapię, a 9,2% terapię skojarzoną. Odsetek chorych leczonych terapią skojarzoną wzrósł z 5,7% w latach 2012-2013 do 13,0% w okresie sierpień 2015 – marzec 2017. Wśród chorych, u których rozpoczęto monoterapię 64,1%, 16,7% i 6,1% otrzymało odpowiednio PDE5, ERA i prostacyklinę. Z kolei terapię skojarzoną z PDE5 lub ERA stosowało odpowiednio 86,1% i 78,5% chorych.

Autorzy publikacji wskazali, że około 40,0% chorych przerwało stosowanie pierwotnie przypisanego leczenia, przy czym większość (80,3%) chorych przerwała terapię w ciągu pierwszego roku, a 80,0% nie rozpoczęło II linii terapii. Odsetek chorych którzy przerwali leczenie był wyższy w grupie stosującej monoterapię w porównaniu do grupy leczonej terapią skojarzoną (42,8% vs 12,2%). Prawdopodobieństwo przerwania terapii było mniejsze w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną (6,4%) niż stosujących monoterapię (34,7%).

Około 30,2% chorych otrzymało drugi schemat terapii, z czego 50% stanowiła terapia skojarzona. Czas do rozpoczęcia terapii skojarzonej skrócił się z 10,5 miesiąca w latach 2012-2013 do 3,4 miesiąca w okresie sierpień 2015 – marzec 2017.

Z kolei prawdopodobieństwo augmentacji terapii w ciągu roku było mniejsze w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną (14,0%) niż stosujących monoterapię (15,7%) w populacji ogółem, natomiast w ciągu 5 lat wyniosło 29,4% w grupie leczonej terapią skojarzoną i 15,7% w grupie stosującej monoterapię. Prawdopodobieństwo zmiany terapii było większe w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną (10,5%) niż w grupie chorych stosujących monoterapię

(6,2%) w populacji ogółem, zarówno w ciągu roku jak i w ciągu 5 lat (odpowiednio 23,4% vs 8,7%).

Autorzy publikacji zwrócili uwagę, że liczba chorych rozpoczynających leczenie PAH od terapii skojarzonej wzrosła po opublikowaniu wytycznych ESC/ERS z 2015 r., co wskazuje, że możliwość przepisania z góry terapii skojarzonej została uwzględniona w praktyce klinicznej.

Wnioski

Badania analizowane w ramach metaanalizy w *Lajoie 2016* wykazały, że terapia skojarzona istotnie zmniejszyła ryzyko pogorszenia stanu klinicznego w porównaniu z monoterapią (współczynnik ryzyka 0,65 [95% CI 0,58; 0,72], $p < 0,0001$). Należy podkreślić, że efekt ten był spójny we wszystkich analizowanych podgrupach oraz że w każdej z nich progresja kliniczna, występowanie zgonów oraz pogorszenie klasy funkcjonalnej wg WHO występowały u numerycznie mniejszego odsetka chorych leczonych terapią skojarzoną niż u chorych stosujących monoterapię (pomimo braku istotności statystycznej w niektórych przypadkach). Wyniki metaanalizy przedstawionej w publikacji *Lajoie 2016* wskazują na istotnie statystycznie wyższą skuteczność terapii skojarzonej niż monoterapii.

Również w publikacji *Pan 2018* wyniki metaanalizy wykazały, że terapia skojarzona ukierunkowana na PAH wiązała się ze znacznie zmniejszonym ryzykiem pogorszenia stanu klinicznego u chorych na PAH związanym z chorobą tkanki łącznej w porównaniu z monoterapią. Co więcej, terapia skojarzona może być również związana z korzystną zmianą wydolności wysiłkowej mierzonej testem 6MWD.

W publikacji *Studer 2020* analizowano aktualny schemat postępowania w leczeniu PAH. Wyniki retrospektywnego badania wykazały, że około 40,0% chorych przerwało stosowanie pierwotnie przypisanego leczenia, przy czym większość (80,3%) chorych przerwała terapię w ciągu pierwszego roku. Ponadto, odsetek chorych którzy przerwali leczenie był wyższy w grupie stosującej monoterapię w porównaniu do grupy leczonej terapią skojarzoną (42,8% vs 12,2%). Wśród chorych którzy rozpoczęli stosowanie drugiego schematu, 50% stanowili chorzy leczeni terapią skojarzoną. Autorzy publikacji zwrócili uwagę, że przestrzeganie zaleceń lekarza i wytrwałość odnotowano u większego odsetka chorych, którzy rozpoczęli leczenie terapią skojarzoną, przy równoczesnym mniejszym odsetku chorych którzy przerwali leczenie w porównaniu z monoterapią.

9.2. Korzyść kliniczna z dodania TRE do monoterapii

Ze względu na fakt, iż nie zidentyfikowano wysokiej jakości doniesień dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej składającej się z TRE oraz RIOG w leczeniu chorych na CTEPH oraz stwierdzono, iż riocyguat i sildenafil są lekami, których cel terapeutyczny jest zbieżny, a mechanizm działania zbliżony zdecydowano o przedstawieniu danych dotyczących skuteczności leczenia w przypadku dodania TRE do monoterapii z zastosowaniem sildenafilu na podstawie badania *Voswinckel 2008*.

Klasyfikacja ATC umieszcza obydwie cząsteczki w różnych grupach anatomicznych – sildenafil w układzie moczowo-płciowym (G04BE03), natomiast riocyguat w układzie sercowo-naczyniowym (C02KX05). Należy tu jednak zaznaczyć wyjątkową lokację inhibitorów fosfodiesterazy (do których zaliczamy sildenafil), stosowanych w leczeniu nadciśnienia płucnego w podgrupie leków, stosowanych w zaburzeniach erekcji (G04BE). Jest to spowodowane wspólnymi cechami farmakologicznymi obydwu związków chemicznych. Sildenafil blokuje rozkład cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) przez fosfodiesterazę 5 (PDE 5) w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych, co powoduje ich rozkurcz. cGMP jest syntezowany w procesie katalizy przez cyklazę guanylową (sGC), którą aktywuje endogenne tlenek azotu (NO). Riocyguat uwrażliwia sGC na działanie endogenne NO, stabilizując wiązania NO-sGC. Stymuluje sGC bezpośrednio, niezależnie od NO. Riocyguat odtwarza szlak NO-sGC-cGMP, prowadząc tym samym do zwiększenia wytwarzania cGMP [*ChPL Adempas*®, *ChPL Actavis*® i *ATC/DDD Index 2021*].

Badanie *Voswinckel 2008* było badaniem otwartym, którego celem była ocena skojarzonej terapii treprostynilem stosowanym wziewnie oraz sildenafilem pod względem bezpieczeństwa, tolerancji oraz wpływu na hemodynamikę u 50 chorych z przedwłośniczkowym nadciśnieniem płucnym o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Gazometria krwi (z żyły głównej lub arterializowanej krwi włośniczkowej z płatka ucha) była wykonywana przed rozpoczęciem badania oraz po każdej interwencji farmakologicznej w określonych uprzednio punktach czasowych. Po określeniu parametrów początkowych wszyscy chorzy wdychali tlenek azotu w dawce 20 ppm (podawany przez ustnik przy zablokowanym przepływie powietrza przez nos). Po zakończonej inhalacji i powrocie wartości hemodynamicznych do stanu bazowego chorzy przyjmowali 50 mg sildenafilu w podaniu doustnym, a po upływie godziny byli losowo przydzielani do grup stosujących wziewny treprostynil w dawce 15 lub 30 µg. 120 minut po podaniu TRE ponownie dokonywano pomiaru parametrów hemodynamicznych oraz wykonywano gazometrię krwi.

Nie stwierdzono znaczących różnic w wartościach parametrów hemodynamicznych ani gazometrii pomiędzy grupami stosującymi TRE w dawce 15 lub 30 µg. Zbiorcza analiza danych wskazała, że schemat terapeutyczny obejmujący kolejno inhalację tlenkiem azotu, podanie doustne sildenafilu oraz inhalację treprostynilem wpływa na wartości naczyniowego oporu płucnego (PRV), średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP), ciśnienia tętniczego oraz pojemności minutowej serca (CO).

Wziewne podanie treprostynilu jako interwencji dodatkowej do terapii tlenkiem azotu oraz SIL przynosi znaczącą dodatkową korzyść kliniczną w postaci selektywnego rozszerzenia naczyń płucnych, w porównaniu do monoterapii sildenafilem (szczegóły przedstawiono w tabeli Tabela 40). Efekt wywołany przez TRE utrzymywał się przez dwugodzinny okres obserwacji, nie powracając do poziomu obserwowanego po podaniu sildenafilu, i nie wpływając jednocześnie na poziom gazometrii.

Tabela 40.

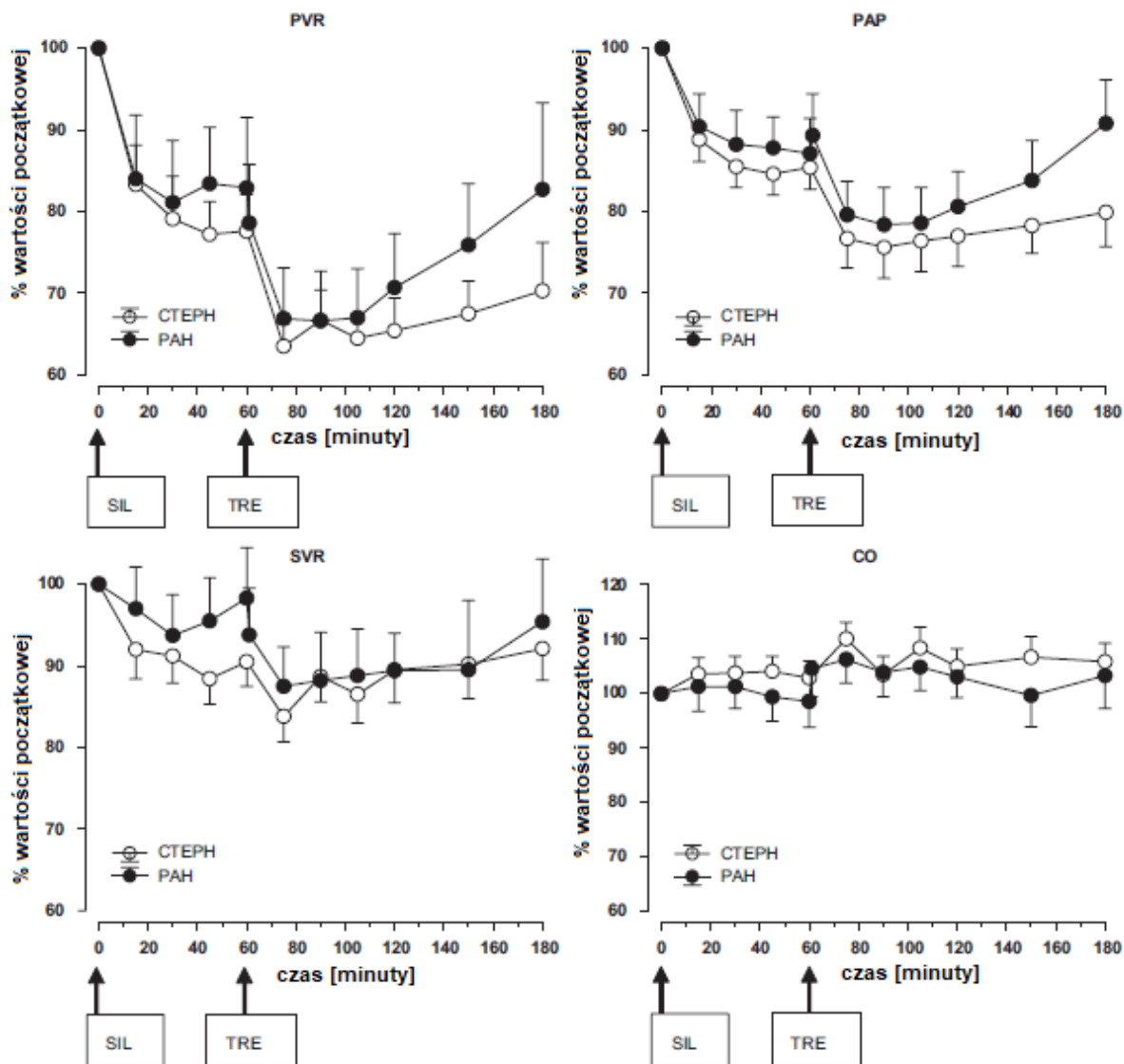
Wpływ tlenu azotu (20 ppm), SIL (50 mg) oraz TRE (15/30 µg) na parametry hemodynamiczne. Podane wartości stanowią odsetek wartości początkowej, której pomiaru dokonywano przed podaniem NO.

Parametr	NO 20 ppm	SIL 50 mg	TRE 15/30 µg
PVR, średnia (95% CI), % wartości początkowej	87,3 (5,1)	80,1 (5,0)	66,3 (3,8)
PAP, średnia (95% CI), % wartości początkowej	89,7 (3,5)	86,5 (2,9)	77,8 (3,3)
Ciśnienie tętnicze, średnia (95% CI), % wartości początkowej	100,8 (2,2)	92,9 (2,2)	90,8 (2,2)
CO, średnia (95% CI), % wartości początkowej	102,4 (2,9)	103,8 (3,2)	107,1 (3,3)

Najliczniej reprezentowane subpopulacje obejmowały chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH, N=28) oraz z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH, N=17). Zarówno wśród chorych z PAH, jak i z CTEPH, SIL w monoterapii wywoływał redukcję naczyniowego oporu płucnego, płucnego ciśnienia tętniczego oraz istotny wzrost wartości pojemności minutowej serca. Dodanie do schematu terapeutycznego interwencji w postaci inhalacji TRE przyniosło dodatkowy znaczny efekt kliniczny, utrzymujący się przez okres wykraczający poza czas obserwacji chorego. Zmiany w parametrach hemodynamicznych spowodowane podaniem sildenafilu w monoterapii bądź w skojarzeniu z treprostynilem były analogiczne w obu subpopulacjach i wskazywały jednoznacznie na znacząco wyższą skuteczność leczenia skojarzonego w porównaniu z SIL w monoterapii.

Szczegóły przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 6.
Zmiana parametrów hemodynamicznych wynikająca z zastosowania SIL oraz TRE u chorych na PAH (N=26) oraz CTEPH (N=17).



Źródło: Voswinckel 2008

Wyniki badania Voswinckel 2008 wskazują na wysoką skuteczność sildenafilu w indukcji procesu rozszerzania naczyń płucnych. Porównanie wazodylatacyjnego działania tlenu azotu z kombinacją SIL z treprostynilem wykazało statystycznie istotną przewagę skojarzonej terapii SIL + TRE. Efekt działania treprostynilu podanego wziewnie utrzymywał się przez ponad 120 minut od przyjęcia leku.

Korzystne działanie treprostynilu zastosowanego jako dodatkowa interwencja po podaniu SIL było wyraźnie widoczne także w subpopulacji chorych z CTEPH, poprawiając w istotny sposób parametry hemodynamiczne chorych i nie wpływając na wyniki gazometrii. Wysoka

skuteczność terapii SIL w skojarzeniu z TRE oraz preferowana przez chorych forma podania leków pozwalają wnioskować o potencjalnym szerokim zastosowaniu analizowanej interwencji w populacji chorych z nadciśnieniem płucnym.

10. Ocena stosunku korzyści do ryzyka na podstawie dokumentu EMA 2020

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono także na podstawie danych z dokumentu *EMA 2020*.

Leczenie treprostynilem jest skierowane do chorych z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym lub trwałym lub nawracającym CTEPH po leczeniu chirurgicznym. W badaniach klinicznych potwierdzono, że infuzje podskórne z wysoką dawką treprostynilu 30 ng/kg/min powodują klinicznie i statystycznie istotną poprawę wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT) po 24 tyg. leczenia w porównaniu z niską dawką treprostynilu (3 ng/kg/min). Przedstawione wyniki są nominalnie porównywalne z wynikami innego zatwierdzonego produktu dla CTEPH – produktem leczniczym Adempas®. Korzystne wyniki dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego są również poparte wynikami dla innych punktach końcowych dotyczących klasy czynnościowej według Światowej Organizacji Zdrowia/Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (WHO/NYHA). Korzystne trendy zaobserwowano również w przypadku innych (eksploracyjnych) punktów końcowych, w tym pogorszenia stanu klinicznego i jakości życia. Zastosowanie pierwszorzędowego punktu końcowego i innych (drugorzędowych i eksploracyjnych) punktów końcowych było zasadniczo zgodne z punktami końcowymi stosowanymi w kilku dokumentacjach dotyczących tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH, ang. *pulmonary arterial hypertension*), a także w zatwierdzonej dokumentacji riociguatu dla CTEPH.

Dane dotyczące bezpieczeństwa oparte są na jednym kluczowym badaniu RCT, z aktywną grupą kontrolną, ze średnią ekspozycją wynoszącą 22,8 tyg. dla 53 chorych leczonych treprostynilem w dawce 30 ng/kg/min. Uwzględniono również dwa opublikowane badania otwarte bez grupy kontrolnej. Ponadto uznano, że dane dotyczące produktu leczniczego Remodulin®²⁵ w PAH można uznać za pomocne w ocenie bezpieczeństwa. Jak podkreślono jest to uważane za wystarczające, zwłaszcza w przypadku wskazania dla choroby rzadkiej. Najczęstsze zdarzenia niepożądane są głównie związane z:

- drogą podania, w tym bólem w miejscu infuzji i innymi reakcjami w miejscu infuzji;

²⁵ dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ChPL Remodulin® przedstawiono jako dodatkowe dane o bezpieczeństwie treprostynilu

- mechanizmem działania rozszerzenia naczyń, w tym bólem głowy, nudnościami, wymiotami i zaczerwienieniem.

Ogólnie treprostynilu w dawkach do 30 ng/kg/min jest dobrze tolerowany, pomimo często zgłaszanych reakcji w miejscu infuzji oraz wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa z bardzo ograniczoną liczbą chorych, którzy przerywają leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Ponadto dane dotyczące pogorszenia stanu klinicznego nie wskazują na negatywny wpływ na zachorowalność. Zgłoszony profil zdarzeń niepożądanych jest zgodny z profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego Remodulin® u chorych z PAH a także innych analogów prostacykliny.

Dane pochodzące z głównych badań klinicznych są ograniczone ze względu na rzadkość występowania choroby, ale wykazują klinicznie i statystycznie istotny wpływ na czas ćwiczeń po 24 tygodniach. Ta klinicznie istotna korzyść jest dodatkowo wspierana przez poprawę w odniesieniu do klasyfikacji NYHA i parametrów hemodynamicznych. Bezpieczeństwo było akceptowalne, a lek ogólnie dobrze tolerowany. Obserwowany profil bezpieczeństwa wydaje się zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa innych analogów prostaglandyn, w tym treprostynilem w PAH. Wykazane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko związane z produktem.

Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych uznano, że korzyści kliniczne przewyższają ryzyko związane z zastosowaniem produktu leczniczego Trepulmix®.

11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Trepulmix® oraz uzupełniająco ChPL Remodulin®;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

11.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Leczenie ogólne

Podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia treprostynilem należy uwzględnić wysoki stopień prawdopodobieństwa konieczności kontynuowania ciągłej infuzji przez dłuższy okres. W związku z tym należy dokładnie rozważyć zdolność chorego do zaakceptowania założonego na stałe cewnika i urządzenia do infuzji i wzięcia za nie odpowiedzialności. Zespół medyczny odpowiedzialny za leczenie musi upewnić się, że chory jest w pełni przeszkolony i ma kompetencje do korzystania z wybranego urządzenia do infuzji.

Zaleca się monitorowanie systemowego ciśnienia tętniczego krwi i tętna podczas zmiany dawki, z poleceniem zaprzestania infuzji, jeżeli pojawią się oznaki rozwoju niedociśnienia tętniczego albo stwierdzone zostanie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynoszące 85 mmHg lub mniej. Jeśli podczas leczenia treprostynilem u chorego wystąpi obrzęk płuc, należy rozważyć związaną z tym możliwość wystąpienia choroby zarostowej żył płucnych. Należy przerwać leczenie, ponieważ choroba zarostowa żył płucnych jest przeciwwskazaniem do stosowania treprostynilu. Zaleca się zachowanie ostrożności w sytuacjach, w których 147reprostynilu może zwiększać ryzyko krwawienia przez hamowanie agregacji płytek krwi.

Przerwanie leczenia

Nagłe odstawienie lub nagłe znaczne zmniejszenie dawki treprostynilu może spowodować zwiększenie „z odbicia” nadciśnienia płucnego.

