



Instytut  
Arcana



Instytut Arcana

ul. Płk. S. Dąbka, 8

30-732 Kraków

tel./fax. +48 12 263 60 38



Instytut  
Arcana



Macytentan (Opsumit®) w leczeniu II rzutu  
dorosłych pacjentów z tętnicznym  
nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu  
z sildenafiliem –  
analiza efektywności klinicznej



Raport wykonano na zlecenie firmy *Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.*

Kraków 2014

## SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI .....	3
1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA .....	5
2. INDEKS SKRÓTÓW .....	6
3. STRESZCZENIE .....	8
4. METODYKA .....	13
4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej .....	13
4.2. Pytanie kliniczne .....	15
4.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia badań z przeglądu .....	15
4.4. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....	17
4.5. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych .....	19
4.6. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	20
4.7. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....	21
4.8. Ocena jakości danych .....	21
4.9. Analiza ilościowa .....	23
5. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ DO PRZEGLĄDU .....	25
5.1. Wyniki wyszukiwania badań eksperymentalnych dla macytentanu .....	25
5.2. Wyniki wyszukiwania badań eksperymentalnych dla komparatora (ILO + SIL) .....	25
5.3. Charakterystyka i zestawienie najważniejszych cech badań dostępnych dla interwencji ocenianej oraz komparatora .....	26
5.4. Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego .....	32
6. PORÓWNAWCZA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ MAC + SIL VS PLC + SIL W LECZENIU OBJAWOWEJ POSTACI TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO .....	33
6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....	33
6.2. Charakterystyka pacjentów .....	35
6.3. Charakterystyka interwencji .....	37
6.4. Skuteczność kliniczna .....	38
6.5. Jakość życia .....	42
6.6. Bezpieczeństwo .....	44
7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....	55
7.1. Cel .....	55
7.2. Zakres analizy bezpieczeństwa .....	55
7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Opsumit® .....	56
7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL .....	60
7.5. PSUR (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> ) [29] .....	60
7.6. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	65

<b>7.7. Badanie MUSIC</b> .....	<b>65</b>
<b>8. WNIOSKI</b> .....	<b>75</b>
<b>9. OGRANICZENIA</b> .....	<b>76</b>
<b>10. Dyskusja</b> .....	<b>79</b>
<b>10.1. Wybór komparatora</b> .....	<b>80</b>
<b>10.2. Subpopulacje</b> .....	<b>80</b>
<b>10.3. Wiarygodność zewnętrzna</b> .....	<b>81</b>
<b>10.4. Wiarygodność wewnętrzna</b> .....	<b>82</b>
<b>10.5. Dyskusja z przeglądami</b> .....	<b>83</b>
<b>11. ZAŁĄCZNIKI</b> .....	<b>84</b>
<b>11.1. Wyniki dotyczące skuteczności – badanie SERAPHIN</b> .....	<b>84</b>
<b>11.2. Wyniki wyszukiwania</b> .....	<b>84</b>
<b>11.3. Opis kwerend</b> .....	<b>85</b>
<b>11.4. Diagram wyszukiwania publikacji</b> .....	<b>101</b>
<b>11.5. Ocena wiarygodności badań wg Jadad</b> .....	<b>103</b>
<b>11.6. Formularze ekstrakcji danych</b> .....	<b>104</b>
<b>11.7. Skale</b> .....	<b>111</b>
<b>12. PIŚMIENNICTWO</b> .....	<b>113</b>
<b>12.1. Metodyka</b> .....	<b>113</b>
<b>12.2. Dyskusja i ograniczenia</b> .....	<b>113</b>
<b>12.3. Badania włączone do analizy (macytentan)</b> .....	<b>114</b>
<b>12.4. Poszerzona analiza bezpieczeństwa</b> .....	<b>116</b>
<b>12.5. Badania wykluczone (macytentan)</b> .....	<b>116</b>
<b>12.6. Badania wykluczone (sildenafil + iloprost)</b> .....	<b>117</b>
<b>13. SPIS TABEL</b> .....	<b>120</b>
<b>14. SPIS WYKRESÓW</b> .....	<b>122</b>