Specjalne grupy pacjentów

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek należy prowadzić ostrożnie. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia chorych z zaburzeniami czynności nerek, aby zapobiec szkodliwym następstwom związanym z możliwym zwiększeniem ekspozycji ogólnoustrojowej.

Zawartość sodu

Trepulmix 1 mg/ml roztwór do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 36,8 mg sodu w każdej fiolce 10 ml o stężeniu 1 mg/ml, co odpowiada 1,8% maksymalnej dawki dobowej zalecanej przez WHO, wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Trepulmix 2,5 mg/ml roztwór do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 37,3 mg sodu w każdej fiolce 10 ml o stężeniu 2,5 mg/ml, co odpowiada 1,9% maksymalnej dawki dobowej zalecanej przez WHO, wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Trepulmix 5 mg/ml roztwór do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 39,1 mg sodu w każdej fiolce 10 ml o stężeniu 5 mg/ml, co odpowiada 2% maksymalnej dawki dobowej zalecanej przez WHO, wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Trepulmix 10 mg/ml roztwór do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 37,4 mg sodu w każdej fiolce 10 ml o stężeniu 10 mg/ml, co odpowiada 1,9% maksymalnej dawki dobowej zalecanej przez WHO, wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Jednocześnie stosowane leki

Jednoczesne podawanie inhibitora enzymów cytochromu P450 (CYP2C8), m.in. gemfibrozylu, może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na treprostynilu. Ze zwiększoną ekspozycją wiąże

się prawdopodobieństwo częstszych działań niepożądanych związanych z podaniem treprostynilu. W związku z tym należy rozważyć zmniejszenie dawki

Jednoczesne podawanie substancji indukującej enzymy cytochromu CYP2C8 (m.in. ryfampicyny) może zmniejszać ekspozycję na treprostynilu. Ze zmniejszoną ekspozycją wiąże się prawdopodobieństwo zmniejszenia klinicznej skuteczności produktu leczniczego. W związku z tym należy rozważyć zwiększenie dawki treprostynilu

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie z lekami moczopędnymi, przeciwnadciśnieniowymi lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne

Podawanie treprostynilu jednocześnie z lekami moczopędnymi, przeciwnadciśnieniowymi lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne zwiększa ryzyko wystąpienia systemowego niedociśnienia tętniczego.

Jednoczesne podawanie z inhibitorami agregacji płytek, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i lekami przeciwzakrzepowymi

Treprostynil może hamować czynność płytek krwi. Jednoczesne podawanie treprostynilu i inhibitorów agregacji płytek krwi, w tym NLPZ, donorów tlenu azotu lub leków przeciwzakrzepowych, może zwiększyć ryzyko krwawienia. Należy prowadzić ścisłą kontrolę chorych przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków przeciwplatek u chorych przyjmujących leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne podawanie z substancjami indukującymi/hamującymi enzymy cytochromu P450 (CYP2C8)

Gemfibrozyl i inne inhibitory CYP2C8 jednocześnie podawanie gemfibrozylu, inhibitora enzymów cytochromu P450, dwukrotnie zwiększą ekspozycję na treprostynilu. Jeżeli po okresie dostosowania dawki u chorego do leczenia włącza się inhibitor CYP2C8 lub go odstawia, należy rozważyć dostosowanie dawki treprostynilu.

Ryfampicyna i inne substancje indukujące CYP2C8

Badania farmakokinetyczne u ludzi otrzymujących doustnie diolaminę treprostynilu wykazały, że jednocześnie podawanie ryfampicyny, zmniejsza ekspozycję na treprostynilu. Jeżeli po okresie dostosowania dawki u chorego do leczenia włącza się ryfampicynę lub ją odstawia,

należy rozważyć dostosowanie dawki treprostynilu. Również inne substancje indukujące enzym cytochromu CYP2C8 mogą zmniejszać ekspozycję na treprostynilu. Jeżeli po okresie dostosowania dawki u chorego do leczenia włącza się inhibitor CYP2C8 lub go odstawia, należy rozważyć dostosowanie dawki treprostynilu.

Jednoczesne podawanie z bozentanem

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem ludzi otrzymujących jednocześnie bozentan i diolaminę treprostynilu nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych między treprostynilem i bozentanem.

Jednoczesne podawanie z syldenafilem

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem ludzi otrzymujących jednocześnie syldenafil i diolaminę treprostynilu nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych między treprostynilem i syldenafilem.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania treprostynilu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży są niewystarczające. Treprostynil należy stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy potencjalne korzyści dla matki uzasadniają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas leczenia treprostynilem zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy 150reprostynilu przenika do mleka ludzkiego. Kobietom karmiącym piersią stosującym 150reprostynilu należy zalecić przerwanie karmienia piersią.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Treprostynil wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn na początku leczenia lub podczas dostosowywania dawki. Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak objawowe systemowe niedociśnienie tętnicze lub zawroty głowy, mogące zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

11.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych – Trepulmix®

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminami preferowanymi MedDRA w klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstości występowania poniższych działań niepożądanych są przedstawione zgodnie z następującymi kategoriami: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 41.
Działania niepożądane występujące u chorych leczonych treprostynilem

	Treprostynil	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia oka	Obrzęk powiek	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Rozszerzenie naczyń krwionośnych	Bardzo często
	Niedociśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Niestrawność	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
	Świąd	Niezbyt często
	Wykwit	Niezbyt często
Zaburzenia szkieletowe i tkanki łącznej	Ból szczęki	Bardzo często
	Ból mięśni, ból stawów	Często
	Ból kończyn	Często
	Ból pleców	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu infuzji, odczyn w miejscu infuzji, krwawienie lub krwiak	Bardzo często
	Obrzęk	Często
	Zaczerwienienie skóry	Często
	Zmniejszenie apetytu	Niezbyt często
	Zmęczenie	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Przypadki krwawień

Z powodu wpływu na agregację płytek krwi treprostynilu może zwiększać ryzyko krwawienia, co zaobserwowano w postaci zwiększonej częstości krwawień z nosa i krwawień z przewodu pokarmowego (w tym krwawienia z żołądka i jelit, krwawienia z odbytu, krwawienia dziąseł i występowania smolistych stolców) w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP).

Zdarzenia obserwowane w praktyce klinicznej:

Oprócz działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych u pacjentów z TNP podczas stosowania dopuszczonych do obrotu leków zawierających treprostynilu w innych wskazaniach zgłaszano następujące zdarzenia. W związku z tym, że są one zgłaszane dobrowolnie dla populacji o nieznannej wielkości, nie można oszacować ich częstości. Zgłaszano następujące zdarzenia: zakażenie w miejscu infuzji, tworzenie się ropnia w miejscu infuzji, małopłytkowość oraz ból kości. Ponadto niezbyt często zgłaszano wysypki uogólnione, czasami plamiste lub grudkowe, oraz zapalenie tkanki łącznej.

11.1.3. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych – Remodulin®

Zgodnie z informacją przedstawioną w dokumencie *EMA 2020*, dane o bezpieczeństwie treprostynilu przedstawione w *ChPL Remodulin®* stosowanego w leczeniu PAH można uznać za wartościowe w ocenie bezpieczeństwa treprostynilu ogółem.

Dane przedstawione w *ChPL Remodulin®* wskazują, że poza miejscowym niepożądanym działaniem spowodowanym podawaniem produktu leczniczego Remodulin® drogą infuzji podskórnej, jak ból i reakcje odczynowe w miejscu podania infuzji, działania niepożądane tego produktu leczniczego związane są z właściwościami farmakologicznymi prostacyklin.

Odnotowano następujące częstości występowania działań niepożądanych w obrębie poszczególnych kategorii zaburzeń:

- 1) Zaburzenia układu nerwowego
 - Bardzo często: bóle głowy
 - Często: zawroty głowy
- 2) Zaburzenia serca
 - Bardzo często: rozszerzenie naczyń
 - Często: niedociśnienie tętnicze
- 3) Zaburzenia żołądka i jelit
 - Bardzo często: biegunka, nudności
- 4) Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
 - Bardzo często: wysypka
 - Często: świąd
- 5) Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- Bardzo często: ból żuchwy
- 6) Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
- Bardzo często: ból w miejscu podawania infuzji, reakcje odczynowe w miejscu podawania infuzji, krwawienie lub krwiak
 - Często: obrzęk

Przypadki krwawienia występowały często, biorąc pod uwagę wysoki odsetek pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Z powodu wpływu na agregację płytek produkt leczniczy Remodulin® może zwiększać ryzyko krwawienia – w kontrolowanych badaniach klinicznych obserwowano zwiększoną częstość krwawień z nosa i krwawień w przewodzie pokarmowym (w tym krwotoki z żołądka i jelit, krwotoki z odbytu, krwawienia z dziąseł i melenę). Donoszono również o przypadkach wystąpienia krwiopłucia, wymiotów krwawych i krwiomoczu, jednakże ich częstość była taka sama lub mniejsza niż w grupie przyjmującej placebo.

Ponadto, zidentyfikowano następujące działania niepożądane obserwowane w czasie praktyki klinicznej. Ponieważ działania te były raportowane spontanicznie z populacji o nieznannej wielkości, oszacowanie ich częstości występowania było niemożliwe.

Wskazano na wystąpienie następujących działań niepożądanych:

- zakrzepowe zapalenie żył, związane z podaniem produktu leczniczego do żył obwodowych;
- zakażenie krwi związane z centralnym wkłuciem;
- posocznica, bakteriemia, infekcja w miejscu podania produktu leczniczego;
- ropień w miejscu ciągłego wlewu podskórnego;
- małopłytkowość;
- krwawienia w miejscu podania;
- bóle kostne.

Dodatkowo, raportowano również występowanie uogólnionej wysypki o charakterze plam lub grudek, jak również zapalenie tkanki łącznej (cellulitis).

11.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania treprostynilu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Dane te zbierano do 14.06.2021 r.

Tabela 42.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych treprostynilem.

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków w ogółem	Chorzy dorośli	Chorzy nieprzyporządkowani i do kategorii wiekowej
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	6475	4103	2037
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	404	277	126
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	689	451	206
Zaburzenia układu immunologicznego	323	197	100
Zaburzenia endokrynologiczne	76	56	19
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3290	2144	1087
Zaburzenia psychiczne	1112	754	316
Zaburzenia układu nerwowego	4464	3044	1297
Zaburzenia w obrębie oka	393	278	97
Zaburzenia ucha i błędnika	197	144	49
Zaburzenia serca	3710	2416	1174
Zaburzenia naczyńniowe	2415	1638	701
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	9247	6005	2971
Zaburzenia żołądka i jelit	4898	3227	1508
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	427	271	135
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1034	687	275

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków w ogółem	Chorzy dorośli	Chorzy nieprzyrządkowan i do kategorii wiekowej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2051	1433	576
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1098	780	310
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	88	36	44
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	139	80	51
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	125	78	35
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	9862	6611	2960
Badania diagnostyczne	3921	2483	1273
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4227	2679	1398
Uwarunkowania społeczne	92	66	22
Procedury medyczne i chirurgiczne	1198	860	277
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	1252	871	307
Ogółem	24345	15208	8281

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (9 862 zdarzenia), zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (9 247 zdarzeń) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (6 475 zdarzeń).

11.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania treprostynilu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych treprostynilem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	10996
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	531
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1065
Zaburzenia układu immunologicznego	785
Zaburzenia endokrynologiczne	114
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5503
Zaburzenia psychiczne	2757
Zaburzenia układu nerwowego	12598
Zaburzenia w obrębie oka	1077
Zaburzenia ucha i błędnika	506
Zaburzenia serca	5264
Zaburzenia naczyniowe	5197
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	18178
Zaburzenia żołądka i jelit	13015
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	567
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3547
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6390
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1542
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	57
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	277
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	159
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	24674
Badania diagnostyczne	7917
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	9252
Uwarunkowania społeczne	290
Procedury medyczne i chirurgiczne	2372
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	3390
Ogółem	53450

Data ostatniego wyszukiwania 8.06.2021 r.

U chorych leczonych treprostynilem najczęściej występowały zdarzenia z następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (24674 zdarzeń), zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (18178 zdarzeń) oraz zaburzenia żołądka i jelit (13015 zdarzeń).

12. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

1. Istotnie ograniczone możliwości porównania TRE względem RIOC wynikające z populacji, w której zarejestrowane są poszczególne leki (III i IV klasa czynnościowa vs II i III klasa czynnościowa) – brak badań klinicznych, w których uczestniczyłaby w pełni homogeniczna populacja chorych;
2. W badaniu *CTREPH* zastosowano metodę imputacji najgorszego wyniku polegającą na wstawieniu wartości 0 w przypadku braku danych dla 6MWD, nawet jeśli w trakcie trwania badania nie zaobserwowano u chorego całkowitej niezdolności do przejścia testu. Metoda ta może wprowadzać znaczące różnice w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, które nie odpowiadają obserwowanym, faktycznym wynikom obserwowanym u chorego, jak również prowadzić do błędu polegającego na uzyskaniu nieprawidłowego rozkładu danych. Mimo zastosowania tego podejścia, wyniki ANCOVA wykazały znamiennej statystycznie różnicę ($p=0,037$);
3. w badaniu *Skoro-Sajer 2007*:
 - zmianę danych hemodynamicznych przedstawiono jedynie dla 19 chorych (zamiast dla 25 chorych) z powodu 5 zgonów i jednego przeszczepu przed zakończeniem 12-miesięcznego leczenia. Może to wpłynąć na zwiększenie ryzyka błędu systematycznego związanego z informacją o zmianach wartości hemodynamicznych (ang. *information bias*) przedstawionych w publikacji;
 - autorzy wskazali, że ograniczenie analizy stanowiła niewielka liczba chorych włączonych do badania oraz metodyka badania (badanie niekontrolowane). Ponadto analizowane badanie zostało zaprojektowane jako otwarte, co wiąże się z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego;
 - nie przedstawiono danych dla grupy kontrolnej w przypadku większości punktów końcowych, w związku z czym nie ma możliwości wykonania samodzielnego porównania między grupami;
 - wyniki chorych stosujących TRE porównano z wynikami dopasowanej pod względem ciężkości choroby przez ocenę hemodynamiczną, klasę funkcjonalną WHO i wynik 6MWD historycznej grupy kontrolnej, którą stanowili chorzy z nieoperacyjnym CTEPH, którzy nie otrzymali terapii rozszerzającej

naczynia krwionośne (grupa obejmuje chorych z rozpoznaniem CTEPH w latach 1994-1999);

4. W badaniu *CHEST-1*:

- uczestniczyli również chorzy niespełniający kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego Programu lekowego – część chorych (<5%) z I klasą czynnościową wg WHO.

5. W badaniu *CTREPH* populacja chorych na CTEPH jest niewielka (grupa badana TRE s.c. w wysokiej dawce: N=53; grupa kontrolna TRE s.c. w niskiej dawce: N=53), co wynika z charakteru samej choroby (choroba rzadka). Dodatkowo, trwająca 24 tygodnie faza leczenia była zbyt krótka, aby ocenić długoterminowe bezpieczeństwo. W związku z tym odwołano się do opublikowanych badań Skoro-Sajer 2007 oraz Lang 2006. Chociaż były to badania otwarte bez grupy kontrolnej, profil bezpieczeństwa opublikowanych badań był porównywalny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniu CTREPH.

6. Porównanie pośrednie TRE względem RIOC jest relatywnie niskiej jakości ze względu na zidentyfikowane obszary rozbieżności, niemniej dostępne aktualnie dowody uniemożliwiły przeprowadzenie tego porównania w inny sposób.

7. Dla terapii skojarzonej dostępne były dane wyłącznie niskiej jakości, dlatego dokonano ich uzupełnienia. Na podstawie tych danych wykazano, że dodanie TRE do monoterapii jest korzystne.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia dorosłych chorych na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) treprostynilem względem riocyguatu.

Dodatkowo, przedstawiono dane dotyczące przeżycia chorych na CTEPH poddanych terapii treprostynilem, jak również uzupełniono analizę w zakresie omówienia skuteczności terapii skojarzonej względem monoterapii oraz przedstawiono dodatkową ocenę bezpieczeństwa treprostynilu w populacji docelowej.

13.1. Ocena skuteczności

Ocena skuteczności TRE (wysoka dawka) vs TRE (niska dawka) – porównanie bezpośrednie (badanie CTREPH)

Ocenę skuteczności TRE (wysoka dawka) w porównaniu z TRE (niska dawka) przeprowadzono na podstawie badania CTREPH w populacji chorych na CTEPH będących w klasie czynnościowej ■ III lub IV.

Zmiana dystansu pokonanego w ramach testu 6-minutowego marszu w 24. i 12. tyg. okresu obserwacji stanowiła w badaniu CTREPH odpowiednio pierwszorzędowy drugorzędowy punkt końcowy. W 24. tyg. leczenia zmiana dystansu wynosiła 45,4 m w grupie TRE (wysoka dawka) oraz 3,8 m w grupie TRE (niska dawka), a różnica między grupami była istotna statystycznie. Różnicy znamiennej statystycznie nie odnotowano natomiast w 12. tyg. obserwacji – zmiana wynosiła wówczas 32,7 m i 27,3 m odpowiednio w grupie kontrolnej i grupie badanej.

W badaniu CTREPH **poprawę klasy czynnościowej wg WHO / NYHA**, u chorych z grupy TRE (wysoka dawka) odnotowano częściej (u 52,9% chorych) niż w grupie TRE (niska dawka) (18,8% chorych). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

W wyniku przeprowadzonych porównań nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy TRE (wysoka dawka) i TRE (niska dawka) w odniesieniu do częstości występowania **pogorszenia stanu klinicznego, zmiany wyniku w skali Borga oraz zmiany wyniku kwestionariusza Minnesota oceniającego jakość życia** chorych z niewydolnością serca. Należy jednak wskazać, że w przypadku ww. punktów końcowych wyniki świadczą o przewadze TRE w wysokiej dawce.

Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B w badaniu CTREPH wynosiła -157,5 pg/ml oraz 330,6 pg/ml odpowiednio w grupie stosującej TRE w wysokiej oraz niskiej dawce. Różnica między grupami była istotna statystycznie i wskazuje na korzyść TRE w wysokiej dawce.

W ramach badania CTREPH oceniano także zmianę parametrów hemodynamicznych. Należy podkreślić, że w przypadku **PAPm, CO, CI** oraz **PVR** wykazano istotną statystycznie przewagę TRE stosowanego w wysokiej dawce względem TRE stosowanego w niskiej dawce. Różnicy istotnej statystycznie nie odnotowano jedynie w przypadku zmiany **RAPm**. Odnotowano wzrost ciśnienia zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, jednak RAPm osiągnęło wyższą wartość w grupie chorych otrzymujących TRE w niskiej dawce, co wskazuje na większą skuteczność TRE stosowanego w wysokiej dawce.

Na podstawie publikacji EMA 2020 dokonano oceny długookresowej skuteczności TRE. Wykazano, że kontynuacja terapii TRE jest związana z istotną statystycznie poprawą wyniku 6MWT względem wartości początkowej w okresie od 6 do 36 miesięcy

Ocena skuteczności TRE (badanie Skoro-Sajer 2007)

Ocenę skuteczności treprostynilu przeprowadzono także w oparciu o badanie Skoro-Sajer 2007. W ramach badania oceniano **wskaźnik przeżycia całkowitego** u chorych z CTEPH leczonych TRE w porównaniu do nieleczonych chorych z CTEPH, stanowiących grupę kontrolną. Należy podkreślić, iż w wyniku przeprowadzonych porównań odnotowano znaczące wyższe wskaźniki przeżycia całkowitego w grupie chorych z CTEPH w każdym z analizowanych okresów. Wskaźnik rocznego OS wynosił 80% i 67% odpowiednio dla grupy badanej i kontrolnej, 2-letni OS wynosił odpowiednio 80% i 43%, 3-letni OS odpowiednio 80% i 37% natomiast 5-letni OS wynosił odpowiednio 53% vs 16%. Co istotne, w badaniu podkreślono, że leczenie TRE istotnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia zgonów u chorych z IV klasą czynnościową wg WHO. Co więcej, zwrócono uwagę, że było to niezależne od płci, wieku chorych, wartości PVR, wartości CI lub dystansu pokonanego w ramach testu 6-minutowego chodu.

W badaniu Skoro-Sajer 2007 w okresie obserwacji wynoszącym 24 (20) miesiące odnotowano 5 **zgonów**, których przyczyną była niewydolność prawokomorowa (w przypadku 4 chorych) oraz rak piersi (w przypadku 1 chorego). W grupie kontrolnej odnotowano 26 zgonów z powodu niewydolności prawokomorowej.

Autorzy badania *Skoro-Sajer 2007* przedstawili także wyniki skuteczności TRE w odniesieniu do lub dystansu pokonanego w ramach testu 6-minutowego chodu, zmiany klasy czynnościowej wg WHO, stężenia BNP oraz parametrów hemodynamicznych. Dla ww. punktów końcowych nie przedstawiono danych w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej. Dane porównywano względem wartości początkowych.

W badaniu *Skoro-Sajer 2007* oceniano **zmianę dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu** w 6. i 12. miesiącu. W 6 miesiącu leczenia TRE odnotowano istotną statystycznie różnicę w dystansie przebytych w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych. Zmiana ta wynosiła 59 m. W 12 miesiącu leczenia zmiana dystansu względem wartości początkowej wyniosła 105 m. W badaniu *Skoro-Sajer 2007* nie zdefiniowano istotności statystycznej odnotowanej zmiany, jednak należy zauważyć, że zmiana dystansu oceniana w 12. miesiącu leczenia była niemal dwukrotnie wyższa względem oceny przeprowadzonej w 6. miesiącu leczenia. Powyższe wskazuje na znaczącą skuteczność treprostynilu w długim okresie obserwacji. Ponadto należy podkreślić, że tak korzystne wyniki uzyskano w populacji, w której 56% chorych stanowili uczestnicy w IV klasie czynnościowej.

Podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji u ponad połowy chorych (52%) odnotowano poprawę **klasy czynnościowej WHO/NYHA**, a różnica względem wartości początkowej była istotna statystycznie. Autorzy nie wskazali również na istotność statystyczną wyników uzyskanych po 12 miesiącach, jednak przedstawione dane jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność TRE w zakresie poprawy stanu klinicznego chorych – u większości chorych, którzy w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu było w IV klasie czynnościowej już po 6 miesiącach leczenia uzyskało poprawę klasy czynnościowej. Po 12 miesiącach tylko 1 spośród 19 chorych kwalifikował się do IV klasy czynnościowej.

Odnotowano istotną statystycznie zmianę w zakresie **zmiany stężenia BNP w osoczu**. Po 12 miesiącach leczenia TRE średnia wartość stężenia BNP oceniana u 19 chorych zmniejszyła się od wartości 270 pg/ml (zakres: 63; 770 pg/ml) do 180 pg/ml (zakres: 55; 394 pg/ml).

Przedstawiono również wyniki analizy **parametrów hemodynamicznych**: ciśnienie w tętnicy płucnej (skurczowe, rozkurczowe i średnie), ciśnienie w prawym przedsionku, pojemność minutową serca, wartość wskaźnika sercowego, wartość wysycenia tlenem krwi żyłnej mieszanej, wartość oporu naczyniowego płucnego, wartość ciśnienia końcoworozkurczowego w prawej komorze, tętno oraz wartość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Istotną statystycznie zmianę w 19 miesiącu leczenia względem wartości początkowej odnotowano w przypadku:

- zmiany pojemności minutowej serca (zmiana o 0,7 l/min);
- zmiany wartości wskaźnika sercowego (zmiana o 0,3 l/min/m²);
- zmiany wartości oporu naczyniowego płucnego (zmiana o -166 dyn×s×cm⁻⁵);
- zmiany wartości ciśnienia końcoworozkurczowego w prawej komorze (-3,5 mm Hg);
- zmiany wartości ciśnienia skurczowego (-8,2 mm Hg);
- zmiany wartości ciśnienia rozkurczowego (-3,5 mm Hg).

W celu kompleksowej oceny skuteczności treprostynilu dodatkowo przedstawiono dane z publikacji *Sadushi-Kolici 2012* oraz *Lang 2006*.

W badaniu *Sadushi-Kolici 2012* **wskaźniki OS** po 1, 5 i 9 latach u chorych z CTEPH wynosiły odpowiednio 79%, 60% i 42%, natomiast w grupie chorych z PAH – 86%, 56% i 38%.

W przypadku obydwu ww. badań, niezależnie od etiologii nadciśnienia płucnego zaobserwowano wydłużenie czasu przeżycia.

Wyniki te jednoznacznie wskazują na długotrwałe utrzymanie skuteczności leczenia TRE. Wnioskowanie to jest spójne z informacją przedstawioną w dokumencie *EMA 2020*.

Ocena skuteczności TRE vs RIOC (porównanie pośrednie/zestawienie wyników)

Porównanie pośrednie skuteczności TRE względem RIOC przeprowadzono z wykorzystaniem wyników badania *CTREPH* i badań *CHEST-1/CHEST-2*.

Analiza homogeniczności wykazała znaczące rozbieżności pomiędzy badaniami, z których najistotniejszymi była heterogeniczność w zakresie populacji (chorzy leczeni TRE starsi i bardziej obciążeni chorobą), okresów obserwacji (wyniki z badania *CTREPH* w większości dostępne dla 24 tygodni podczas, gdy w badaniu *CHEST-1* wyniki dla fazy zaślepionej badania raportowano dla 16 tygodni a następnie po 12 tygodniach fazy otwartej – łącznie dla 28 tygodni) oraz różnic pomiędzy grupami kontrolnymi (niska dawka TRE vs PLC), jednak ze względu na ograniczone możliwości porównania TRE względem RIOC zdecydowano o nieodstępowaniu od wykonania porównania pośredniego.

W analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego wraz z omówieniem ograniczeń. Ze względu na niską jakość porównania pośredniego przedstawiono również analizę porównawczą efektów zdrowotnych uzyskanych w grupie chorych leczonych wysoką dawką TRE z tymi uzyskanymi przez chorych z grupy leczonej RIOC.

Wyniki dla zmiany dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu przedstawiono w badaniach dla okresów obserwacji wynoszących 12/16 tygodni oraz 24/28 tygodni, odpowiednio w badaniu *CTREPH* i badaniu *CHEST-1* oraz w badaniu *CTREPH* i badaniu *CHEST-2*. Był to jedyny punkt końcowy spójny z tym z badania *CHEST-1*, dla którego w badaniu *CTREPH* przedstawiono wyniki w okresie obserwacji krótszym niż 24 tygodnie.

Wynik porównania pośredniego uzyskany w czasie 12/16 tygodni (z oraz bez uwzględnienia LOCF) wskazuje na znamiennej statystycznie przewagę RIOC nad TRE, jednak należy podkreślić, iż uzyskany przez chorych poddanych terapii RIOC wynik odnotowano w dłuższym okresie obserwacji a różnica pomiędzy RIOC i PLC była znacznie wyższa niż pomiędzy wysoką i niską dawką TRE, dlatego należy wnioskować o niskiej jakości uzyskanych wyników.

Zestawienie wyników uzyskanych w grupach badanych wskazuje, że chorzy poddani terapii RIOC uzyskiwali większą poprawę długości dystansu w teście 6-minutowego chodu w porównaniu do chorych poddanych terapii TRE. Biorąc jednak pod uwagę wszystkie źródła heterogeniczności a szczególnie fakt, iż populacja leczona TRE była znacznie bardziej obciążona chorobą a przedstawione wyniki odnotowano w czasie o 4 tygodnie krótszym niż w przypadku RIOC, należy wnioskować, iż w przypadku braku tych rozbieżności wyniki prawdopodobnie byłyby co najmniej porównywalne pomiędzy grupami.

Wyniki porównania pośredniego TRE względem RIOC dla zmiany dystansu przebytego w 6-minutowym teście chodu w czasie 24/28 tygodni różnią się w zależności od zastosowania imputacji LOCF. Wyniki uzyskane z zastosowaniem LOCF wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami, podczas gdy wynik analizy przeprowadzonej bez LOCF wskazuje na znamiennej statystycznie przewagę RIOC. Podobnie jak w przypadku wyników dla okresu obserwacji wynoszącego 12/16 tygodni należy wskazać na różnicę w okresie obserwacji oraz nominalne różnice w charakterystyce populacji, jak również w przypadku wyników w dłuższym okresie obserwacji na fakt, iż wyniki uzyskane w badaniu *CHEST-2* przez grupę kontrolną w czasie łącznie 28 tygodni zawierają okres 12 tygodni, kiedy to po okresie przyjmowania PLC chorzy rozpoczęli leczenie RIOC. Wyniki tego porównania również należy traktować jako wyniki o niskiej wiarygodności. Zestawienia wyników uzyskanych w grupach badanych wskazują na przewagę RIOC, jednak uwzględniając wszystkie źródła heterogeniczności należy wnioskować, iż w przypadku możliwości przeprowadzenia porównania bez tych ograniczeń, z dużym prawdopodobieństwem uzyskany wynik świadczyłby o braku różnic pomiędzy TRE a RIOC.

Ocenę częstości zmiany klasy czynnościowej oceniano w badaniu *CTREPH* wyłącznie w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie, co powodowało, że jedyną możliwością wykonania porównania pośredniego TRE względem RIOC było wykorzystanie wyników z badania *CHEST-2* (łącznie 28 tygodni, 16 tygodni – faza zaślepienia badania oraz 12 tygodni – otwarta kontynuacja leczenia). Uzyskane wyniki świadczą o istotnie statystycznie wyższym odsetku chorych, u których odnotowaną poprawę klasy czynnościowej w grupie TRE w porównaniu z RIOC. Wykazano także znamienne statystycznie niższy odsetek chorych, u których nie odnotowano zmiany klasy czynnościowej. Warto podkreślić, że tak korzystne wyniki odnotowano w czasie o 4 tygodnie krótszym niż w grupie RIOC. Nie stwierdzono natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania pogorszenia klasy czynnościowej NYHA/WHO. Wyniki były spójne, niezależnie od zastosowania bądź braku imputacji LOCF.

Analiza zmiany wyniku w skali Borga dotyczącej oceny nasilenia duszności przeprowadzono z wykorzystaniem danych dla okresu obserwacji wynoszącego 24/28 tygodni. Uzyskane wyniki wskazują na brak znamienych różnic pomiędzy TRE i RIOC, jednak uwzględniając wszystkie obszary heterogeniczności, w tym znaczącą różnicę w okresach obserwacji należy uznać, że w przypadku wyeliminowania rozbieżności wynik świadczyłby prawdopodobnie o braku różnic pomiędzy TRE i RIOC.

Przeprowadzono również porównanie pośrednie TRE względem RIOC dotyczące oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem Minnesota w czasie 24/28 tygodni.

Uzyskany wynik świadczy o braku znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami. Wyniki uzyskane w grupach badanych wskazują na korzystniejszy efekt zdrowotny w grupie chorych poddanych terapii RIOC, jednak uwzględniając źródła heterogeniczności należy wnioskować, iż w przypadku ich wyeliminowania uzyskane wyniki prawdopodobnie byłyby porównywalne.

Porównanie pośrednie wykonane dla zmiany stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B wykazało brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy TRE i RIOC. Wyniki uzyskane w grupach badanych wydają się być korzystniejsze u chorych poddanych terapii RIOC, przy czym należy zwrócić uwagę na wysokie wartości odchyłeń standardowych, co świadczy o dużym zróżnicowaniu wyników uzyskiwanych przez poszczególnych chorych a tym samym o braku ich wiarygodności.

Uzyskane wyniki nie są spójne, dlatego sformułowanie na ich podstawie wiarygodnych wniosków jest utrudnione. Brak spójności wyników został spowodowany znaczącą heterogenicznością pomiędzy badaniami w zakresie populacji, okresów obserwacji i grupami kontrolnymi. Należy wnioskować, iż po uwzględnieniu wskazanych źródeł heterogeniczności, w przypadku możliwości przeprowadzenia porównania bez tych ograniczeń wyniki pomiędzy TRE i RIOC byłyby porównywalne.

13.1.1. Uzupełniająca analiza skuteczności

Zakrzepowo – zatorowe nadciśnienie płucne i PAH, to choroby bardzo podobne histologicznie, to zaś stanowi uzasadnienie dla stosowania w przebiegu CTEPH terapii medycznych specyficznych dla PAH. Wśród nich wymienia się inhibitory fosfodiesterazy typu 5, antagonistów receptora endoteliny i analogi prostacykliny w celu ukierunkowania na mikronaczyniowy komponent CTEPH. Dodatkowo takie leczenie jest powszechne wśród chorych z nieoperacyjnym lub przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA [*Ghofrani 2021*]. Uzyskane w badaniu CTREPH wyniki wskazują, że TRE może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną niezależnie od tego z jaką terapią stosowaną w leczeniu PAH zostanie skojarzony (efekt terapeutyczny uzyskuje się poprzez wykorzystanie różnych mechanizmów działania ukierunkowanych na różne szlaki metaboliczne).

W celu porównania korzyści płynących z monoterapii i terapii skojarzonej stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wnioski z odnalezionych przeglądów i metaanaliz. Nie zidentyfikowano żadnej publikacji o wysokiej wiarygodności dotyczącej porównania leczenia skojarzonego względem monoterapii w populacji chorych na CTEPH, dlatego zdecydowano o poszerzeniu wyszukiwania o doniesienia na temat porównania terapii skojarzonej względem monoterapii w leczeniu chorych na PAH. W wyniku tego wyszukiwania zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne i badanie retrospektywne. Dane uzyskane na podstawie tych doniesień wskazują na istotną statystycznie, wyższą skuteczność terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią. Dodatkowo zidentyfikowano publikację, w której oceniano korzyść kliniczną z dodania TRE do monoterapii z zastosowaniem syldenafilu, który cechuje się zbliżonym do riocyguatu mechanizmem działania. Wykazano statystycznie istotną przewagę skojarzonej terapii SIL + TRE względem monoterapii SIL, co oznacza uzyskiwanie istotnej korzyści klinicznej z dodania do schematu leczenia treprostynilu.

13.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa TRE (wysoka dawka) vs TRE (niska dawka) – porównanie bezpośrednie (badanie CTREPH)

Bezpieczeństwo TRE stosowanego w wysokiej dawce w porównaniu z TRE stosowanego w niskiej dawce w populacji chorych z CTEPH zostało ocenione na podstawie badania CTREPH.

W czasie 24 miesięcy obserwacji badania CTREPH u chorych stosujących TRE w wysokiej i niskiej dawce odnotowano odpowiednio 2 i 1 **zgon**, jednak co istotne, wszystkie zgony zostały uznane za niezwiązane z leczeniem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie TRE w wysokiej i niskiej dawce (odpowiednio u 17% i 19,2% chorych). Należy podkreślić, że żaden chory stosujący TRE w wysokiej dawce nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia **ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem** (w porównaniu do 1 chorego (1,9%) otrzymującego TRE w niskiej dawce). **Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji** występowały częściej w grupie chorych otrzymujących TRE w wysokiej dawce względem TRE w niskiej dawce (odpowiednio: 19,2% i 17%). Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczono niewydolność prawokomorową serca (odpowiednio 11,3% i 1,9% w grupie TRE w wysokiej i niskiej dawce) oraz niewydolność serca (odpowiednio 3,8% i 1,9% w grupie TRE w wysokiej i niskiej dawce). Co istotne, większość raportowanych zdarzeń niepożądanych określono jako zdarzenia o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u odpowiednio 94,3% oraz 90,4% w grupie TRE wysoka i niska dawka. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu odnotowano niewielki odsetek **zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia** – wynosił on 1,9% w grupie TRE (wysoka dawka) i 5,8% w grupie TRE (niska dawka).

Miejscowe reakcje niepożądane (w tym **ból w miejscu wstrzyknięcia** i **reakcje w miejscu wstrzyknięcia**) występowały z porównywalną częstością wśród chorych leczonych TRE w wysokiej i niskiej dawce. Do najczęściej raportowanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia zaliczono rumień, świąd i obrzęk. Występowały one odpowiednio u następujących odsetków chorych z grupy TRE (wysoka dawka) i TRE (niska dawka): 34% i 38,5% chorych, 11,5% i 7,5% chorych oraz 7,5% i 5,8% chorych. Należy podkreślić, że najczęściej raportowane

zdarzenia niepożądane oceniono jako związane są głównie z drogą podania leku i mechanizmem działania treprostynilu.

Co istotne, przez cały okres trwania badania *CTREPH* nie odnotowano wystąpienia **zdarzeń specjalnego zainteresowania**, do których należały m.in. hipotensja oraz zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem.

Do najczęściej występujących **ogólnoustrojowych działań niepożądanych** zaliczono biegunkę, ból kończyny i ból głowy (ok. 58% i 25% chorych, 17% i 1,9% chorych, ok. 13% i ok. 7% chorych odpowiednio w grupie chorych otrzymujących TRE w wysokiej oraz niskiej dawce).

Wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem była relatywnie niska a najczęściej odnotowywano zdarzenia takie jak: inne niż ból reakcje w miejscu infuzji (31 zdarzeń, 29,2%), ból w miejscu infuzji (21 zdarzeń, 19,8%), biegunkę (18 zdarzeń, 17,0%).

Ocena bezpieczeństwa TRE – badanie *Skoro-Sajer 2007*

Ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych z CTEPH otrzymujących TRE przeprowadzono także na podstawie badania *Skoro-Sajer 2007*. Najczęstszymi **zdarzeniami niepożądanymi** zgłaszanymi u chorych stosujących TRE były: ból w jamie brzusznej w miejscu infuzji (86%), rumień w miejscu infuzji (76%) oraz krwiał (34%). W związku z powyższym należy podkreślić, że najczęściej występujące AE były związane z drogą podania TRE.

Ocena bezpieczeństwa TRE vs RIOCI

Ze względu na znacząca rozbieżność pomiędzy badaniami *CTREPH* i *CHEST-1/CHEST-2* w zakresie okresów obserwacji, dla których raportowano dane o częstości zdarzeń niepożądanych nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego TRE względem RIOCI. Nie było też zasadne opracowanie zestawienia wyników. Zdecydowano o przeprowadzeniu jakościowej analizy porównawczej uwzględniając zdarzenia niepożądane najczęściej odnotowywane w badaniach *CTREPH* i *CHEST-1* a dodatkowo porównano profile bezpieczeństwa TRE i RIOCI na podstawie *ChPL Trepulmix®* i *ChPL Adempas®*. Porównanie jakościowe danych wskazuje, że zasadniczo profile obydwu leków są porównywalne, natomiast warto zwrócić uwagę, że ze względu na inne drogi podania (s.c. vs p.o.) część zdarzeń niepożądanych jest specyficzna dla każdego z leków.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie *ChPL Trepulmix®* oraz danych z rekordu *ADRReports* i WHO UMC.

Na podstawie danych pochodzących z *ChPL Trepulmix®* wykazano, że działaniami niepożądanymi występującymi najczęściej w przypadku chorych leczonych treprostynilem były: gorączka, ból głowy, rozszerzenie naczyń krwionośnych, biegunka, nudności, ból szczęki oraz ból w miejscu infuzji (odczyn w miejscu infuzji, krwawienia lub krwiak).

Z kolei na podstawie danych pochodzących z rekordu WHO UMC oraz *ADRReports* stwierdzono, że u chorych leczonych treprostynilem najczęściej występowały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Kategorie zdarzeń raportowane w bazach *ADRReports*, czy WHO UMC są więc spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych.

13.3. Wnioski

Treprostynil jest lekiem o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa. Porównanie względem riocyguatu pomimo wielu ograniczeń daje podstawy do wnioskowania o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie obydwu interwencji. Wyniki przedstawione w przeglądzie systematycznym *Chen 2021* również wskazują na brak różnic pomiędzy TRE i RIO.

Treprostynil jest pierwszym lekiem, który uzyskał rejestrację u chorych na CTEPH w IV klasie czynnościowej. [REDACTED]

[REDACTED] Stanowi to odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną tej grupy chorych. Wnioski z niniejszej analizy są spójne z wnioskiem sformułowanym przez EMA, w którym wskazano, że treprostynil jest lekiem szczególnie potrzebnym w populacji chorych, u których riocyguat nie może być zastosowany, bądź nie jest tolerowany oraz chorych kwalifikujących się do IV klasy czynnościowej wg NYHA/WHO.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania treprostynilu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.


Warto podkreślić, że zgromadzone dane jednoznacznie wskazują, iż leczenie skojarzone jest znacznie skuteczniejsze niż monoterapią, dlatego zasady leczenia stosowane w PAH znajdują


odzwierciedlenie w leczeniu CTEPH oraz zasadne jest sformułowanie uogólnionego wniosku, że dodanie TRE do terapii z zastosowaniem RIOC umożliwia uzyskanie znaczącej korzyści zdrowotnej w porównaniu do zastosowania RIOC w monoterapii.


Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie treprostynilu w praktyce klinicznej i należy go uznać za wysokoskuteczną metodę dostępną obecnie w terapii chorych na CTEPH, a szczególnie tych chorych, u której do tej pory nie było możliwości zastosowania leczenia zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

14. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na porównywalną skuteczność i zbliżony profil bezpieczeństwa treprostynilu i riocyguatu. Wyniki wskazują na wysoką skuteczność treprostynilu w zakresie m.in. wydłużenia czasu przeżycia całkowitego, wydłużenia dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu, poprawy klasy czynnościowej czy też poprawy parametrów hemodynamicznych. Wysoką skuteczność analizowanej interwencji wykazano w stosunkowo długim okresie obserwacji co w przypadku choroby przewlekłej ma istotne znaczenie kliniczne.

Zgromadzone dane pozwalają również sformułować uogólniony wniosek, iż terapia skojarzona składająca się z RIOC i TRE będzie cechowała się wyższą skutecznością niż leczenie RIOC w monoterapii. Wniosek ten będzie miał zastosowanie w praktyce klinicznej, w której obecnie chorzy kwalifikujący się do farmakoterapii są poddani terapii riocyguatem. U części chorych zastosowanie RIOC nie przynosi oczekiwanego efektu zdrowotnego. W tej sytuacji, analogicznie do standardów leczenia w PAH, należy zastosować terapię skojarzoną, tj. dodać np. treprostynil. 





Należy również podkreślić, że charakter zdarzeń niepożądanych wynika w znacznej mierze z charakteru choroby, dlatego wysoka skuteczność terapii będzie się przekładać na ograniczenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych bezpośrednio z przebiegiem choroby. Istotnym zdarzeniem niepożądanym w kontekście terapii treprostynilem jest niewydolność prawokomorowa, która wydaje się występować relatywnie często a jest zdarzeniem zagrażającym życiu. Należy jednak podkreślić, iż w badaniu *Skoro-Sajer 2007*, w którym przedstawiono wyniki dla TRE w porównaniu z brakiem leczenia. Wykazano znamienne statystycznie, wyższą częstość zgonów w grupie chorych nieleczonych

zarejestrowane w leczeniu CTEPH są ograniczone. Aktualne wytyczne dotyczące leczenia CTEPH, po zabiegu PEA zalecają stosowanie riocyguatu. Należy jednak podkreślić, że riocyguat nie jest tolerowany i skuteczny u wszystkich chorych, w związku z czym istnieje niezaspokojona potrzeba włączenia alternatywnych metod leczenia CTEPH. Treprostynil jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu CTEPH u chorych w IV klasie czynnościowej WHO/NYHA.

Komparatorem dla treprostynilu w niniejszej analizie jest riocyguat, który jest zarejestrowany w leczeniu chorych na CTEPH w II i III klasie czynnościowej NYHA

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

Riocyguat nie znajduje się na wykazie MZ zawierającym produkty lecznicze niepodlegające finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych a więc należy uznać, że może być objęty finansowaniem w ramach RDTL, co pozostaje w zgodzie z faktem [REDACTED]

Podejście do wyboru komparatora poza wskazaniem rejestracyjnym jest spójne z podejściem zaproponowanym w przypadku procesu refundacyjnego dla produktu Libtayo® stosowanego w raku skóry, gdzie jako komparator *off-label* zdefiniowano pembrolizumab. W tym przypadku AOTMiT nie zgłosiła uwag do wyboru komparatora [AOTMiT AWA 2020].

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie treprostynilu w praktyce klinicznej i należy go uznać za wysoce skuteczną metodę dostępną obecnie

w terapii chorych na CTEPH. Dodatkowymi argumentami na rzecz objęcia treprostynilu finansowaniem ze środków publicznych jest niezaspokojona potrzeba chorych na CTEPH oraz droga podania leku umożliwiająca precyzyjne dostosowanie dawki. Na podstawie zgromadzonych danych wydaje się, że populacją, która może odnieść szczególne korzyści zdrowotne z terapii treprostynilem są chorzy, u których riociguat nie jest skuteczny lub nie jest tolerowany oraz chorzy w IV klasie czynnościowej wg NYHA/WHO. Wniosek ten jest zgodny z tym przedstawionym przez EMA w raporcie dla produktu Trepulmix® [REDACTED]

[REDACTED]

15. Załączniki

15.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

15.1.1. Etap I – Treprostynil

Tabela 44.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – treprostynil

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie The Cochrane Library [All text]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw] dla #2 dodatkowo [it]
#1	treprostynil OR "UT-15" OR "UT 15" OR "UT15" OR "UT-15C" OR "UT 15C" OR "UT15C" OR Remodulin OR "bw 15au" OR "bw15au" OR "bw-15au" OR "ins 1009" OR "ins1009" OR "ins-1009" OR "lrx 15" OR "lrx15" OR "lrx-15" OR orenitram OR trepulmix OR tyvaso OR "u 62840" OR "u62840" OR "u-62840" OR uniprost	788	243	1 520
#2	random* OR randomized OR randomly OR OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative* OR comparatively OR study OR studies OR cohort* OR cohorts OR retrospective OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail* OR trials OR blind OR blind* OR blinded OR blinding OR mask OR mask* OR masked OR masking	17 335 778	n/d	18 085 722
#3	#1 AND #2	582	n/d	998
#4	[embase OR medline]/lim	n/d	n/d	587

#publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (212), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 30, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 1

Data wyszukiwania: 21.06.2021r.

15.1.2. Etap II – Riociguat

Tabela 45.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – riociguat

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wynik w 176repr The Cochrane Library [All text]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw] dla #2 dodatkowo [it]
#1	(riociguat OR "BAY 63-2521" OR "BAY-63-2521" OR Adempas OR "BAY 63 2521" OR "BAY 632521" OR "bay63-2521")	419	228 [#]	808
#2	(random* OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*)	1 691 109	n/d	1 965 093
#3	#1 AND #2	97	n/d	182
	[embase]/lim	n/d	n/d	119

[#]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (224), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 3, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 1
Data wyszukiwania: 17.05.2021r.

15.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 46.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	treprostinil	94
	Trepulmix	14
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(treprostinil OR Trepulmix)	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(treprostinil OR Trepulmix)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	treprostinil	64
	Trepulmix	0
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(treprostinil OR Trepulmix) AND CTEPH	1
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(treprostinil OR Trepulmix) AND CTEPH	1

Baza	Strategia	Wynik
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	treprostynil	2
	Trepulmix	0

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 15.07.2021 r.

15.3. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 47.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Chen 2021</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Bardzo niska	Baza PubMed; Baza Web of Science; Baza Cochrane Central Register of Controlled Trials; Baza Embase; Dodatkowo przeszukano bazy ClinicalTrials.gov oraz WHO Organization International Clinical Trials Registry Platform; Data przeszukania baz: styczeń 1980 – styczeń 2020r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w PAH u chorych na CTEPH.	Do przeglądu i NMA włączono 8 badań RCT, w których uczestniczyło łącznie 703 chorych na CTEPH. Wyniki metaanalizy par W ramach przeglądu przedstawiono wyniki bezpośredniego porównania terapii zalecanych w PAH z placebo w celu ustalenia, czy ich stosowanie wiąże się z wyraźną korzyścią lub ryzykiem, w przypadku leczenia chorych na CTEPH. Dla porównania TRE vs PLC w wyniku przeprowadzonej metaanalizy par uzyskano następujące wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • <u>poprawa wyniku 6MWD</u> – MD: 41,60; 95% CI: 17,01; 66,19 – różnica istotna statystycznie; • <u>poprawa klasy czynnościowej wg WHO/NYHA</u> – OR: 4,88; 95% CI: 1,96; 12,11 – różnica istotna statystycznie; • <u>obniżenie stężenia BNP/NT-proBNP</u> – SMD: -0,38; 95% CI: -0,79; 0,03 – różnica nieistotna statystycznie; • <u>obniżenie wartości PVR</u> – MD: -287,20; 95% CI: -410,07; -164,33 – różnica istotna statystycznie; • <u>ograniczenie pogorszenia stanu klinicznego</u> – OR: 0,51; 95% CI: 0,18; 1,41 – różnica nieistotna statystycznie.

				<p>Wyniki metaanalizy sieciowej i ranking SUCRA</p> <p><u>Poprawa wyniku 6MWD</u></p> <p>Wyniki NMA wykazały, że dla porównania RIOC vs TRE nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy pod względem poprawy 6MWD (OR: 3,40; 95% CI: -28,98; 35,78).</p> <p>Ponadto, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w poprawie wyniku 6MWD dla porównań TRE z macytentanem, ambrisentanem i sildenafilem.</p> <p>Natomiast wykazano istotnie statystycznie większą poprawę wyniku 6MWD w grupie leczonej TRE w porównaniu z grupą leczoną bozentanem (OR: 36,01; 95% CI: 2,19; 69,83) i PLC (OR: 41,60; 95% CI: 17,07; 66,13).</p> <p>Według rankingu SUCRA prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną w przypadku poprawy wyniku 6MWD wynosi dla TRE 74,6% (druga pozycja), a dla RIOCI 80,4% (pierwsza pozycja). Pozostałe opcje zajmują niższe miejsca w rankingu.</p> <p><u>Poprawa klasy czynnościowej wg WHO/NYHA</u></p> <p>Wyniki NMA wykazały, że dla porównania TRE vs RIOCI nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy pod względem poprawy klasy czynnościowej wg WHO/NYHA (OR: 1,74; 95% CI: 0,56; 5,39).</p> <p>Ponadto, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w poprawie klasy czynnościowej wg WHO/NYHA dla porównań TRE z sildenafilem i bozentanem.</p> <p>Natomiast wykazano istotnie statystycznie większą poprawę klasy czynnościowej wg WHO/NYHA w grupie leczonej TRE w porównaniu z grupą leczoną macytentanem (OR: 4,20; 95% CI: 1,03; 17,14) i PLC (OR: 4,88; 95% CI: 1,96; 12,11).</p> <p>Według rankingu SUCRA prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną w przypadku poprawy wyniku WHO/NYHA wynosi dla TRE 72,5% (druga pozycja), a dla RIOCI 50,7% (czwarta pozycja). W rankingu SUCRA na pierwszej pozycji znajduje się sildenafil (87,3%), a na trzeciej bozentan (63,2%), na końcu rankingu są macytentan i PLC.</p> <p><u>Obniżenie stężenia BNP/NT-proBNP</u></p> <p>Wyniki NMA wykazały, że dla porównania TRE vs RIOCI nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy pod względem obniżenia stężenia BNP/NT-proBNP (OR: -0,16; 95% CI: -0,66; 0,34).</p> <p>Ponadto, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic różnicy pod względem obniżenia stężenia BNP/NT-proBNP dla porównań TRE z sildenafilem, bozentanem, macytentanem i PLC.</p>
--	--	--	--	---

				<p>Według rankingu SUCRA prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną w przypadku obniżenia stężenia BNP/NT-proBNP wynosi dla TRE 65,9% (druga pozycja), a dla RIOCI 45,4% (czwarta pozycja). W rankingu SUCRA na pierwszej pozycji znajduje się bozentan (84,3%), a na trzeciej macytentan (49,8%), na końcu rankingu są sildenafil i PLC.</p> <p><u>Obniżenie wartości PVR</u></p> <p>Wyniki NMA wykazały, że dla porównania TRE vs RIOCI nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy pod względem obniżenia wartości PVR (OR: -38,20; 95% CI: -180,11; 103,71).</p> <p>Ponadto, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem obniżenia wartości PVR dla porównań TRE z sildenafilem, bozentanem, macytentanem i iloprostem.</p> <p>Natomiast wykazano istotnie statystycznie większe obniżenie wartości PVR w grupie leczonej TRE w porównaniu z PLC (OR: -287,20; 95% CI: -409,90; -164,50).</p> <p>Według rankingu SUCRA prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną w przypadku obniżenia wartości PVR wynosi dla TRE 86,2% (pierwsza pozycja), a dla RIOCI 77,4% (druga pozycja). Pozostałe opcje zajmują niższe miejsca w rankingu.</p> <p><u>Ograniczenie pogorszenia stanu klinicznego</u></p> <p>Wyniki NMA wykazały, że dla porównania TRE vs RIOCI nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy pod względem pogorszenia stanu klinicznego (OR: 1,29; 95% CI: 0,24; 6,98).</p> <p>Ponadto, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem pogorszenia stanu klinicznego dla porównań TRE z bozentanem, macytentanem i PLC.</p> <p>Według rankingu SUCRA prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną w przypadku ograniczenia ryzyka pogorszenia stanu klinicznego wynosi dla TRE 52,6% (trzecia pozycja), a dla RIOCI 63,3% (druga pozycja). W rankingu SUCRA na pierwszej pozycji znajduje się macytentan (79,2%), na końcu rankingu są bozentan i PLC.</p> <p>W badaniu stwierdzono, że riociguat i treprostynil wykazywały przewagę pod względem skuteczności i bezpieczeństwa nad pozostałymi ocenianymi lekami.</p>
--	--	--	--	---

15.4. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 48.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		Chen 2021
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	NIE
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji Shea 2017 zaznaczono podkreśleniem

15.5. Charakterystyka badań pierwotnych dla treprostynilu włączonych do analizy

15.5.1. Badanie CTREPH

CTREPH (publikacja <i>Sadushi-Kolici 2019, EMA 2020</i>)
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: chorych zrandomizowano losowo w stosunku 1:1 do dwóch grup stosujących treprostynil podskórnie w wysokiej dawce (dawka docelowa wynosiła około 30 ng/kg/min w 12. Tygodniu) lub treprostynil podskórnie w niskiej dawce (dawka docelowa wynosiła 3 ng/kg/min w 12. Tygodniu). Randomizację przeprowadzono przy użyciu RANCODE wersja 3.6 wykorzystując losowe długości bloków. Chorzy zostali losowo przydzieleni przez przypisanie im najniższej dostępnej liczby badanego leku;</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: badany lek został dostarczony badaczowi w sposób zaślepiony w postaci przezroczystego płynu w fiolkach o pojemności 10 ml. Ośrodki otrzymały pakiety startowe zgodnie z przypisanym numerem. Chorzy, którzy zostali zaślepieni otrzymali badany lek w kolejności rosnącej. Pakiety leków zostały ponumerowane kolejno, a nowi chorzy zostali losowo przydzieleni przez przypisanie ich do najniższej dostępnej liczby zaślepionego, badanego leku. W grupie TRE s.c. w niskiej dawce fiołki zawierały tylko roztwór z dawką 1 mg/ml treprostynilu w postaci soli sodowej. Natomiast w grupie TRE s.c. w wysokiej dawce, w ciągu pierwszych 12 tygodni stale zwiększano stężenie treprostynilu w postaci soli sodowej w roztworze; (faza I – 1 mg/ml; faza II – 2,5 mg/ml; faza III – 5 mg/ml; faza IV-VIII – 10 mg/ml). Dzięki temu szybkość infuzji w obu grupach była taka sama. Ze względu na harmonogram dobierania szybkości infuzji przez pompę, zwiększanie dawki odbywało się w ciągu pierwszych 12 tygodni, aż do osiągnięcia dawki docelowej. Następnie dawka ta była utrzymywana na stałym poziomie przez kolejne 12 tygodni do momentu zakończenia badania. W celu ułatwienia całkowitego zaślepienia chorych i personelu klinicznego biorącego udział w badaniu, chorzy o podobnej masie ciała otrzymywali identyczne dawki leku według harmonogramu, niezależnie od grupy randomizacyjnej;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 14 (13,3%) z 105 zrandomizowanych chorych w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spośród 53 chorych stosujących treprostynil s.c. w wysokiej dawce utracono łącznie 8 (15,1%) chorych, w tym: 3 (5,7%) z powodu pogorszenia stanu klinicznego, 2 (3,8%) z powodu progresji chorób współistniejących, 2 (3,8%) z powodu zgonu, 1 (1,9%) z powodu rezygnacji chorego w związku z wystąpieniem działań niepożądanych; • spośród 52 chorych stosujących treprostynil s.c. w niskiej dawce utracono łącznie 6 (11,5%) chorych, w tym: 3 (5,8%) z powodu rezygnacji chorego w związku z wystąpieniem działań niepożądanych, 2 (3,8%) z powodu pogorszenia stanu klinicznego, 1 (1,9%) z powodu zgonu; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT, definiowanej w badaniu jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku. Populacja ITT jest analogiczna do populacji uwzględnionej w pełnym zestawie analiz (FAS, ang. <i>full analysis set</i>). Analizę pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT. Wszyscy chorzy z pełnego zestawu analiz, dla których dostępne były aktualne dane, zostali włączeni do analizy zgodnej z protokołem badania (ang. <i>per protocol</i>).</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: SciPharm Sàrl;</p> <p>Liczba ośrodków: 6 ośrodków w Austrii, Niemczech, Czechach i Polsce;</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie;</p> <p>Analiza statystyczna: wielkość próby oszacowano na 46 chorych na grupę, w celu wykrycia różnicy w średnim 6MWD wynoszącym 50m (rozmiar efektu 0,6) przy mocy 80% (przy zastosowaniu dwustronnego testu t przy dwustronnym poziomie istotności 0,05 i do obliczeń z normalnym przybliżeniem). Hipotezę zerową zdefiniowano jako zmianę 6MWD względem wartości początkowej po 24 tygodniach u chorych otrzymujących TER s.c. w</p>

CTREPH
(publikacja *Sadushi-Kolici 2019, EMA 2020*)

wysokiej dawce, która jest mniejsza lub równa zmianie 6MDW względem wartości początkowej u chorych otrzymujących TER s.c. w niskiej dawce.

Analizę okresową przeprowadzono po zebraniu około 50% danych. Biorąc pod uwagę powtarzane testowanie istotności, zastosowano funkcję wydatkowania α typu O'Brien-Fleming. W celu uzyskania etapowej wartości p , do obu analiz zastosowano ten sam parametryczny model statystyczny (ANCOVA).

Dane z pierwszego i drugiego etapu zebrano i przeanalizowano za pomocą tego samego modelu ANCOVA, co w przypadku analiz etapowych. Pierwotną analizę przeprowadzono w populacjach ITT i w populacji zgodnej z protokołem badania. W celu zapewnienia pełnej analizy punktu końcowego dotyczącego populacji ITT, brakujące wartości zostały przypisane za pomocą analizy z zastosowaniem przeniesienia wyników ostatniej obserwacji (LOCF, ang. *last observation carried forward*). W przypadku danych bez rozkładu normalnego (ocena wg testu Shapiro-Wilka), lub danych, dla których założenie jednorodności wariancji było niemożliwe (ocena wg testu Levene'a) przeprowadzono dodatkowe testy nieparametryczne wykorzystując test U Wilcoxon-Manna-Whitneya.

Testowanie hipotez przeprowadzono tylko dla pierwszorzędowego punktu końcowego, aby uniknąć procedury wielokrotnego testowania hipotez (ang. *multiplicity testing*). Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności zostały przedstawione tylko dla danych zbiorczych w populacji ITT przy użyciu metod opisowych. Dalsze testy statystyczne i obliczenia wartości p dla drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych skuteczności zostały wykonane wyłącznie w celu badań eksploracyjnych (ang. *exploratory research*). Do wszystkich analiz statystycznych wykorzystano program SAS (wersja 9.2 lub nowsza) i/lub SPSS (wersja 23.0);

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- kobiety w wieku rozrodczym muszą być sterylne chirurgicznie lub po menopauzie (brak miesiączki przez co najmniej 12 miesięcy) lub stosować akceptowalną formę antykoncepcji²⁶;
- aktualne rozpoznanie CTEPH, zgodnie ze ściśle określonymi kryteriami:
- wynik badania scyntygrafii perfuzyjnej i angiografii płucnej i/lub wielorzędowej TK nie starszy niż 6 miesięcy i zgodny z rozpoznaniem CTEPH²⁷;
- cewnikowanie prawego serca, nie starsze niż 6 miesięcy, zgodne z rozpoznaniem CTEPH, w szczególności z PAPm >25 mm Hg i PVR >300 dyn.s.cm⁻⁵;
- co najmniej trzy miesiące skutecznej terapii przeciwzakrzepowej;
- CTEPH o ciężkim stopniu nasilenia sklasyfikowano zgodnie z następującymi kryteriami:
- niewspomagany (samodzielny) 6MWT od 150 do 400 metrów;
- III lub IV klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO/NYHA;
- choroba nieoperacyjna u chorych z przeciwwskazaniem do zabiegu PEA, z następujących powodów:
- umiejscowienie skrzepu w niedostępnym miejscu (uniemożliwiającym wykonanie PEA);
- rozbieżność między nasileniem PH a zmianą morfologiczną;
- PVR >1500 dyn.s.cm⁻⁵;
- nieodpowiedni wiek;
- współwystępowanie innych chorób;
- nieprawidłowe funkcjonowanie mięszu płucnego;
- nieudany zabieg PEA w wywiadzie z przetrwałym/nawrotowym CTEPH;
- brak zgody chorego na zabieg PEA;
- wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na jakiegokolwiek badanie lub procedurę oraz zdolność chorego do przestrzegania wszystkich procedur określonych w badaniu.