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: 29 wrzesień 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana  
ul. Płk S. Dąbka 8/510  
30-732 Kraków

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>6MWT</b>	test sześciominutowego marszu (ang. <i>6min-walk test</i> )
<b>µg</b>	Mikrogram
<b>AG</b>	Analiza główna
<b>ALAT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ASPaT</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>b.d.</b>	Brak danych
<b>CCB</b>	blokery kanałów wapniowych (ang. <i>calcium channel blockers</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHMP</b>	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CRD</b>	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
<b>DARE</b>	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
<b>DB</b>	Podwójnie zaślepią (ang. <i>double-blind</i> )
<b>EBM</b>	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ERA</b>	antagoniści receptora endotelinowego (ang. <i>endothelin receptor antagonist</i> )
<b>EMTREE</b>	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
<b>EPAR</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EOS</b>	Koniec badania
<b>EOT</b>	Koniec leczenia
<b>etc.</b>	I tak dalej (łac. <i>et cetera</i> )
<b>FC-WHO</b>	Klasa czynnościowa wg WHO (ang. <i>functional class WHO</i> )
<b>FDA</b>	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>GRADE</b>	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group</i>
<b>HR</b>	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IA</b>	Instytut Arcana
<b>INAHTA</b>	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
<b>II O + SIL</b>	Leczenie skojarzone iloprost-sildenafil
<b>II O</b>	Iloprost
<b>IS</b>	Istotne statystycznie
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>IVRS</b>	System odpowiedzi głosowych (ang. <i>interactive voice response system</i> )
<b>LOCF</b>	<i>Last Observation Carried Forward</i>
<b>LSM</b>	Metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least square means</i> )
<b>LSM</b>	<i>Least squares mean difference</i>
<b>MAC</b>	Macytentan
<b>MD</b>	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MedDRA</b>	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>min.</b>	Minuta
<b>mg</b>	Miligram
<b>mmHg</b>	Milimetr słupa rtęci
<b>mmol</b>	Milimol
<b>mL</b>	Mililitr (10 <sup>-3</sup> L)
<b>msc.</b>	Miesiące
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>n</b>	Liczba przypadków
<b>n.d.</b>	Nie dotyczy

<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical-Excellence</i>
<b>NHS</b>	<i>National Health Service</i>
<b>NNH</b>	<i>Number needed to harm</i>
<b>NNT</b>	<i>Number needed to treat</i>
<b>NP</b>	Nadciśnienie płucne
<b>np.</b>	Na przykład
<b>NS</b>	Nieistotnie statystycznie
<b>NYHA</b>	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i> )
<b>PDE-5</b>	inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (ang. <i>phosphodiesterase inhibitors</i> )
<b>PICO(S)</b>	Populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (typ badania)
<b>p</b>	Znamiennosc statystyczna (ang. <i>p-value</i> )
<b>pkt.</b>	Punkt
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PRO</b>	Prostanoidy (ang. <i>prostanoids</i> )
<b>PSUR</b>	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>pts.</b>	Pacjenci (ang. <i>patients</i> )
<b>r.</b>	Rok
<b>RB</b>	Korzyści względne (ang. <i>relative benefit</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>RCT</b>	Badania kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trials</i> )
<b>r.ż.</b>	Rok życia
<b>QUOROM</b>	<i>Quality of Reporting of Meta-Analyses</i>
<b>SF-36</b>	<i>Short Form 36</i> (kwestionariusz oceny jakości życia)
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>SD</b>	Odczylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
<b>SIL</b>	Sildenafil
<b>SOC</b>	<i>System Organ Class</i>
<b>TNP</b>	Tętnicze nadciśnienie płucne
<b>ULN</b>	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i> )
<b>URPL</b>	Urząd rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych
<b>µg</b>	Mikrogram ( $10^{-6}$ gram)
<b>wg</b>	Według
<b>ww.</b>	Wyżej wymieniony
<b>vs</b>	<i>Versus</i>
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WMD</b>	<i>Weighted mean difference</i>

### 3. STRESZCZENIE

#### Cel analizy

Celem opracowania jest porównanie efektywności klinicznej macytentanu podawanego w skojarzeniu z sildenafilem (MAC + SIL) w porównaniu z jedyną, finansowaną w Polsce terapią skojarzoną: iloprost z sildenafilem (ILO + SIL) w II rzucie leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Analiza efektywności klinicznej została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) stanowiącą załącznik do niniejszego przeglądu i przedstawioną w osobnym dokumencie.