Kryteria wykluczenia:

²⁶ Niezawodna metoda antykoncepcji jest definiowana jako metoda, która ma niski wskaźnik niepowodzeń, tj. mniej niż 1% rocznie, jeśli jest stosowana prawidłowo, np. implanty, zastrzyki, doustne środki antykoncepcyjne, abstynencja seksualna lub partner po wazektomii.

²⁷ W przypadku przetrwałego/nawrotowego nadciśnienia płucnego po PEA, wyniki badań sprzed operacji są dopuszczalne, jeśli podczas PEA pobrano typową próbkę uzasadniającą rozpoznanie CTEPH.

CTREPH
(publikacja *Sadushi-Kolici 2019, EMA 2020*)

- rozpoznana jakakolwiek postać tętniczego nadciśnienia płucnego lub jakakolwiek choroba, o której wiadomo, że powoduje PAH (grupa I wg WHO);
- całkowita pojemność płuc (TLC) wynosząca <70% przewidywanej wartości lub stosunek nasilonej pierwszosekundowej objętości wydechowej i nasilonej pojemności życiowej (FEV1/FVC) <50%;
- stosowanie jakichkolwiek prostanoidów w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym lub zaplanowana terapia prostanoidami w trakcie badania;
- stosowanie nowego rodzaju przewlekłej terapii (inna kategoria leków rozszerzających naczynia lub diuretyki) z powodu PAH, rozpoczęte w ciągu ostatniego miesiąca, z wyjątkiem antykoagulantów;
- zwiększone ryzyko krwawienia lub udaru mózgu lub poważny incydent sercowo-naczyniowym w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- stan określany jako niestabilny z jakiegokolwiek powodu (według uznania badacza);
- stosowanie jakiegokolwiek leku eksperymentalnego w ciągu 30 dni przed wizytą kwalifikującą chorych do badania klinicznego lub zaplanowane rozpoczęcie terapii innym lekiem eksperymentalnym w trakcie trwania badania;
- brak tolerancji na jakikolwiek lek, istotny dla badania, zwłaszcza na treprostynil w postaci soli sodowej lub prostanoidy;
- znane przypadki lub podejrzenie dotyczące nieprzestrzegania protokołu badania przez chorego;
- jakakolwiek choroba mięśniowo-szkieletowa lub jakakolwiek inna choroba ograniczająca poruszanie się;
- inne choroby układu krążenia, wątroby, nerek, hematologiczne, żołądkowo-jelitowe, immunologiczne, endokrynologiczne, metaboliczne lub ośrodkowego układu nerwowego, które w opinii badacza, mogą niekorzystnie wpływać na bezpieczeństwo chorego i/lub skuteczność badanego leku lub zmniejszać długość życia chorego;
- do badania nie kwalifikowały się następujące osoby:
 - kobiety rozważające ciążę, będące w ciąży i/lub karmiące piersią;
 - chorzy, którzy byli badaczami lub członkami zespołu zaangażowanymi bezpośrednio lub pośrednio w prowadzenie badania klinicznego;
 - chorzy osadzeni na oddziale psychiatrycznym, więzieniu lub co do których istnieje podejrzenie o niemożność wyrażenia zgody zgodnie z wolną wolą.

Dane demograficzne

Parametr		TRE s.c. w wysokiej dawce	TRE s.c. w niskiej dawce
Liczba chorych		53	52
Wiek, średnia (SD) [lata]		68 (11,2)	61 (14,6)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	34 (64,2)	22 (42,3)
	Kobiety	19 (35,8)	30 (57,7)
Wiek rozpoczęcia podawania leku, n (%)	≥60 r.ż.	40 (75,5)	32 (61,5)
	<60 r.ż.	13 (24,5)	20 (38,5)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		76,9 (15,0)	80,4 (17,0)
Wywiad zdrowotny, n(%)	Zatorowość płucna	29 (54,7)	27 (51,9)
	Zakrzepica żył głębokich	15 (28,3)	10 (19,2)
	Enderterektomia płucna	3 (5,7)	5 (9,6)
Stosowanie jednocześnie innych leków, n (%)	Leki przeciwzakrzepowe	52 (98,1)	52 (100,0)
	Sildenafil	6 (11,3)	8 (15,4)
	Bozentan	6 (11,3)	5 (9,6)
	Riociguat	2 (3,8)	2 (3,8)
	Bozentan i sildenafil w skojarzeniu	0 (0,0)	2 (3,8)

CTREPH (publikacja <i>Sadushi-Kolici</i> 2019, EMA 2020)			
	Riociguat i macitentan w skojarzeniu	1 (1,9)	0 (0,0)
Klasa czynnościowa według WHO, n (%)	II	3 (5,7)	3 (5,8)
	III	47 (88,7)	44 (84,6)
	IV	3 (5,7)**	5 (9,6)**
Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu, średnia (SD) [m]		307,7 (68,8)	299,13 (85,7)
Ocena duszności według skali Borga ²⁸ , średnia (SD)		4,8 (2,1)	5,2 (2,3)
Stężenie N-końcowego prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego, średnia (SD) [pg/ml]		2301 (2624,4)	2040,3 (1650,6)
Tętno, średnia (SD) [uderzenia/min]		77,7 (12,9)	79,8 (9,8)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mm Hg]		123,9 (16,6)	120,9 (16,8)
Średnie ciśnienie w prawym przedsionku, średnia (SD) [mm Hg]		9,7 (6,0)	10,3 (5,6)
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, średnia (SD) [mm Hg]		49,9 (12,4)	49,8 (10,8)
Pojemność minutowa serca, średnia (SD) [l/min]		4,3 (1,3)	4,4 (1,4)
Indeks sercowy, średnia (SD) [l/min/m ²]		2,3 (0,7)	2,3 (0,6)
Naczyniowy opór płucny, średnia (SD) [dyn·s·cm ⁻⁵]		845,1 (385,5)	809,0 (296,7)
Wynik kwestionariusza Minnesota dotyczący oceny jakości życia ²⁹ , średnia (SD)		42,2 (21,2)	45,8 (23,2)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: 185reprostynilu w wysokiej dawce ok. 30 ng/kg/minutę. Badany lek podawano w ciągłej infuzji podskórnej za pomocą komercyjnych pomp infuzyjnych (CADD-MS3; Smiths Medical MD, Minneapolis, MN, USA). Chorzy dostosowywali dawki zgodnie z wcześniej określonym schematem dawkowania. Chorzy otrzymywali stałe wsparcie zgodnie z ich indywidualnymi potrzebami, a zespół badawczy regularnie monitorował przestrzeganie procedur i sprawdzał, czy użyto prawidłowej ilości badanego leku.</p> <p>Stężenia treprostynilu w postaci soli sodowej, użyte w badaniu wynosiły 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml i 10 mg/ml. W grupie TRE s.c. w wysokiej dawce, w ciągu pierwszych 12 tygodni stale zwiększano stężenie treprostynilu w postaci soli sodowej w roztworze; (faza I – 1 mg/ml; faza II – 2,5 mg/ml; faza III – 5 mg/ml; faza IV-VIII – 10 mg/ml).</p> <p>Interwencja kontrolna: treprostynil w niskiej dawce ok. 3 ng/kg/minutę. Lek podawano w ciągłej infuzji podskórnej za pomocą komercyjnych pomp infuzyjnych (CADD-MS3; Smiths Medical MD, Minneapolis, MN,</p>			

²⁸ 10 stopniowa skala Borga służy do oceny duszności i obejmuje zakres wartości od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak duszności, a 10 maksymalną duszność

²⁹ *The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* – kwestionariusz stanu Minnesota oceniający jakość życia z niewydolnością serca zawiera 21 pozycji, na które można udzielić odpowiedzi w zakresie od 0 do 5, gdzie 0 oznacza „nie”, 5 oznacza „bardzo dużo”. W badaniu oceniano zmianę indywidualnego wyniku sumarycznego.

CTREPH
(publikacja *Sadushi-Kolici 2019, EMA 2020*)

USA). Chorzy dostosowywali dawki zgodnie z wcześniej określonym schematem dawkowania. Chorzy otrzymywali stałe wsparcie zgodnie z ich indywidualnymi potrzebami, a zespół badawczy regularnie monitorował przestrzeganie procedur i sprawdzał, czy użyto prawidłowej ilości leku.

Stężenia treprostynilu w postaci soli sodowej, użyte w badaniu wynosiły 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml i 10 mg/ml. W grupie TRE s.c. w niskiej dawce fiołki zawierały tylko roztwór z dawką 1 mg/ml treprostynilu w postaci soli sodowej.

Leczenie wspomagające: chorzy podczas badania dodatkowo stosowali leki takie jak antykoagulanty, sildenafil, bozentan, riociguat, bozentan w skojarzeniu z sildenafilem oraz macinentan w skojarzeniu z riociguatem. Wszystkie leki przyjmowane przez chorych podczas udziału w badaniu zostały odnotowane na formularzu leków towarzyszących.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- zmiana odległości pokonanej podczas testu 6-minutowego marszu po 24. Tygodniach względem wartości początkowej (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- zmiana odległości pokonanej podczas testu 6-minutowego marszu po 12. Tygodniach względem wartości początkowej (drugorzędowy punkt końcowy);
- zmiana klasy czynnościowej WHO w 24. Tygodniu względem wartości początkowej;
- zmiana wyniku w skali Borga;
- ocena tętna i saturacji krwi podczas testu 6-minutowego marszu;
- ocena jakości życia (kwestionariusz MLHFQ);
- ocena klinicznego pogorszenia;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- dane przedstawione w postaci liczby zdarzeń a nie liczby chorych ze zdarzeniem (w sytuacji, kiedy wyniki podane były zarówno w postaci liczby zdarzeń i liczby chorych ze zdarzeniem);
- wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w podziale na grupy wiekowe;
- wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawione łącznie dla obu grup poddanych terapii TRE.

15.5.2. Badanie Lang 2006

Lang 2006		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe, długoterminowe, otwarte.</p> <p>Przydział chorych do grupy: wszyscy chorzy otrzymywali treprostynil we wlewie podskórnym, dane przedstawiono dla dwóch podgrup chorych (PAH i CTEPH);</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 122 chorych z badania utracono łącznie 13 (10,7%) chorych, w tym: 6 (4,9%) z powodu wystąpienia bólu w miejscu infuzji, 4 (3,3%) z powodu zmiany terapii na epoprostenol i.v. w związku z pogorszeniem stanu klinicznego i po 1 (0,8%) chorym z powodu skórnej alergii na podawany podskórnie treprostynil, z powodu depresji oraz z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o – w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Sponsor: b/d (w publikacji podano jedynie informację, że badanie zostało częściowo sfinansowane z grantu udzielonego przez <i>United Therapeutics Corporation</i>);</p> <p>Liczba ośrodków: 3 ośrodki;</p> <p>Okres obserwacji: średnia (SE) okresu obserwacji wynosiła 26,2 mies. (17,2) (zakres: 3; 57 mies.);</p> <p>Analiza statystyczna: wszystkie analizy przeprowadzono dla populacji ITT, a skuteczność terapii oceniano do czasu, gdy <25% chorych pozostało w badaniu. W celu oceny zmian w czasie wykonano analizę wariancji z powtarzanymi pomiarami, która uwzględnia brakujące wartości. Dla parametrów ciągłych obliczono zmianę względem wartości początkowej dla każdego chorego w każdym punkcie czasowym. Dane przedstawiono jako średnią \pm SE. Istotność statystyczną każdej zmiany testowano za pomocą testu t dla prób zależnych lub testu Wilcoxon dla par obserwacji, jeśli było to właściwe. Przerwanie terapii przez chorego z jakiegokolwiek powodu było uznawane za niepowodzenie leczenia. Wskaźniki dotyczące przeżycia zostały obliczone za pomocą metody Kaplana-Meiera. Niepowodzenie leczenia wykorzystano do określenia przeżycia wolnego od zdarzeń i zostało zdefiniowane jako jedno z następujących: zgon, przeszczep, hospitalizacja z powodu pogorszenia stanu klinicznego, przejście na epoprostenol i.v., konieczność leczenia skojarzonego lub wykonania septostomii przedścionkowej;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienie płucne leczone w okresie od grudnia 1998 r. do października 2003 r., w tym u chorych stosujących treprostynil w ramach badań klinicznych i chorych spełniających wskazania kliniczne do leczenia farmakologicznego; • rozpoznanie PAH lub dystalnego CTEPH; • rozpoznanie na podstawie standardowych kryteriów, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • średnie ciśnienie w tętnicy płucnej w spoczynku (PAPm) \geq25 mm Hg; • ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej <15 mm Hg; • naczyniowy opór płucny (PVR) >3 jednostki Wood'a. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotne zaburzenia układu oddechowego lub lewej części serca (zgodnie z definicją radiologicznie istotnej mięśzowej choroby płuc); • całkowita pojemność płuc <60% wartości należytnej lub stosunek FEV1/FVC wynoszący <50%; • potwierdzone wady zastawkowe serca, zwężenie osierdzia lub dysfunkcja lewej komory; • zaburzenia czynności nerek (kreatynina w surowicy \geq2,5 mg/dl); • niekontrolowany bezdech senny. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Chorzy na CTEPH	Chorzy na PAH
Liczba chorych	23	99
Wiek, średnia (zakres) [lata]	56,8 (29; 81)	46,8 (12; 78)
Mężczyźni, n (%)	6 (26,1)	28 (28,3)
Waga, średnia (zakres) [kg]	72,0 (36; 92)	70,3 (45; 118)

Lang 2006			
Wzrost, średnia (zakres) [cm]		166,3 (150; 186)	164,2 (142; 186)
Pochodzenie etniczne / rasa, n (%)	Biała	23 (100,0)	93 (93,9)
	Azjatycka	0 (0,0)	2 (2,0)
	Latynoska	0 (0,0)	4 (4,0)
Etiologia nadciśnienia płucnego, n (%)	Dystalne	18 (78,3)	b/d
	Po zabiegu PEA	5 (21,7)	b/d
	Proksymalne	1 (4,3)	b/d
	Idiopatyczne	b/d	32 (32,3)
	Wrodzona wada serca	b/d	23 (23,2)
	Polekowe (lek anorektyczny)	b/d	14 (14,1)
	Choroba tkanki łącznej	b/d	10 (10,1)
	Toksyczny zespół oleju jadalnego	b/d	5 (5,1)
	Dziedziczne	b/d	4 (4,0)
	Choroba Rendu-Oslera	b/d	4 (4,0)
	Choroba wątroby	b/d	3 (3,0)
	Zakażenie HIV	b/d	3 (3,0)
WZW typu C bez marskości	b/d	1 (1,0)	
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (PAPm), średnia (SE) [mm Hg]		53,1 (9,9)	62,0 (17,2)
Naczyniowy opór płucny (PVR), średnia (SE) [dyn*s*cm ⁻⁵]		1 019 (396)	1 283 (869)
Średnie ciśnienie w prawym przedsionku (RAPm), średnia (SE) [mm Hg]		12,5 (5,0)	9,4 (5,3)
Indeks sercowy, średnia (SE) [l/min/m ²]		2,1 (0,5)	2,1 (0,6)
Odpowiedź na ostre rozszerzenie naczyń, n (%)	Tak	1 (4,3)*	6 (6,1)**
	Nie	22 (95,7)	87 (87,9)
Parametr		Chorzy ogółem (CTEPH+PAH)	
Liczba chorych		122	
Wiek, średnia (zakres) [lata]		48,7 (12; 81)	
Mężczyźni, n (%)		34 (27,9)	
Waga, średnia (zakres) [kg]		70,6 (36; 118)	
Wzrost, średnia (zakres) [cm]		164,6 (142;186)	
Pochodzenie etniczne / rasa, n (%)	Biała	116 (95,1)	
	Azjatycka	2 (1,6)	
	Latynoska	4 (3,3)	
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (PAPm), średnia (SE) [mm Hg]		60,3 (1,6)	

Lang 2006		
Naczyniowy opór płucny (PVR), średnia (SE) [dyn×s×cm ⁻⁵]		1 228 (800)
Średnie ciśnienie w prawym przedsionku (RAPm), średnia (SE) [mm Hg]		10,0 (5,1)
Indeks sercowy, średnia (SE) [l/min/m ²]		2,13 (0,06)
Odpowiedź na ostre rozszerzenie naczyń, n (%)	Tak	7 (5,7)
	Nie	109 (89,3)
Klasa czynnościowa według NYHA, n (%)	II	8 (6,6)
	III	81 (66,4)
	IV	33 (27,0)
Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu, średnia (SE) [m]		305 (11)
Leczenie stosowane na początku badania, n (%)	Leki przeciwzakrzepowe	116 (95,1)
	Leki moczopędne	108 (88,5)
	Digoksyna	45 (36,9)
	Antagoniści wapnia w małych dawkach	33 (27,0)
	inhibitory konwertazy angiotensyny	7 (5,7)
	Teofilina	4 (3,3)
	Blokery receptora angiotensyny	2 (1,6)
	Dipirydamol	1 (0,8)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: na początku leczenia wszyscy chorzy otrzymywali treprostynil podawany we wlewie podskórnym przy użyciu pompy infuzyjnej. Treprostynil w postaci soli sodowej podawano w szpitalu rozpoczynając od dawki początkowej wynoszącej od 1,25 ng/kg/min do 4 ng/kg/min. Dawkę zwiększano w warunkach ambulatoryjnych co najmniej raz w tygodniu o 1,25 ng/kg/min do momentu osiągnięcia dawki docelowej wynoszącej co najmniej 20 ng/kg/min po 3 miesiącach. Dalsze zwiększanie dawki uzależnione było od wystąpienia progresji objawów i/lub działań niepożądanych. Wszystkie zmiany w prowadzonej terapii były monitorowane i rejestrowane.</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d (w publikacji podano jedynie informację, że leczenie stosowane na początku badania obejmowało leki przeciwzakrzepowe, leki moczopędne, digoksynę, antagonistów wapnia w małych dawkach, inhibitory konwertazy angiotensyny, teofilinę, blokery receptora angiotensyny i dipirydamol. Żaden chory nie otrzymał innego swoistego leczenia PAH, w tym sydenafilu i bozentanu, a sześciu chorych oczekiwano na przeszczep).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik przeżycia. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe, dla których wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych niezależnie od etiologii nadciśnienia płucnego 		

*w publikacji podano 0,8%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

**w publikacji podano 4,9%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

15.5.3. Badanie *Sadushi-Kolici* 2012

Sadushi-Kolici 2012
METODYKA
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne</p> <p>Przydział chorych do grupy: do grupy badanej (obserwacyjnej) włączono 111 chorych w ciągu 11 lat (1999 – 2010 r.). Badana populacja obejmowała dorosłych chorych z przedwłośniczkowym nadciśnieniem płucnym III oraz IV klasy czynnościowej, którzy otrzymywali leczenie pierwszego wyboru treprostynilem podawanym podskórnie. Baza danych wykorzystana w tym badaniu była nadzorowana przez Komisję Etyki Uniwersytetu Medycznego w Wiedniu (#972/2009);</p> <p>Skala NICE: 5/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 60 (54,1%) z 111 zaklasyfikowanych chorych w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 33 (29,7%) z 111 chorych utracono z powodu zgonu z różnych przyczyn, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ 28 (25,2%) wszystkich chorych utracono z powodu zgonu spowodowanego niewydolnością prawej komory serca (4 chorych zmieniło terapię na epoprostenol w podaniu dożylnym); ○ 5 (4,5%) utracono z powodu zgonu z innych przyczyn, w tym: 2 (1,8%) z powodu choroby nowotworowej, 2 (1,8%) z powodu zapalenia płuc oraz 1 (0,9%) z powodu posocznicy; • 21 (18,9%) z 111 chorych utracono z powodu przerwania badania lub zgonu przed upływem 6 miesięcy leczenia treprostynilem, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ 13 (11,7%) z 111 chorych utracono z powodu wcześniejszego zakończenia leczenia w związku z działaniami niepożądanymi leku, w tym: 12 (10,8%) wszystkich chorych z powodu zgonu spowodowanego niewydolnością prawej komory serca oraz 1 (0,9%) z powodu dwukrotnego przeszczepienia płuca po zakończeniu leczenia; ○ 8 (7,2%) z 111 chorych utracono z powodu wczesnego zgonu, w tym: 4 (3,6%) wszystkich chorych utracono z powodu zgonu spowodowanego dwukrotnym przeszczepieniem płuca, 2 (1,8%) w efekcie zgonu spowodowanego niewydolnością prawej komory serca, 1 (0,9%) z powodu zgonu podczas cewnikowania prawej komory serca oraz 1 (0,9%) z powodu zgonu w wypadku samochodowym; • 6 (5,4%) z 111 chorych utracono z powodu dwukrotnego przeszczepienia płuc, w tym u 4 (3,6%) chorych odnotowano zgon; <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Wiedeń);</p> <p>Okres obserwacji: czerwiec 1999 – listopad 2010;</p> <p>Analiza statystyczna: analizą objęto wszystkich chorych, którzy spełnili kryteria włączenia i otrzymali leczenie treprostynilem s.c. (pierwsza linia leczenia) w ośrodku w Wiedniu przed zamknięciem bazy danych w dniu 30 listopada 2010 r. Czas do pogorszenia stanu klinicznego zdefiniowano jako czas do pierwszej hospitalizacji lub zgonu bez hospitalizacji. Analizę przeżycia całkowitego i stanu wolnego od zdarzeń przeprowadzono za pomocą krzywych Kaplana-Meiera, regresji Coxa i tabel życia. W celu porównania grup czasów przeżycia zastosowano test log-rank. Wpływ skumulowanej dawki treprostynilu na ogólne przeżycie analizowano w modelu Coxa dla współzmiennych zależnych od czasu. Wszystkie obliczenia statystyczne wykonano za pomocą oprogramowania SPSS 17.0.1 (SPSS Inc, Chicago, IL) i oprogramowania SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC). Względne funkcje przeżycia uzyskano, odnosząc prawdopodobieństwa przeżycia chorych leczonych treprostynilem do prawdopodobieństwa przeżycia w austriackiej populacji referencyjnej, dopasowane według wieku i płci. Odstępstwo śmiertelności badanych chorych od śmiertelności populacji referencyjnej analizowano za pomocą testu chi-kwadrat;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • chorzy z zaawansowanym przedwłośniczkowym PH (grupa I lub IV) poddani terapii treprostynilem s.c. w pierwszej linii leczenia; • III lub IV klasa czynnościowa PH według kryteriów WHO; • średnie ciśnienie w prawym przedsionku (mRAP) ≥ 10 mmHg i/lub wskaźnik sercowy (CI) $\leq 2,2$ litra/min/m² ; • wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu;

Sadushi-Koliçi 2012

Kryteria wykluczenia: b/d.

Dane demograficzne

Parametr		WSZYSCY CHOROZY	LECZENI ≥6 MIESIĘCY	PAH	CTEPH
Liczba chorych		111	85	39	42
Wiek, średnia (SD) [lata]		52 (17)	53 (17)	49 (18)	61 (15)
Liczba mężczyzn, n (%)	Mężczyźni	34 (30,6)*	27 (31,8)*	9 (23,1)*	15 (35,7)*
Etiologia PH, n (%)	PAH	69 (62,2)*	54 (63,5)*	-	-
	CTEPH	42 (37,8)*	31 (36,5)*	-	-
Klasa czynnościowa WHO, n (%)	III	62 (55,9)*	51 (60,0)*	21 (53,8)*	20 (47,6)*
	IV	49 (44,1)*	34 (40,0)*	18 (46,1)*	22 (52,4)*
6 MWD, średnia (SD) [metry]		288 (108)	293 (108)	289 (119)	269 (97)
Ocena duszność według skali Borga, średnia (SD) [punkty]		6 (2)	6 (2)	6 (2)	7 (2)
Czas do postawienia rozpoznania, średnia (SD) [miesiące]		16 (3; 276)	14 (2; 276)	13 (3; 276)	30 (6; 96)
Czas do rozpoczęcia leczenia, średnia (SD) [miesiące]		0,1 (0,1; 3)	0,1 (0,1; 1.2)	0,1 (0,1; 1)	0,1 (0,1; 3)
Tętno, średnia (SD) [uderzenia/min]		83 (18)	83 (17)	84 (15)	81 (14)
mRAP, średnia (SD) [mm Hg]		11 (5)	11 (6)	12 (6)	11 (4)
mPAP, średnia (SD) [mm Hg]		60 (16)	60 (15)	59 (15)	56 (13)
PCWP, średnia (SD) [mm Hg]		10,4 (4,2)	10,3 (3,3)	9,4 (3,3)	11,2 (3,2)
Pojemność minutowa serca, średnia (SD) [litry/min]		3,7 (1,0)	3,8 (1,0)	3,5 (1,0)	3,6 (0,7)
SvO ₂ , średnia (SD) [%]		55,8 (8,3)	59,8 (10,2)	55,1 (8,1)	56,1 (8,5)
CI, średnia (SD) [litry/min/m ²]		2,0 (0,4)	2,1 (0,4)	2,1 (0,4)	2,0 (0,3)
PVR, średnia (SD) [dyn/s/cm ⁵]		1103 (519)	1075 (539)	1038 (499)	1000 (367)

INTERWENCJA

Interwencja badana: Podaż treprostynilu w podaniu podskórnym rozpoczęto w dawce 1,25 ng/kg/min. Dostosowywanie dawki odbywało się co tydzień przez 6 miesięcy, a następnie średnio co 4,5 miesiąca (zakres 3–6 miesięcy). Celem było osiągnięcie dawki na poziomie 30 ng/kg/min po 1 roku. Dawka leku była ustalana indywidualnie na podstawie objawów klinicznych i działań niepożądanych. Treprostynil s.c. podawano w pierwszym okresie przez insulinową pompę infuzyjną MiniMed 407C (Medtronic, Minneapolis, MN), a od 2004 r. używano pompy CADD-MS3 (Smith Medical MD Inc, St. Paul, MN).

Leczenie wspomagające: chorzy dodatkowo otrzymywali leczenie obejmujące antykoagulanty, glikozydy nsercowe, diuretyki i podaż tlenu. Dodatkowo 3 chorych otrzymywało sildenafil, a 2 bozentan.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie całkowite

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

Sadushi-Koliçi 2012

- punkty końcowe, dla których wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych niezależnie od etiologii nadciśnienia płucnego

*obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

15.5.4. Badanie Skoro-Sajer 2007

Skoro-Sajer 2007 [Skoro-Sajer 2007]		
METODYKA		
<p>Badanie kohortowe, obserwacyjne, jednośrodkowe, prospektywne, z historyczną grupą kontrolną</p> <p>Przydział chorych do grup: do analizy włączano chorych, którzy pomiędzy 15.09.1999 a 15.09.2005 spełnili kryteria włączenia i rozpoczęli leczenie treprostynilem w podaniu podskórnym. Grupę kontrolną stanowiły dane historyczne pochodzące od 31 chorych (zdiagnozowanych pomiędzy wrześniem 1994 a wrześniem 1999, nieleczonych lekami celowanymi na nadciśnienie płucne), dopasowanych pod względem stopnia zaawansowania choroby (na podstawie oceny parametrów hemodynamicznych), klasy funkcjonowania wg WHO oraz dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu (6MWD);</p> <p>Skala NOS do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych:</p> <p>Dobór próby: ***/****;</p> <p>Porównywalność: **/**;</p> <p>Punkt końcowy: ***/**</p> <p>Opis utraty chorych z badania: po 24 (20) miesiącach obserwacji utracono z badania 6 (24%) z 25 chorych: 5 (20%) z powodu zgonu, 1 4%() z powodu zakończonego powodzeniem przeszczepienia płuc (chory przez 7 miesięcy stosował terapię TRE);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIC;</p> <p>Sponsor: badanie było współfinansowane przez Österreichischer Selbsthilfeverein Lungenhochdruck;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Austria);</p> <p>Okres obserwacji: 24 (18) miesięcy (zakres: 6; 72 miesięcy);</p> <p>Analiza statystyczna: wyniki przedstawiano w postaci średniej (SD). Do oceny istotności statystycznej używano test dwustronnego, poziom istotności=0,05. Zmiany wartości wyników względem wartości początkowej analizowano za pomocą t-testu dla pojedynczej próby. Do ustalenia zależności pomiędzy stężeniem treprostynilu w osoczu i poziomem peptydu natriuretycznego typu B a pozostałymi parametrami dotyczącymi skuteczności leczenia używano Z-testu. Do oszacowania wskaźników przeżycia w każdym punkcie czasowym zastosowano metodę Kaplana-Meiera. Do testowania istotności statystycznej zastosowano test log-rank;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieoperacyjne CTEPH (choroba z dystalną lokalizacją zmian w tętnicach płucnych lub nawracające/uporczywe nadciśnienie płucne po przejściu zabiegu PEA oraz występowanie istotnych przeciwwskazań do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego); • III bądź IV klasa czynnościowa wg WHO/NYHA; • dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu (6MWD) \leq380m; • co najmniej jedna hospitalizacja z powodu prawokomorowej niewydolności serca w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, ale nie w ciągu ostatniego miesiąca przed rozpoczęciem leczenia; • średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (PAPm) $>$25 mm Hg; • opór płucny naczyniowy (PVR) $>$500 dyn\timessek\timescm$^{-5}$ przy ciśnieniu zaklinowania w kapilarach płucnych $<$15 mm Hg. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • śródmiąższowa choroba płuc z całkowitą pojemnością płuc $<$60% wartości należnej; • stosunek nasilonej pierwszosekundowej objętości wydechowej do nasilonej pojemności życiowej (FEV1/FVC) $<$50%; • choroba psychiczna; • niezdolność do obsługi pompy do podskórnego podawania leku; • obecność zastawkowej choroby serca, zaciskającego zapalenia osierdzia, niewydolności lewej komory serca, dysfunkcji nerek (kreatynina $>$2,5 mg/dl) bądź niekontrolowanych bezdechów sennych. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (TRE)	Grupa kontrolna
Liczba chorych	25	31

Skoro-Sajer 2007 [Skoro-Sajer 2007]			
Średnia wieku (SD) [lata]		59 (13)	62 (15)
Liczba mężczyzn (%)		9 (36,0)	6 (19,4)
Klasa funkcjonowania wg WHO, n (%)	III	11 (44,0)	15 (48,4)
	IV	14 (56,0)	16 (51,6)
Dystans przebyty w teście 6-MWD, średnia (SD) [m]		260 (111)	294 (136)
Wynik w skali Borga, średnia (SD)		6,2 (2,1)	5,8 (2,4)
BNP, średnia (SD) [pg/ml]		284 (201)	288 (298)
PAPm, średnia (SD) [mmHg]		52 (10)	47 (14)
RAPm, średnia (SD) [mmHg]		12 (5)	12 (8)
CI, średnia (SD) [l min ⁻¹ m ⁻²]		2,1 (0,5)	2,3 (0,7)
PVR, średnia (SD) [dyn·sek·cm ⁻⁵]		924 (347)	890 (255)
SvO ₂ , średnia (SD) [%]		55 (10)	54 (11)
Tętno, średnia (SD) [uderzenia/min]		81 (11)	81 (12)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: chorzy korzystali z pomp mikroinfuzyjnych wykorzystujących ciśnienie dodatnie (MiniMed, Sylmar, CA, USA lub Disetronic, Roche, Francja). Dawka początkowa TRE s.c. wynosiła 2 ng/kg/min. Po 12 tygodniach dawkę zwiększano do maksymalnej, której profil działań niepożądanych był akceptowalny dla chorego. Po tym czasie co 3 miesiące dostosowywano dawkę do potrzeb chorego, bazując na występujących objawach nadciśnienia płucnego. Co 26 ± 8 dni zmieniano miejsce wkłucia;</p> <p>Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy stosowali stabilną terapię konwencjonalną lub terapia została zoptymalizowana co najmniej jeden miesiąc przed rekrutacją. Terapia konwencjonalna obejmowała doustne środki antykoagulacyjne (przy INR równym 2 lub 3), diuretyki, wspomaganie tlenem i leczenie naparstnicą. Terapia nie uległa zmianie w okresie obserwacji i była jedyną stosowaną przez historyczną grupę kontrolną.</p> <p>Standardem leczenia bólu w miejscu podania było stosowanie zimnych bądź gorących kompresów oraz działających miejscowo maści zawierających leki przeciwbólowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • formuła A: 10% ketoprofen, 5% lidokaina, 6% gabapentyna, 30% organożel lecytynowy; • formuła B: formuła A + 5% ketamina; • formuła C: formuła B + 2% amitryptylina. 			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu; • zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA; • przeżycie całkowite; • stężenie peptydu natriuretycznego typu B w osoczu; • parametry hemodynamiczne; • profil bezpieczeństwa; <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane przedstawione na wykresie Fig. 1. (A i B); • dane przedstawiające model proporcjonalnego hazardu Coxa oceniającego związek różnych czynników z ogólną śmiertelnością u chorych na CTEPH. 			

15.6. Charakterystyka badań pierwotnych dla riocyguatu włączonych do analizy

15.6.1. Badanie CHEST-1

CHEST-1 (Ghofrani 2013, D'Armini 2015, Kim 2017)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, pod kontrolą placebo, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorzy byli randomizowani do grup RIOCI i PLC w stosunku 2:1 przy użyciu interaktywnego systemu wybierania głosowego (IVR, ang. <i>interactive voice-response</i>) oraz kodów randomizacji generowanych przez program dostarczony przez <i>Bayer Randomization Management</i>;</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, podano informację, że w badaniu zastosowano zaślepienie względem chorych, badaczy, sponsorów oraz personelu badawczego. PLC podawano w postaci identycznej jak odpowiadające im dawki RIOCI (zarówno lek, jak i opakowanie). Dostosowanie dawki w obydwu analizowanych ramionach odbywało się przy użyciu systemu IVR. Zaślepienie utrzymywano do momentu zamrożenia bazy danych. W nagłych przypadkach, w których miało to istotne znaczenie dla strategii leczenia, badacze mogli uzyskać dane na temat poszczególnych chorych biorących udział w badaniu przy użyciu systemu IVR (możliwe było ujawnienie przydziału chorego do grupy). W celu monitorowania bezpieczeństwa przydział chorego do grupy mógł zostać także poznany przez personel badawczy ds. bezpieczeństwa. Niezaślepiiony pozostawał także centralny Komitet Monitorowania Danych (DMC, ang. <i>Data Monitoring Committee</i>);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, w podwójnie zaślepionym badaniu spośród 262 chorych utracono łącznie 18 (6,9%) chorych³⁰, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy RIOCI utracono łącznie 13 (7,5%) spośród 173 chorych: 4 (2,3%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 2 (1,2%) z powodu zgonu, 2 (1,2%) z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (1,2%) z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (1,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,6%) z powodu niestosowania się do schematu leczenia; z grupy PLC utracono łącznie 5 (5,7%) spośród 88 chorych: 2 (2,3%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 2 (2,3%) z powodu zgonu, 1 (1,1%) z powodu braku skuteczności leczenia. Dodatkowo 1 chory z grupy PLC zmarł w okresie kontynuacji badania; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: analizę skuteczności przeprowadzono bazując na danych dla zmodyfikowanej populacji ITT, rozumianej jako wszyscy chorzy, którzy poddani zostali randomizacji oraz otrzymali co najmniej 1 dawkę leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Bayer HealthCare;</p> <p>Liczba ośrodków: 89 ośrodków w 26 krajach;</p> <p>Okres obserwacji: 16 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: oszacowano, że przy dwustronnym poziomie istotności statystycznej 5%, mocy testu 90%, wielkość próby potrzebna do obliczenia średniej różnicy dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu metodą najmniejszych kwadratów wynosi 174 w grupie RIOCI i 87 w grupie PLC. Do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego użyto testu dwustronnego z poziomem istotności statystycznej</p>

³⁰ spośród 262 zrandomizowanych w przypadku 1 chorego (0,4%) randomizacja została błędnie wykonana

CHEST-1 (Ghofrani 2013, D'Armini 2015, Kim 2017)

wynoszącym 0,05. Porównanie między grupami przeprowadzono z wykorzystaniem kowariancji, a następnie testu Shapiro-Wilk. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności były testowane tylko w sytuacji wykazania statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami RIOCI i PLC ($\alpha=0,05$) w zakresie wyniku testu 6-minutowego chodu. W przypadku spełnienia wspomnianego warunku drugorzędowe punkty końcowe testowano hierarchicznie w kolejności: płucny opór naczyniowy, NT-proBNP, klasa czynnościowa wg. WHO, czas do pogorszenia stanu klinicznego, wynik w skali duszności Borga, wynik kwestionariusza EQ-5D, wynik kwestionariusza LPH. Zmienne analizowane w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano przy użyciu tej samej metody, jak w przypadku zmiany dystansu przebytego w 6MWT. Zmiany w klasie czynnościowej wg WHO analizowano za pomocą testu Wilcoxon, czas do pogorszenia stanu klinicznego za pomocą testu log-rank, natomiast dane dot. bezpieczeństwa analizowano w sposób opisowy;

Podejście do testowania hipotezy: superiority.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- wiek między 18 a 80 lat;
- diagnoza nieoperacyjnego CTEPH* lub uporczywe bądź nawracające nadciśnienie płucne po zabiegu endarterektomii płucnej;
- wynik testu 6-cio minutowego testu wynoszący pomiędzy 150 a 450 m;
- opór naczyniowy wynoszący więcej niż 300 dyn·sek·cm⁻⁵;
- średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynoszące co najmniej 25 mmHg.

Kryteria wykluczenia:

- stosowanie antagonistów receptora endoteliny, analogów prostacykliny, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5. bądź przyjmowanie tlenu azotu w ciągu 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania.

Dane demograficzne

Parametr		RIOCI	PLC
Liczba chorych		173	88
Mężczyźni, n (%)		55 (31,8)	34 (38,6)
Rasa, n (%)	biała	120 (69,4)	65 (73,9)
	czarna	7 (4,0)	1 (1,1)
	azjatycka	37 (21,4)	20 (22,7)
	nie podano	8 (4,6)	2 (2,3)
	mieszana	1 (0,6)	0 (0,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		59 (14)	59 (13)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		27 (6)	28 (5)
CTEPH, n (%)	nieoperacyjne	121 (69,9)	68 (77,3)
	pooperacyjne	52 (30,1)	20 (22,7)
Klasa czynnościowa wg. WHO, n (%)	I	3 (1,7)	0 (0,0)
	II	55 (31,8)	25 (28,4)
	III	107 (61,9)	60 (68,2)
	IV	8 (4,6)	2 (2,3)
	brak danych	0 (0,0)	1 (1,1)
Dystans przebyty w teście 6-cio minutowego chodu, średnia (SD) [m]		342 (82)	356 (75)
PVR (opór naczyniowy), średnia (SD) [dyn·sek·cm ⁻⁵]		791 (432) / N=151	779 (401) / N=82

CHEST-1 (Ghofrani 2013, D'Armini 2015, Kim 2017)		
NT-proBNP, średnia (SD) [pg/ml]	1,508 (2,338) / N=150	1,706 (2,567) / N=73
PAPm (średnie ciśnienie w tętnicy płucnej), średnia (SD) [mmHg]	45 (13) / N=156	44 (10) / N=84
Indeks sercowy, średnia (SD) [litr/min/m ²]	2,3 (0,6) / N=155	2,2 (0,6) / N=83
SvO ₂ (saturacja krwi mieszanej), średnia (SD) [%]	62 (10) / N=145	61 (9) / N=77
RAP (ciśnienie w prawym przedsionku), średnia (SD) [mmHg]	8,6 (5,3) / N=157	8,6 (5,7) / N=84
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: RIOC przyjmowany był w postaci doustnych tabletek powlekanych. W trakcie pierwszego, 8-mio tygodniowego okresu dostosowania dawki, dawkowanie RIOC było modyfikowane indywidualnie dla każdego chorego, w oparciu o wartość ciśnienia krwi oraz objawy niedociśnienia. Dawka początkowa wynosiła 1 mg RIOC 3x dziennie, następnie dawka była:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększana (o 0,5 mg 3x dziennie) gdy ciśnienie krwi wynosiło ≥ 95 mmHg; • utrzymywana na aktualnym poziomie gdy ciśnienie krwi wynosiło od 90 do 94 mmHg; • zredukowana (o 0,5 mg 3x dziennie) gdy ciśnienie krwi wynosiło < 90 mmHg bez objawowego niedociśnienia. <p>Stosowanie RIOC było przerywane gdy wartość ciśnienia krwi wynosiła < 90 mmHg i towarzyszyły jej kliniczne objawy niedociśnienia (np. stan przedomdleniowy, zawroty głowy), i wznowianie po 24 godzinach w dawce zredukowanej o 0,5 mg.</p> <p>W fazie drugiej badania RIOC w ustalonej na pierwszym etapie badania dawce był stosowany przez kolejne 8 tygodni.</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC przyjmowane było w postaci doustnych tabletek powlekanych. Chorzy przyjmujący PLC przechodzili procedurę „dostosowania” dawki analogiczną do prowadzonej w grupie badanej (8 pierwszych tygodni badania), a następnie przez kolejne 8 tygodni przyjmowali ustaloną wcześniej „dawkę”.</p> <p>Wszyscy chorzy, którzy ukończyli 16-to tygodniowe badanie mogli być włączeni do długoterminowego, otwartego badania przedłużonego (CHEST-2)**.</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d (w publikacji podano jedynie informację, że leczenie wspomagające, takie jak inhibitory CYP3A4 (w tym ketokonazol) należy stosować ostrożnie (np. należy dodatkowo monitorować ciśnienie krwi), ponieważ leki te mogą podnosić stężenie riocyguatu w osoczu. Dozwolone było stosowanie bozentanu, leków zobojętniających kwasy (np. Maaloxan®) czy omeprazolu (wskazywano jednak na fakt, iż leki te wpływają na dostępność biologiczną RIOC, w związku z czym zaleca się stosowanie leków zobojętniających kwasy godzinę po przyjęciu RIOC). Chorzy, którzy wymagają stosowania antagonistów receptora endoteliny, analogów prostacykliny, specyficznych / niespecyficznych inhibitorów fosfodiesterazy lub donatorów tlenu azotu muszą zostać wykluczeni z udziału w badaniu). W przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia stopnia nasilenia objawów podmiotowych lub przedmiotowych nadciśnienia płucnego badacz może rozważyć wdrożenie leczenia alternatywnego według własnego uznania w dowolnym momencie. W przypadku, gdy leczenie to jest niezgodne z ograniczeniami wspomnianymi powyżej, należy przerwać terapię badanym lekiem.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w porównaniu względem TRE na podstawie badania CTREPH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu 		

*CTEPH było diagnozowane przy użyciu co najmniej 2 z wymienionych metod: scyntygrafia wentylacyjna, angiografia płuc, spiralna tomografia komputerowa lub angiografia metodą rezonansu magnetycznego.