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

#### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, *Cochrane Collaboration* (ang. *Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz spełniając wszystkie wymogi formalno-prawne dla analiz załączanych do wniosków o refundację leku.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Opsumit®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych. Przedstawiono ponadto dane dotyczące finansowania macytentanu w innych krajach europejskich oraz informacje dotyczące leków finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Biorąc pod uwagę powyższe informacje dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań klinicznych do analizy efektywności klinicznej.

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny pierwotnych badań z randomizacją bezpośrednio porównujących stosowanie skojarzenia MAC + SIL z technologią alternatywną tj. skojarzenia ILO + SIL u pacjentów w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (po nieskuteczności leczenia stosowanego w I rzucie).

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do 29 sierpnia 2014 roku. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych. Na stronie *clinicaltrials.gov* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/ zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz danych pochodzących z okresowego raportu dot. bezpieczeństwa (PSUR).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych bezpośrednio porównujących efekty zdrowotne otrzymane w ramach leczenia skojarzonego MAC + SIL versus ILO + SIL dla wnioskowanej populacji. Jedyna zidentyfikowana w czasie selekcji badań po stronie interwencji wnioskowanej próba kliniczna z randomizacją (badanie *SERAPHIN*) dotyczyła oceny efektów leczenia pacjentów MAC ± SIL w porównaniu z PLC ± SIL. Autorzy pracy *SERAPHIN* przedstawili wyniki badania uwzględniając populacje leczoną macytentanem w skojarzeniu jak również w monoterapii. W obliczu braku badania spełniającego zdefiniowane w analizie problemu decyzyjnego PICO(S), zgodnie z rekomendacjami zawartymi w wytycznych AOTM podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez komparator PLC. W tym celu przeprowadzono dodatkowe przeszukiwanie dla komparatora tj. leczenia skojarzonego ILO + SIL w celu zidentyfikowania badań RCT przydatnych pod kątem porównania pośredniego.



## Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 opublikowane badanie RCT (*SERAPHIN*), w których bezpośrednio porównano efektywność kliniczną MAC + SIL vs PLC + SIL we wnioskowanej populacji. Nie odnaleziono badań RCT spełniających kryteria włączenia postawione w metodyce dla komparatora. Jedyne odnalezione randomizowane badanie kliniczne *Ghofrani 2002*, dotyczyło porównania SIL w dawkach 12,5 mg lub 50 mg oraz terapii skojarzonej ILO<sub>2,8µg</sub> + SIL<sub>12,5mg</sub> i ILO<sub>2,8µg</sub> + SIL<sub>50mg</sub> w populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym (w tym również TNP). Badanie to nie może zostać uwzględnione w ramach porównania pośredniego ze względu na nieadekwatną populację włączoną do badania względem próby klinicznej *SERAPHIN*, inne niż

zapisane w PL jak również CHPL dawkowanie SIL + ILO brak informacji o rzucie terapii brak zbieżnych okresów obserwacji jak również punktów końcowych.

Podsumowując, z powodu braku komplementarnych badań po stronie komparatora przeprowadzenie porównania pośredniego było niemożliwe. Dlatego też autorzy analizy zdecydowali o przedstawieniu wyników pracy *SERAPHIN*, bedacej jedyna dotychczas opublikowana próba kliniczna typu event driven przeprowadzonej na dużej liczbie próbie, w której oceniano wpływ leczenia macytentanem w długim horyzoncie na wystąpienie istotnych klinicznie punktów końcowych, związanych z przebiegiem tętniczego nadciśnienia płucnego.

### Wyniki dla porównania MAC<sub>10mg</sub> + SIL vs PLC + SIL w tętniczym nadciśnieniu płucnym

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane badanie RCT (*SERAPHIN*) oceniające efekty leczenia MAC<sub>10mg</sub> ± SIL vs PLC ± SIL w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii. Biorąc pod uwagę zapisy proponowanego PL dla macytentanu (podawany jako terapia skojarzona z sildenafilem) w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności jedynie w subpopulacji przyjmującej leczenie skojarzone. (wyniki dla populacji ogółem znajdują się w aneksie). Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została z uwzględnieniem danych dla populacji ogółem.

Badanie *SERAPHIN* jest wielośrodkowym, badaniem klinicznym przeprowadzonym z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, typu *event-driven*, tj. prowadzonym do momentu uzyskania określonej liczby zdarzeń. W badaniu tym oceniano rzeczywisty wpływ leczenia na uzyskanie klinicznie istotnych efektów leczenia, takich jak redukcja zgonów, pogorszenie choroby.

W zakresie złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, wykazano, iż leczenie MAC<sub>10mg</sub> + SIL w porównaniu do PLC + SIL w sposób istotny statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia pogorszenia się choroby lub zgonu:

jak również ryzyko hospitalizacji lub zgonu z powodu choroby;

Jednocześnie poprawiając stan pacjentów mierzonych jako klasa FC-WHO;

oraz wydolność wysiłkową mierzoną jako dystans przebyty w ramach 6-minutowego marszu;

Leczenie MAC<sub>10mg</sub> + SIL w porównaniu do PLC + SIL związane jest również z poprawą wartości parametrów hemodynamicznych tj. zwiększeniem wskaźnika sercowego a także zmniejszeniem naczyniowego oporu płucnego.

Dodatkowo, przeprowadzona analiza statystyczna wskazuje, iż leczenie macytentanem związane było z istotną poprawą jakości życia chorych.

Leczenie MAC<sub>10mg</sub> ± SIL w porównaniu do PLC ± SIL charakteryzuje dobry profil bezpieczeństwa. Częstość przedwczesnej rezygnacji z badania ogółem jak również z powodu zdarzeń niepożądanych nie przekraczała 20% w obu grupach. Leczenie macytentanem związane było z istotnie rzadszym występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem - OR<sub>95% CI</sub> = 0,68 (0,47;0,96).

Leczenie macytentanem związane było z istotnym wzrostem szansy wystąpienia:

- ✓ anemii:  $OR_{95\%CI} = 4,61$  (2,08;10,22),  $NNH_{95\%CI} = 9$  (6; 19);
- ✓ grypy:  $OR_{95\%CI} = 3,78$  (1,23;11,64),  $NNH_{95\%CI} = 23$  (13; 116);
- ✓ zapalenia oskrzeli:  $OR_{95\%CI} = 2,21$  (1,13;4,30),  $NNH_{95\%CI} = 16$  (6; 96);
- ✓ spadku poziomu hemoglobiny poniżej 8 g/dl:  $OR_{95\%CI} = 10,73$  (1,36; 84,49);  $NNH_{95\%CI} = 25$  (14; 85).

Zmniejszając w sposób znamieny statystycznie szansę wystąpienia:

- ✓ zaostrzeń TNP:  $OR_{95\%CI} = 0,53$  (0,35;0,78),  $NNT_{95\%CI} = 8$  (5; 20);
- ✓ niewydolności prawej komory serca:  $OR_{95\%CI} = 0,53$  (0,33;0,85),  $NNT_{95\%CI} = 11$  (7; 41);

- ✓ bólu pleców:  $OR_{95\%CI} = 0,42$  (0,19;0,94),  $NNT_{95\%CI} = 22$  (12; 202).

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie macytentanem w populacji dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym jest jedyną terapią o udowodnionej skuteczności w zakresie redukcji chorobowości oraz śmiertelności towarzyszącej chorobie. Biorąc pod uwagę brak danych klinicznych dowodzących skuteczności klinicznej dla komparatora tj. leczenia skojarzonego ILO+SIL w leczeniu TNP z całą pewnością można wnioskować o zastąpienie dotychczas stosowanego leczenia skojarzonego podaniem macytentanu z sildenafilem.

## Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że macytentan podawany w dawce 10 mg raz dziennie jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP), jak również w innych populacjach tj. idiopatycznym zwłóknieniem płuc (IPF).