**w momencie rozpoczęcia długoterminowego badania otwartego 6 (8,8%) chorych stosowało równoczesne do terapii badanej leczenie bozentanem, pozostali chorzy nie byli nim leczeni. W trakcie trwania badania kolejnych 30 (44,1%) chorych rozpoczęło terapię antagonistami receptora endotelinowego i/lub prostanoidami. Pozostałych 32 (47,1%) stosowało monoterapię RIOC do czasu

końcowego punktu odcięcia danych lub do momentu przerwania udziału w badaniu. Spośród 36 chorych którzy wciąż stosowali RIOG w momencie końcowego punktu odcięcia danych, 16 (44,4%) stosowało równoczesną terapię antagonistami receptora endotelinowego i/lub prostanoidami.

15.6.2. Badanie CHEST-2

CHEST-2 [Simonneau 2014, Simonneau 2016, Halank 2017]
METODYKA
<p>Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, stanowiące przedłużenie badania randomizowanego CHEST-1</p> <p>W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie dane dla populacji chorych ogółem – nie analizowano danych przedstawionych wyłącznie dla podgrupy chorych biorących udział w badaniu w ośrodkach zlokalizowanych na terenie Niemiec³¹</p> <p>Opis metody randomizacji: n/d (w opisach wyników utrzymano przydział do grup obowiązujący w badaniu CHEST-1);</p> <p>Zaślepienie: n/d (w I etapie badania (ustalenia dawki), w celu utrzymania zaślepienia badania CHEST-1, chorzy ani badacze nie byli informowani na temat wysokości przyjmowanej dawki riocyguatu. Dostosowywanie dawki odbywało się przy użyciu systemu IVR. Wysokość dawki RIOCI została ujawniona po zakończeniu 8-tygodniowego I etapu badania);</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, spośród 237 chorych z badania utracono łącznie 65 (27,4%) chorych, w tym*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie stosującej RIOCI w badaniu CHEST-1 (N=155) utracono łącznie 42 (27,1%) chorych, w tym 13 (8,4%) z powodu zgonu, 12 (7,7%) z powodu zmiany leczenia na komercyjnie dostępny riocyguat, 8 (5,2%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 3 (1,9%) z powodu braku skuteczności leczenia, 3 (1,9%) z powodu wycofania się z badania, 2 (1,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,6%) z powodu naruszenia protokołu badania. 2 chorych (1,3%) zmarło po wycofaniu się z badania; • w grupie stosującej PLC w badaniu CHEST-1 (N=82) utracono łącznie 23 (28,0%) chorych, w tym 8 (9,8%) z powodu zgonu, 6 (7,3%) z powodu zmiany leczenia na komercyjnie dostępny riocyguat, 5 (6,1%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 2 (2,4%) z powodu wycofania się z badania, 1 (1,2%) z powodu braku skuteczności leczenia, 1 (1,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji. 1 chory (1,2%) zmarł po wycofaniu się z badania. <p>Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMI: IID;</p> <p>Sponsor: Bayer Pharma AG;</p> <p>Liczba ośrodków: 71 ośrodków w 25 krajach;</p> <p>Okres obserwacji: faza początkowa badania trwała 8 tygodni, po niej nastąpiła faza otwarta trwająca do momentu zmiany leczenia na komercyjnie dostępny riocyguat przez wszystkich chorych. Średni czas trwania leczenia wyniósł 83 tygodnie (mediana: 75 tygodni). W momencie końcowego punktu odcięcia danych mediana czasu trwania leczenia wynosiła 116 tygodni (zakres: 2; 232 tygodnie). Data odcięcia danych: marzec 2013;</p> <p>Analiza statystyczna: W badaniach <i>Simonneau 2014 i 2016</i> bezpieczeństwo terapii i jej skuteczność analizowano opisowo, przedstawiając obserwowane wyniki. Przeżycie całkowite i przeżycie bez pogorszenia klinicznego oceniano przy użyciu analizy Kaplana-Meiera. Związek pomiędzy 6MWD, stężeniem NT-proBNP i klasą funkcjonowania wg. WHO a przeżyciem całkowitym i przeżyciem bez pogorszenia klinicznego analizowano wykorzystując analizę Kaplana-Meiera oraz model Coxa. W przypadku chorych, którzy otrzymywali RIOCI w badaniu <i>CHEST-1</i>, wartość początkową zdefiniowano jako wartość obserwowaną w 16. tyg. badania <i>CHEST-1</i>, natomiast okres obserwacji jako wizytę w 16. tyg. badania <i>CHEST-2</i>. W przypadku chorych, którzy otrzymywali PLC w badaniu <i>CHEST-1</i>, wartość początkową zdefiniowano jako wartość obserwowaną w 16. tyg. badania <i>CHEST-1</i> (bezpośrednio przed pierwszą dawką RIOCI), natomiast okres obserwacji jako wizytę w 12. tyg. badania <i>CHEST-2</i>. W 12. tyg. badania <i>CHEST-2</i> brakujące dane zostały przypisane przy użyciu metody przeniesienia danych z ostatniej dostępnej obserwacji (LOCF, ang. <i>last observation carried forward</i>), z wyjątkiem zgonów lub pogorszenia stanu klinicznego;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA

³¹ Dane dla 13 spośród 15 ośrodków zlokalizowanych na terenie Niemiec przedstawiono w publikacji *CHEST-2 (Halank 2017)*

CHEST-2 [Simonneau 2014, Simonneau 2016, Halank 2017]

Kryteria włączenia:

- ukończenie badania *CHEST-1* bez trwających ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowanym lekiem.

Kryteria wykluczenia:

- przerwanie udziału w badaniu *CHEST-1* z powodu pogorszenia stanu klinicznego.

Dane demograficzne wg terapii stosowanej w badaniu *CHEST-1* (Simonneau 2014)

Parametr		Grupa stosująca RIOC we wcześniejszym badaniu	Grupa stosująca PLC we wcześniejszym badaniu
Liczba chorych		155	82
Mężczyźni, n (%)		51 (32,9)	33 (40,2)
Wiek, średnia (SD) [lata]		59 (14)	59 (12)
CTEPH	nieoperacyjny	110 (71,0)	62 (75,6)
	Przewlekły/nawracający	45 (29,0)	20 (24,4)
6-cio minutowy test chodu, średnia (SD) [m]		345 (82)	360 (71)
Klasa funkcjonowania wg WHO, n (%)	I	3 (1,9)**	0 (0,0) / N=81
	II	48 (31,0)**	25 (30,9) / N=81
	III	101 (65,2)**	54 (66,7) / N=81
	IV	5 (3,2)**	2 (2,5) / N=81

Dane demograficzne wg diagnozy chorego (Simonneau 2016)

Parametr		Nieoperacyjny CTEPH	Przewlekłe lub uporczywe PH po zabiegu PEA
Liczba chorych		172	65
Mężczyźni, n (%)		117 (68,0)	36 (55,4)
Wiek, średnia (SD) [lata]		59 (13)	58 (15)
6-cio minutowy test chodu, średnia (SD) [m]		346 (78)	363 (79)
Klasa funkcjonowania wg WHO, n (%)	I	2 (1,2)	1 (1,5)
	II	54 (31,4)	19 (29,2)
	III	113 (65,7)	41 (63,1)
	IV	3 (1,7)	3 (4,7) / N=64
Stężenie NT-proBNP, średnia (SD) [pg/ml]		1624 (2456) / N=154	1130 (1208) / N=50

INTERWENCJA

Interwencja badana:

- Faza dopasowania dawki:**

Chorzy z grupy PLC badania *CHEST-1*: dawkowanie RIOC rozpoczęto od 1,0 mg 3x dziennie, a następnie, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego oraz objawów niedociśnienia, dawkę zwiększano do maksymalnie 2,5 mg RIOC 3x dziennie;

CHEST-2 [Simonneau 2014, Simonneau 2016, Halank 2017]

Chorzy z grupy RIOC badania CHEST-1: utrzymano dawkowanie RIOC zgodne ze stosowanym w badaniu CHEST-1³².

- **Faza otwarta badania:** każdy z chorych otrzymywał dawkę RIOC dopasowaną w uprzedniej, 8-mio tygodniowej fazie badania (maksymalnie 2,5 mg RIOC 3x dziennie). Wysokość dawki uzależniona była od stanu chorego i uwzględniała wartości ciśnienia tętniczego, występowanie zdarzeń niepożądanych i progresji CTEPH.

RIOC przyjmowany był w postaci doustnych tabletek powlekanych w dawkach 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg i 2,5 mg TID (ang. *three times a day* – trzy razy dziennie)^{***}.

Leczenie wspomagające: w fazie otwartej badania dozwolone było stosowanie antagonistów receptora endotelinowego oraz prostanoidów w sytuacji gdy badacz uznał je za niezbędne. Niedozwolone było przyjmowanie tlenu azotu, stosowania antagonistów receptora endoteliny, analogów prostacykliny bądź specyficznych i niespecyficznych inhibitorów fosfodiesterazy. Dodatkowo w publikacji podano informację, że leczenie wspomagające, takie jak inhibitory CYP3A4 (w tym ketokonazol) należy stosować ostrożnie (np. należy dodatkowo monitorować ciśnienie krwi), ponieważ leki te mogą podnosić stężenie riociguatu w osoczu. Dozwolone było stosowanie bozentanu, leków zobojętniających kwasy (np. Maaloxan®) czy omeprazolu (wskazywano jednak na fakt, iż leki te wpływają na dostępność biologiczną RIOC, w związku z czym zaleca się stosowanie leków zobojętniających kwasy godzinę po przyjęciu RIOC). Po 5. wizycie (w 56. dniu) dozwolone było stosowanie antagonistów receptora endoteliny, analogów prostacykliny. W przypadku wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia stopnia nasilenia objawów podmiotowych lub przedmiotowych nadciśnienia płucnego badacz może rozważyć wdrożenie leczenia alternatywnego według własnego uznania w dowolnym momencie. W przypadku, gdy leczenie to jest niezgodne z ograniczeniami wspomnianymi powyżej, należy przerwać terapię badanym lekiem.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w porównaniu względem TRE na podstawie badania CTREPH:

- Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu
- Zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA
- Zmiana wyniku w skali Borga
- Ocena jakości życia chorych z niewydolnością serca za pomocą kwestionariusza Minnesota
- Stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B

*w publikacji *Simonneau 2014* przedstawiono inną liczbę chorych utraconych, przyczyna rozbieżności nie jest znana

**odsetki nie sumują się do 100% ze względu na zaokrąglenia

***spośród 218 chorych, którzy otrzymywali RIOC przez co najmniej 1 rok w okresie do 1 marca 2014 r. 15 chorych (6,9%) otrzymywało terapię skojarzoną z antagonistami receptora endoteliny, prostanoidami lub obydwojoma. Spośród 147 chorych, którzy w ww. okresie byli leczeni przez co najmniej 2 lata 15 chorych (10,2%) otrzymywało terapię skojarzoną, 132 chorych (89,8%) otrzymywało RIOC w monoterapii. Liczba chorych, którzy otrzymywali RIOC przez co najmniej 2 lata (N=147) jest mniejsza w porównaniu do liczby chorych w momencie odcięcia danych (N=172), ponieważ niektórzy chorzy rozpoczęli leczenie w ramach badania CHEST-2 w okresie 03.2012 r. – 06.2012 r., a więc okres leczenia był krótszy niż dwa lata

³² Chorzy przyjmowali RIOC w dawce o wysokości identycznej jak w momencie zakończenia badania CHEST-1

15.7. Wyniki uzupełniającej oceny skuteczności terapii skojarzonej względem monoterapii

Tabela 49.
Porównanie wyników dotyczących skuteczności terapii skojarzonych i monoterapii – PAH

Badanie	Pierwszorzędowy punkt końcowy (terapia skojarzona vs monoterapia) RR (95% CI) / MD (95% CI)	Drugorzędowy punkt końcowy (terapia skojarzona vs monoterapia) RR (95% CI) / MD (95% CI)
Lajoie 2016	<p>Częstość pogorszenia stanu klinicznego na podstawie metaanalizy w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> w populacji ogółem (17% vs 28%) RR=0,65 (0,58; 0,72); u chorych leczonych prostanoidami (5% vs 7%) RR=0,72 (0,44; 1,16); u chorych leczonych PDE5 (11% vs 24%) RR=0,44 (0,31;0,63); u chorych leczonych ERA (31% vs 42%) RR=0,76 (0,64; 0,90); u chorych leczonych stymulatorem sGC (<1% vs 7%) RR=0,11 (0,01; 1,00); u chorych leczonych selektywnym agonistą receptora prostacykliny (25% vs 42%) RR=0,63 (0,52; 0,76); u chorych leczonych <6 mies. (28% vs 41%) RR=0,68 (0,602; 0,77); u chorych leczonych ≥6 mies. (5% vs 11%) RR=0,48 (0,34; 0,68); u chorych leczonych dodaną terapią sekwencyjną (17% vs 27%) RR=0,65 (0,58; 0,72); u chorych leczonych wstępną terapią skojarzoną (18% vs 31%) RR=0,58 (0,42; 0,80); 	<p>Częstość pogorszenia stanu klinicznego zależnie od pierwszego zdarzenia na podstawie metaanalizy w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgon z dowolnej przyczyny w populacji ogółem (3% vs 4%) RR=0,92 (0,65; 1,32); hospitalizacja w związku z PAH w populacji ogółem (10% vs 15%) RR=0,71 (0,60; 0,85); przeszczep płuca w populacji ogółem (<1% vs <1%) RR=0,56 (0,12; 2,60); rozpoczęcie pozajelitowego leczenia prostaglandyną w populacji ogółem (1% vs 3%) RR=0,38 (0,21; 0,70); progresja dająca objawy w populacji ogółem (8% vs 15%) RR=0,53 (0,43; 0,65). <p>Częstość występowania zgonów na podstawie metaanalizy w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgony w populacji ogółem (8% vs 11%) RR=0,86 (0,72; 1,03); zgony w populacji ogółem związane z PAH (7% vs 9%) RR=0,77 (0,59; 1,01). <p>Częstość poprawy klasy czynnościowej wg WHO na podstawie metaanalizy w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię:</p>

Badanie	Pierwszorzędowy punkt końcowy (terapia skojarzona vs monoterapia) RR (95% CI) / MD (95% CI)	Drugorzędowy punkt końcowy (terapia skojarzona vs monoterapia) RR (95% CI) / MD (95% CI)
	<ul style="list-style-type: none"> u chorych z IPAH (28% vs 42%) RR=0,68 (0,56; 0,80); u chorych z APAH (26% vs 39%) RR=0,67 (0,61; 0,77) u chorych z I lub II klasą czynnościową wg WHO (19% vs 29%) RR=0,64 (0,50; 0,82); u chorych z III lub IV klasą czynnościową wg WHO (34% vs 49%) RR=0,69 (0,61; 0,77); u chorych z wynikiem 6MWD poniżej mediany (38% vs 48%) RR=0,83 (0,67; 1,03); u chorych z wynikiem 6MWD powyżej mediany (17% vs 31%) RR=0,55 (0,39; 0,78). 	<ul style="list-style-type: none"> poprawa klasy czynnościowej wg WHO w populacji ogółem (27% vs 22%) RR=1,19 (1,01; 1,41). <p>Częstość pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO na podstawie metaanalizy w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO w populacji ogółem (13% vs 16%) RR=0,84 (0,71; 1,00).
<p><i>Pan 2018</i></p>	<p>Częstość występowania pogorszenia stanu klinicznego na podstawie metaanalizy w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> w populacji ogółem (29,8% vs 42,4%) RR=0,73 (0,60; 0,89). 	<p>Zmiana wyniku 6MWD względem wartości początkowej na podstawie metaanalizy w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> w populacji ogółem MD=21,38 (-20,38; 63,14). <p>Częstość przerwania udziału w badaniu na podstawie metaanalizy w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> przerwanie udziału w badaniu w populacji ogółem (14% vs 10%) RR=1,43 (1,21; 1,69).
<p><i>Fox 2011</i></p>	<p>Częstość występowania pogorszenia stanu klinicznego na podstawie metaanalizy w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> pogorszenie stanu klinicznego ogółem (4,9% vs 14,5%) RR=0,42 (0,17; ,1,04); 	<p>Częstość przerwania udziału w badaniu na podstawie metaanalizy w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> w populacji ogółem (8,0% vs 9,1%) RR=0,89 (0,53; 1,48)

Badanie	Pierwszorzędowy punkt końcowy (terapia skojarzona vs monoterapia) RR (95% CI) / MD (95% CI)	Drugorzędowy punkt końcowy (terapia skojarzona vs monoterapia) RR (95% CI) / MD (95% CI)
	<ul style="list-style-type: none"> • zgony w populacji ogółem (1,0% vs 2,9%) RR=0,42 (0,08; 2,26); • hospitalizacja w populacji ogółem (4,4% vs 5,4) RR=0,80 (0,40; 1,63); • eskalacja terapii w populacji ogółem (1,4% vs 8,5%) RR=0,33 (0,05; 2,24). <p>Zmiana wyniku 6MWD względem wartości początkowej na podstawie metaanalizy w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w populacji ogółem MD=25,22 (13,26; 37,18). 	<p>Częstość poprawy klasy czynnościowej wg WHO na podstawie metaanalizy w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawa klasy czynnościowej wg WHO w populacji ogółem RR=1,32 (0,38; 4,5).