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Opsumit® do najczęściej występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) należą: działania niepożądane dotyczące zakażeń (zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie oskrzeli), a także ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy) oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego (anemia). Wszystkie odnotowane AE występowały w łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia.

Na przeszukiwanych stronach EMA oraz URPL nie zidentyfikowano dodatkowych, istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Opsumit®.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Z uwagi na brak badań nierandomizowanych oraz obserwacyjnych, które mogłyby stanowić źródło dodatkowych danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania macytentanu - innowacyjnego podwójnego ERA - w analizowanej populacji (TNP), do poszerzonej analizy bezpieczeństwa autorzy raportu postanowili włączyć prospektywne, randomizowane badanie kliniczne MUSIC (Raghu 2013) fazy II z zaślepieniem (double-blind), które było przeprowadzone w innej populacji. W tej wielośrodkowej próbie klinicznej oceniano m.in. bezpieczeństwo terapii macytentanem stosowanym

w dawce 10 mg raz na dobę w porównaniu do placebo

w populacji dorosłych pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*). Ocena bezpieczeństwa dla 12 miesięcznego okresu leczenia w eksperymencie MUSIC została przedstawiona dla populacji ITT (119 pts w grupie MAC<sub>10mg</sub> i 59 pts w grupie PLC) i dowodzi, iż macytentan podawany raz dziennie w dawce 10 mg cechuje dobry profil bezpieczeństwa. Przeprowadzona analiza statystyczna (MAC<sub>10mg</sub> vs PLC) dla 12-miesięcznego okresu obserwacji wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji (MAC) w ocenie wystąpienia takiego AEs, jak kaszel (OR = 0,38 (95% CI: 0,19; 0,77); NNT = 6 (95% CI: 4; 22)). Nie wykazano statystycznie istotnych

## WNIOSKI

Oceniana interwencja, macytentan (Opsumit®) jest innowacyjnym, podwójnym antagonistą receptora endoteliny (ERA). W badaniach *in vivo* lek wykazał szereg potencjalnie kluczowych korzystnych cech, w tym zwiększenie skuteczności w próbach przedklinicznych *in vivo* w porównaniu z istniejącymi lekami ERA, wynikające z trwałego wiązania się z receptorami, jak też właściwości fizykochemiczne, które zwiększają skuteczność penetracji tkankowej. Wyniki badań farmakologicznych wskazują również iż macytentan charakteryzuje niewielkie ryzyko występowania interakcji z innymi lekami.

Macytentan jest lekiem sierocym zarejestrowanym w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego zarówno w monoterapii jak również jako leczenie skojarzone. Jest to lek, który w omawianej jednostce chorobowej posiada zarejestrowane wskazanie do leczenia skojarzonego.

W leczeniu farmakologicznym tętniczego nadciśnienia płucnego obecnie stosowane są trzy podstawowe klasy leków: antagoniści receptora endotelinowego (ERA), prostacykliny (PRO) oraz inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5).

Analizując jakość oraz ilość dowodów naukowych oceniających efekty leczenia PDE-5, ERA jak również PRO zauważalne są istotne ograniczenia. Po pierwsze badania te cechują się stosunkowo krótkim okresem leczenia/obserwacji w większości przypadków nie przekraczającym 20 tygodni. Kolejną część badań przeprowadzona została na małej liczbie próbie pacjentów. Ponadto zdecydowana większość badań

różnic w pozostałych ocenianych punktach końcowych tj. zgony, przerwania udziału w badaniu, przerwania leczenia z powodu wystąpienia AEs, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) ogółem i poszczególne SAEs oraz zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem i pozostałe AEs.

Wobec przedstawionych powyżej informacji należy stwierdzić, że leczenie dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP), jak również z idiopatycznym zwłóknieniem płuc (IPF) produktem leczniczym Opsumit® jest bezpieczne oraz dobrze tolerowane. Nasilenie pojawiających się zdarzeń/działań niepożądanych określono jako łagodne lub umiarkowane.

jako pierwszorzędowy punkt końcowy ocenia wydolność wysiłkową mierzoną jako dystans pokonany w ramach 6 minutowego marszu. Jednakże, wyniki ostatnio opublikowanych prac wskazują, iż zmiana dystansu mierzonego w ramach testu 6MWT w trakcie leczenia nie koreluje z odległymi wynikami klinicznymi, takimi jak chorobowość i umieralność.