15.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

15.8.1. Etap I

Tabela 50.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – Etap I

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Ghofrani 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Ghofrani H. A., D'Armini A. M., Kim N. H. i in., Interventional and pharmacological management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, <i>Respiratory Medicine</i> 2021;177: 106293.
<i>Kurzyna 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie dotyczące epizodów DRHF wśród chorych z PAH i CTEPH, gdzie chorych na CTEPH było jedynie 2	Kurzyna M., Zylkowska J., Fijałkowska A. i in., Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension, <i>Kardiologia Polska</i> 2008; 66(10):1033-9; 1040-1.
<i>Lang 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Lang I. M., Campean I. A., Sadushi-Kolici R. i in., Chronic thromboembolic disease and chronic thromboembolic pulmonary hypertension, <i>Clinics in chest medicine</i> 2021; 42(1): 81-90.
<i>Oliveira 2007</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne dotyczące leczenia 11 chorych, spośród których jedynie 3 stanowiło chorych na CTEPH	Oliveira A., Ferreira D., Caiado A. i in., Hipertensão arterial pulmonar–Experiência do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, <i>Revista Portuguesa de Pneumologia</i> , 2007; 13(2): 239-254.
<i>Sadushi-Kolici 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny	Sadushi-Kolici R., Jansa P., Torbicki A. i in., Subcutaneous Trepstinil For The Treatment of Severe, Non - Operable, Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Randomized, Double - Blind, Controlled Study (CTREPH), <i>Clinical Trials in Pulmonary Hypertension</i> 2013; A3533 - A3533.
<i>Sadushi-Kolici 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Sadushi-Kolici R., Lang I. M., Trepstinil for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, <i>Expert review of respiratory medicine</i> 2019; 13(9):" 807-813.
<i>Skoro-Sajer 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Skoro-Sajer N., Lang I., Naeije R., Trepstinil for pulmonary hypertension, <i>Vascular health and risk management</i> 2008; 4(3): 507.
<i>Zhang 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Zhang Y., Yu X., Jin Q. i in., Advances in targeted therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension, <i>Heart failure reviews</i> 2019; 24(6): 949-965.

15.8.2. Etap II

Tabela 51.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – Etap II

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Humbert 2019_risk assessment</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie ekonomiczne	Humbert M., Farber H. W., Ghofrani H. A. i in., Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension, <i>European Respiratory Journal</i> 2019; 53(6): 1802004.
<i>RIVER (Marra 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące oceny rozmiaru komory serca i jego funkcjonowania w trakcie terapii RIOC	Egenlauf B., Marra A. M., Harutyunova S. i in., Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study), <i>Pneumologie</i> 2019; 73(S 01): P475.
<i>PATENT studies (Ghofrani 2020)</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie RCT przeprowadzone z udziałem chorych na PAH	Ghofrani H. A., Grünig E., Jansa P. i in., Efficacy and safety of riociguat in combination therapy for patients with pulmonary arterial hypertension (PATENT studies), <i>Pulmonary circulation</i> 2020; 10(3): 2045894020942121.
<i>EXPRESS (Benza 2019)</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie dotyczące omówienia doniesień naukowych odnoszących się do zmiany leczenia na RIOC	Benza R. L., Corris P. A., Ghofrani H. A. i in., Switching to riociguat: a potential treatment strategy for the management of CTEPH and PAH, <i>Pulmonary Circulation</i> 2020; 10(1): 2045894019837849.
<i>Jansa 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Rejestr zawierający dane nt. Jakości życia. Brak możliwości wykorzystania danych na potrzeby porównania TRE vs RIOC	Jansa P., Ambroz D., Kuchar J. i in., The impact of riociguat on clinical parameters and quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension—results of a retrospective clinical registry, <i>Biomedical Papers</i> 2021; 165(2): 157-161.
<i>MR BPA (Kawakami 2020)</i>	Niewłaściwa metodyka	Protokół do badania RCT dotyczącego porównania RIOC względem BPA	Kawakami T., Matsubara H., Abe K. i in., Multicentre randomised controlled trial of balloon pulmonary angioplasty and riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: protocol for the MR BPA study, <i>BMJ open</i> 2020; 10(2): e028831.
<i>Aoki 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT, w którym uczestniczyli chorzy na CTEPH po BPA, którzy po zabiegu nie potrzebowali wsparcia farmakologicznego. Randomizowano chorych do 2 grup: riociguat (N=10) i grupa kontrolna (N=11) (standardowe leczenie, brak wazodylatorów)	Aoki T., Sugimura K., Terui Y. i in., Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty—A randomized controlled study. <i>IJC Heart & Vasculature</i> 2020; 29: 100579.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>REVEAL (Benza 2018)</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza post-hoc dla badań CHEST-1 i CHEST-2 (RIOCI vs PLC).	Raymond L., Benza M.D., Harrison W. i in., REVEAL risk score in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension receiving riociguat, The Journal of Heart and Lung Transplantation 2018; 37: 836 - 843.
<i>EXPERT (Hoepfer 2020)</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa RIOCI w populacji chorych na PAH pochodzące z rejestru EXPERT	Hoepfer M. M., Gomez Sanchez M-A., Humbert M. i in., Riociguat treatment in patients with pulmonary arterial hypertension: Final safety data from the EXPERT registry, Respiratory Medicine 2021;177:106241.
<i>Yamamoto 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące porównania chorych nowozdiagnozowanych lub leczonych RIOCI (gdzie terapia RIOCI została zastosowana jako dodana do uprzedniego leczenia lub w wyniku zmiany dotychczasowego leczenia na RIOCI)	Yamamoto K., Tanabe N., Suda R. i in., Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor, Respiratory investigation 2017; 55(4): 270-275.
<i>Marra 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie 1R, w którym chorzy z badań dla RIOCI uwzględnieni zostali łącznie	Marra A. M., Egenlauf B., Ehken N. i in., Change of right heart size and function by long-term therapy with riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension, International journal of cardiology 2015; 195: 19-26.
<i>EXPERT (Ghofrani 2021)</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca dane z rejestru u chorych na CTEPH leczonych RIOCI.	Ghofrani H. A., Sanchez M. A. G., Humbert M. i in., Riociguat treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Final safety data from the EXPERT registry, Respiratory Medicine 2021; 178:106220.
<i>Tanabe 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie 1R, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa u chorych na CTEPH poddanych terapii RIOCI, dla których zgromadzono dane RWD.	Tanabe N., Ogo T., Hatano M., Safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in real-world clinical practice: interim data from post-marketing surveillance in Japan, Pulmonary Circulation 2020; 10(3):2045894020938986.

15.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 52.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 53.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za	TAK	Tak

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		Częściowo tak Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 54.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 55.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 56.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
<p><u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.</p>		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
	 (max. ****)

2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 57.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)	
	d) nie określono metody doboru kohorty	
	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
2) Dobór kohorty bez narażenia	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	* (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 58.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Tabela 59.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	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 ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

15.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 62.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdziały 3.4 i 0
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.4.3.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 4,5,6,1,8
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 3.4.3.2 i 3.5.3.1
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 3.4.1, 3.5.1, 15.1
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.4.3, 3.5.3, 15.8
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdziały 15.3, 15.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdziały 15.3, 15.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdziały 15.3, 15.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdziały 15.3, 15.6

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdziały 15.3, 15.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdziały 15.3, 15.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdziały 15.3, 15.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdziały 15.3, 15.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 4, 5, 6, 1, 8
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 0

16. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	26
Tabela 2. Dawkowanie TRE w czasie fazy otwartej badania <i>CTREPH</i>	31
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	34
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – riocyguat	39
Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	44
Tabela 6. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	47
Tabela 7. Ocena homogeniczności badań <i>CTREPH</i>, <i>CHEST-1</i> i <i>CHEST-2</i>	64
Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>CTREPH</i> oraz <i>CHEST-1</i> wg zaleceń Cochrane.....	70
Tabela 9. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	73
Tabela 10. Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu	78
Tabela 11. Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu w podziale na klasy czynnościowe wg NYHA	79
Tabela 12. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA	81
Tabela 13. Pogorszenie stanu klinicznego	82
Tabela 14. Zmiana wyniku w skali Borga.....	83
Tabela 15. Zmiana wyniku kwestionariusza Minnesota w porównaniu z wartością początkową	84
Tabela 16. Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B	84

Tabela 17. Średnia zmiana ciśnienia w prawym przedsionku	85
Tabela 18. Średnia zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej	86
Tabela 19. Zmiana pojemności minutowej serca	86
Tabela 20. Zmiana wartości wskaźnika sercowego (CI)	87
Tabela 21. Zmiana wartości oporu naczyniowego płucnego (PVR)	88
Tabela 22. Profil bezpieczeństwa ogółem.....	90
Tabela 23. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	92
Tabela 24. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych.....	94
Tabela 25. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia.....	95
Tabela 26. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia związane z badanym lekiem	96
Tabela 27. Wskaźnik przeżycia całkowitego.....	100
Tabela 28. Częstość występowania zgonów	101
Tabela 29. Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu	101
Tabela 30. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA	102
Tabela 31. Stężenie peptydu natriuretycznego typu B w osoczu po 12 miesiącach terapii.....	103
Tabela 32. Zmiana parametrów hemodynamicznych względem wartości początkowych.....	104
Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	106
Tabela 34. Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu (po 12-16 tygodniach oraz po 24-28 tygodniach) – porównanie pośrednie TRE (wysoka dawka) vs RIOC.....	114

Tabela 35. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO / NYHA– porównanie pośrednie TRE (wysoka dawka) vs RIOC.....	117
Tabela 36. Zmiana wyniku w skali Borga – porównanie pośrednie TRE (wysoka dawka) vs RIOC	120
Tabela 37. Zmiana wyniku kwestionariusza Minnesota w porównaniu z wartością początkową – porównanie pośrednie TRE (wysoka dawka) vs RIOC	122
Tabela 38. Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B	124
Tabela 39. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych treprostynilem i riocyguatem.....	129
Tabela 40. Wpływ tlenu azotu (20 ppm), SIL (50 mg) oraz TRE (15/30 µg) na parametry hemodynamiczne. Podane wartości stanowią odsetek wartości początkowej, której pomiaru dokonywano przed podaniem NO.....	142
Tabela 41. Działania niepożądane występujące u chorych leczonych treprostynilem	152
Tabela 42. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych treprostynilem.....	155
Tabela 43. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych treprostynilem	157
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – treprostynil	175
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – riocyguat	176
Tabela 46. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	176
Tabela 47. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	178

Tabela 48. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	181
Tabela 49. Porównanie wyników dotyczących skuteczności terapii skojarzonych i monoterapii – PAH.....	203
Tabela 50. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – Etap I	206
Tabela 51. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – Etap II	207
Tabela 52. Kryteria Cook.....	209
Tabela 53. Skala AMSTAR 2.....	209
Tabela 54. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	211
Tabela 55. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	211
Tabela 56. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	211
Tabela 57. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	212
Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	214
Tabela 59. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	215
Tabela 60. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	216
Tabela 61. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	216
Tabela 62. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	217

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	29
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – Etap II przeglądu.....	41
Rysunek 3. Wskaźniki przeżycia wśród chorych na CTEPH leczonych TRE oraz nie otrzymujących terapii oszacowane metodą Kaplana-Meiera.....	100
Rysunek 4. Wskaźnik przeżycia całkowitego wśród chorych z CTEPH oraz PAH.....	108
Rysunek 5. Wskaźniki przeżycia wśród chorych z nadciśnieniem płucnym w podziale ze względu na etiologię choroby.....	109
Rysunek 6. Zmiana parametrów hemodynamicznych wynikająca z zastosowania SIL oraz TRE u chorych na PAH (N=26) oraz CTEPH (N=17).	143

18. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Trepulmix® (treprostynil) w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)–analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2021
ATC/DDD Index 2021	Klasyfikacja ATC, https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 21.07.2021 r.)
AOTMiT AWA 2020	Analiza weryfikacyjna AOTMiT, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/225/RPT/OT.422.123.2020_Libtayo_rak_skory_raport_14.10.2020_BIP.pdf , (data dostępu: 21.07.2021 r.)
Cenedese 2006	Cenedese E., Speich R., Dorschner L., i in., of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. Eur Respir J. 2006 Oct;28(4):808-15
ChPL Adempas®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adempas®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140327128191/anx_128191_pl.pdf (data dostępu: 21.07.2021 r.)
ChPL Remodulin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remodulin®, http://chpl.com.pl/data_files/2013-01-04_pl-spc-1mg-updates_sep12-var017+022g-from_agency_5nov12.pdf (data dostępu: 21.07.2021 r.)
ChPL Sildenafil Actavis®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sildenafil Actavis®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sildenafil-actavis-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.07.2021 r.)
ChPL Trepulmix®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trepulmix®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trepulmix-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.07.2021 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Divers 2017	Divers C., Platt D., Wang E., i in., Review of Clinical Trial Endpoints of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and How They Relate to Patient Outcomes in the United States. J Manag Care Spec Pharm. 2017 Jan;23(1):92-104
EMA 2009	Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension, EMA 2009 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigations-medicinal-products-treatment-pulmonary-arterial-hypertension_en.pdf (data dostępu: 21.07.2021 r.)
ESC 2019	Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej przygotowane we współpracy z European Respiratory Society (2019)
ESC/ERS 2015	Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku, Kardiologia Polska 2015; 73, 12: 1127–1206
Fijałkowska 2012	Fijałkowska A., Biederman A., Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, Kardiologia po Dyplomie 2012; 11 (8): 34-40, https://podyplomie.pl/kardiologia/10063,przewlekle-zakrzepowo-zatorowe-nadcisnienie-plucne (data dostępu: 21.07.2021 r.)
Grabicki 2012	Grabicki M., NT-proBNP jako wskaźnik oceny nadciśnienia płucnego u chorych z Przewlekłą Obturacyjną Chorobą Płuc, Rozprawa doktorska, Poznań 2012

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 21.07.2021 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Jani 2005	Jani A.B., Kao J., Heimann R. i in. <i>Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: A utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis</i> . <i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys</i> , 2005,61(3): 687-694
Jani 2004	Jani A.B., Myrionthopoulos L. Vijayakumar S. <i>The application of number needed to treat (NNT) to clinical problems in radiotherapy</i> . <i>Cancer investigation</i> , 2004, 22 (2): 262-270
Jenkins 2017	Jenkins D., Madani M., Fadel E., i in., Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>Eur Respir Rev</i> . 2017 Mar 15;26(143):160111
Khair 2016	Khair R.M., Nwaneri C., Damico R.L., i in., The Minimal Important Difference in Borg Dyspnea Score in Pulmonary Arterial Hypertension. <i>Ann Am Thorac Soc</i> . 2016 Jun;13(6):842-9
Kwan 2019	Kwan W.C., Shavelle D.M., Laughrun D.R., Pulmonary vascular resistance index: Getting the units right and why it matters. <i>Clin Cardiol</i> . 2019 Mar;42(3):334-338.
Mathai 2016	Mathai S.C., Ghofrani H.A., Mayer E., i in., Quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>Eur Respir J</i> . 2016 Aug;48(2):526-37
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 21.07.2021 r.)
Ononue 2020	Onoué T., Iwataki M., Araki M., i in., Novel noninvasive estimation of mixed venous oxygen saturation by echocardiography and expired gas analysis. <i>Am J Physiol Heart Circ Physiol</i> . 2020 Nov 1;319(5):H1078-H1086
Patel 2020	Patel N., Durland J., Makaryus A.N., Physiology, Cardiac Index. [Updated 2021 Jun 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539905/ (data dostępu: 21.07.2021 r.)
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med</i> . 2009; 151: 264–269
Przybyłowski 2015	Przybyłowski T., Tomalak W., Siergiejko Z. i in., Polish Respiratory Society guidelines for the methodology and interpretation of the 6 minute walk test (6MWT), <i>Pneumonol Alergol Pol</i> 2015, 83: 283–297
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 21.07.2021 r.)
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Sandqvist 2021	Sandqvist A., Kylhammar D., Bartfay S.E., i in., Risk stratification in chronic thromboembolic pulmonary hypertension predicts survival. <i>Scand Cardiovasc J.</i> 2021 Feb;55(1):43-49
Saouti 2008	Saouti N., de Man F., Westerhof N., i in., Predictors of mortality in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>Respir Med.</i> 2009 Jul;103(7):1013-9
Schwaiblmair 2012	Schwaiblmair M., Faul C., von Scheidt W., Berghaus T.M., Differences of cardiac output measurements by open-circuit acetylene uptake in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a cohort study. <i>Respir Res.</i> 2012 Mar 12;13(1):18
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 21.07.2021 r.)
Szczeklik 2020	Szczeklik A., Interna Szczeklika 2020, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2020
Taniguchi 2019	Taniguchi Y., Jaïs X., Jevnikar M., i in., Predictors of survival in patients with not-operated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2019 Aug;38(8):833-842
Ustawa o refundacji	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
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 21.07.2021 r.)
Wells 2009	Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2014, tom 10, nr 3, 138–145
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Opracowania wtórne włączone do analizy – Etap I	
Chen 2021	Chen Y., Li F., Luo J., Chen J., i in., Comparative Efficacy and Safety of Targeted Therapies for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Can Respir J.</i> 2021 Sep 1;2021:1626971.
Badania pierwotne włączone do analizy – Etap I	
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Sadushi-Kolici R., Jansa P., Kopec G. i in., Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial, <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> 2019; 7(3): 239-248.
Lang 2006	Lang I., Gomez-Sanchez M., Kneussl M. i in., Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension, <i>CHEST</i> -2006;129(6):1636-1643.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Sadushi-Kolici 2012	Sadushi-Koliçi R., Skoro-Sajer N., Zimmer D. i in., Long-term treatment, tolerability, and survival with sub-cutaneous treprostynil for severe pulmonary hypertension, The Journal of heart and lung transplantation 2012; 31(7): 735-743.
Skoro-Sajer 2007	Skoro-Sajer N., Bonderman D., Wiesbauer F. i in., Treprostynil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Journal of Thrombosis and Haemostasis 2007; 5(3): 483-489.
Badania pierwotne włączone do analizy – Etap II	
CHEST-1 (D'Armini 2015)	D'Armini A.M., Ghofrani H.A., Kim N.H. i in., Use of responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the phase III CHEST-1 study, The Journal of Heart and Lung Transplantation : the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation 2015; 34(3):348-355.
CHEST-1 (Ghofrani 2013)	Ghofrani H. A., D'Armini A. M., Grimminger F. i in., Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, New England Journal of Medicine 2013; 369(4): 319-329.
CHEST-2 (Halank 2017)	Halank M., Hoeper M.M., Ghofrani H.A. i in., Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a phase II long-term extension study, Respiratory Medicine 2017; 128:50-56.
CHEST-2 (Simonneau 2014)	Simonneau G., D'Armini A. M., Ghofrani H. A. i in., Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2), European Respiratory Journal 2015; 45(5):1293-1302.
CHEST-2 (Simonneau 2016)	Simonneau G., D'Armini A. M., Ghofrani H. A. i in., Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial, The Lancet Respiratory Medicine 2016; 4(5): 372-380.
CHEST-1 (Kim 2017)	Kim N. H., D'Armini A. M., Grimminger F. i in., Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Heart 2017; 103(8): 599-606.
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADR 2021	ADRReports, https://www.adrreports.eu/pl/index.html (data dostępu: 14.06.2021 r.)
ChPL Remodulin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remodulin®, http://chpl.com.pl/data_files/2013-01-04_pl-spc-1mg-updates_sep12-var017+022g-from_agency_5nov12.pdf (data dostępu: 21.07.2021 r.)
ChPL Trepulmix®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trepulmix®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trepulmix-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.07.2021 r.)
EMA 2020	EMA EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trepulmix-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 21.07.2021 r.)
WHO UMC 2021	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 21.07.2021 r.)
Uzupełniająca analiza skuteczności	
Fox 2011	Fox B.D., Shimony A., Langleben D., Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol. 2011 Oct 15;108(8):1177-82

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Ghofrani 2021	Ghofrani H. A., D'Armini A. M., Kim N. H. i in., Interventional and pharmacological management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, <i>Respiratory Medicine</i> 2021;177: 106293.
Lajoie 2016	Lajoie A.C., Lauzière G., Lega J.C., i in., Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. <i>Lancet Respir Med.</i> 2016 Apr;4(4):291-305
Pan 2018	Pan J., Lei L., Zhao C., Comparison between the efficacy of combination therapy and monotherapy in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2018 Nov-Dec;36(6):1095-1102
Studer 2020	Studer S., Hull M., Pruett J., i in., Retrospective Database Analysis of Treatment Patterns Among Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. <i>Pulm Ther.</i> 2020 Jun;6(1):79-92. doi: 10.1007/s41030-019-00106-4
Van Thor 2020	van Thor M.C.J., Snijder R.J., Kelder J.C., i in., Does combination therapy work in chronic thromboembolic pulmonary hypertension? <i>Int J Cardiol Heart Vasc.</i> 2020 Jun 3;29:100544
Voswinckel 2008	Voswinckel R., Reichenberger F., Enke B., i in., Acute effects of the combination of sildenafil and inhaled treprostynil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension. <i>Pulm Pharmacol Ther.</i> 2008 Oct;21(5):824-32