Oceny efektów leczenia macytentanem dokonano w oparciu o wyniki badania *SERAPHIN*, które jest jedynym dotychczas opublikowanym pragmatycznym badaniem klinicznym przeprowadzonym w konwencji *event driven*, na dużej liczbie próbie którego celem jest ocena rzeczywistego wpływu leczenia na istotne klinicznie punkty końcowe (śmiertelność, chorobowość). Biorąc pod uwagę wszystkie cechy badania (duża liczebność próby, długi okres obserwacji/leczenia jak również ocena efektów leczenia w oparciu o istotne klinicznie punkty końcowe) badanie to wytycza nowe standardy projektowania prób klinicznych dotyczących TNP.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej macytentanu podawanego w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia prowadzi do istotnej redukcji ryzyka zgonu lub zachorowania (pogorszenia się choroby), poprawiając wydolność wysiłkową, jak również stan ogólny chorych mierzony jako poprawa klasy FC-WHO. Leczenie macytentanem w połączeniu z sildenafilem prowadzi do poprawy jakości życia i jest dobrze tolerowane przez chorych.

Podsumowując, leczenie MAC<sub>10mg</sub>+ SIL jest jedyną opcją leczniczą zarejestrowaną w terapii skojarzonej

TNP posiadającą twarde dowody naukowe świadczące, iż leczenie to istotnie redukuje wystąpienie złożonego punktu końcowego tj. pogorszenia choroby/zgonu w populacji pacjentów z TNP i w świetle braku danych dowodzących skuteczności leczenia skojarzenia

komparatora (ILO + SIL) powinno stanowić jedyne rekomendowane do finansowania w ramach PL skuteczne leczenie skojarzone.

## 4. METODYKA

### 4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2].

Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej (analizę kliniczną), tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [5];
2. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa, z uwzględnieniem treści aktualnego Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR – z ang. *Periodic Safety Update Report*) produktu leczniczego Opsumit®.

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego (interwencji);
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
7. Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
  - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [6].
9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [7].

## 4.2. Pytanie kliniczne

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej macytentanu podawanego z sildenafilem (MAC + SIL) w porównaniu z iloprostem w skojarzeniu z sildenafilem (ILO + SIL) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

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

## 4.3. Kryteria włączenia/ wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia/wyłączenia badań klinicznych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS, w ramach wniosków z przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego. Dane zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<u>Dorośli pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii<sup>1</sup>, u których leczenie I rzutu okazało się nieskuteczne</u>	Populacja inna niż predefiniowana
	<b>Komentarz:</b> wnioskowana populacja docelowa zawiera się w populacji zarejestrowanej dla produktu leczniczego Opsumit®	
Interwencja	Macytentan podawany doustnie w dawce wynoszącej 10 mg dziennie. Sildenafil podawany doustnie w dawce 20 mg trzy razy dziennie.	Inna dawka lub droga podania niż w kryteriach włączenia
	<b>Komentarz:</b> dawka ocenianej interwencji zgodna z ChPL produktu leczniczego Opsumit® oraz dawką zarejestrowaną w Polsce.	
Komparatory	Iloprost w dawce podawany w formie inhalacji w dawce 2,5 µg lub 5,0 µg. Maksymalna liczba inhalacji na dobę wynosi 8. Sildenafil podawany doustnie w dawce 20 mg trzy razy dziennie.	Brak grupy kontrolnej
	<b>Komentarz:</b> powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (komparatory wybrano spośród technologii wskazanych w PL), jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, leki najczęściej stosowane w Polsce). Terapia skojarzona o składzie ILO + SIL jest jedynym wymienionym w PL schematem leczenia skojarzonego.	
Wyniki	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do wystąpienia pogorszenia choroby lub zgonu, <ul style="list-style-type: none"> <li>• hospitalizacje z powodu TNP, <ul style="list-style-type: none"> <li>• śmiertelność ogółem;</li> </ul> </li> <li>• śmiertelność z powodu TNP,</li> <li>• wydolność wysiłkowa (6MWT), <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana klasy FC-WHO;</li> </ul> </li> <li>• parametry hemodynamiczne;</li> </ul> </li> </ul> Jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przerwanie udziału w badaniu,</li> <li>• zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie), <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony.</li> </ul> </li> </ul>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku

<sup>1</sup> Podtypy TNP zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Opsumit®

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<b>Komentarz:</b> Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA [1]	
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwotne badania z randomizacją (RCT) przeprowadzone w schemacie grup równoległych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania wtórne,</li> <li>Badania bez randomizacji,</li> <li>Badania przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (<i>cross-over</i>),</li> <li>Badania przedkliniczne</li> </ul>
<b>Status publikacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane</li> <li>Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim</li> </ul>	Dostępne wyłącznie jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery itp.), publikacje typu list, komentarz

Ponadto do analiz dodatkowych (poszerzona analiza bezpieczeństwa) zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
  - opublikowane badania RCT - porównania ocenianej interwencji w zarejestrowanym dawkowaniu z placebo w innych populacjach;
  - badanie typu *extension*;
  - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
  - danych z PSUR;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
- Przegląd badań wtórnych:
  - opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych prób klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia skojarzonego MAC + SIL vs ILO + SIL w wnioskowanej populacji. W czasie selekcji badań pierwotnych zidentyfikowano jedynie dwie próby kliniczne poświęcone ocenie efektów leczenia macytentanem (*SERAPHIN*, *MUSIC*). Próba kliniczna *SERAPHIN* dotyczyła populacji pacjentów z TNP, podczas gdy praca *MUSIC* idiopatycznego zwłóknienia płuc. W badaniu *SERAPHIN* porównywano efekty leczenia macytentanu podawanego w monoterapii lub jako leczenie skojarzone z innymi lekami (SIL) w porównaniu do placebo.

W związku z powyższym zgodnie z wytycznymi AOTM zdecydowano się przeprowadzić oddzielne wyszukiwanie dla komparatora w celu identyfikacji badań dla porównania pośredniego.

Kryteria włączenia/ wykluczenia badań z przeglądu dla komparatora przedstawiono poniżej.



**Tabela 2.**  
**Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego (dla komparatora)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii, u których leczenie I rzutu okazało się nieskuteczne	Populacja inna niż predefiniowana
<b>Interwencja</b>	Iloprost w dawce podawany w formie inhalacji w dawce 2,5 µg lub 5,0 µg. Maksymalna liczba inhalacji na dobę wynosi 8. Sildenafil podawany doustnie w dawce 20 mg trzy razy dziennie.	Brak grupy kontrolnej
<b>Komparatory</b>	Nie określono	Brak grupy kontrolnej
<b>Wyniki</b>	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do wystąpienia pogorszenia choroby lub zgonu, <ul style="list-style-type: none"> <li>• hospitalizacje z powodu TNP, <ul style="list-style-type: none"> <li>• śmiertelność ogółem;</li> </ul> </li> <li>• śmiertelność z powodu TNP,</li> <li>• wydolność wysiłkowa (6MWT), <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana klasy FC-WHO;</li> </ul> </li> <li>• parametry hemodynamiczne;</li> </ul> </li> </ul> Jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przerwanie udziału w badaniu,</li> <li>• zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie), <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony.</li> </ul> </li> </ul>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotne badania z randomizacją (RCT) przeprowadzone w schemacie grup równoległych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania wtórne,</li> <li>• Badania bez randomizacji,</li> <li>• Badania przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (<i>cross-over</i>),</li> <li>• Badania przedkliniczne</li> </ul>
<b>Status publikacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badania opublikowane</li> <li>▪ Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim</li> </ul>	Dostępne wyłączenie jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery itp.), publikacje typu list, komentarz

#### 4.4. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Opsumit®.

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby (data ostatniego wyszukiwania: 29.08.2014 r.):

- o elektroniczne bazy danych:
  - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
  - Medline przez PubMed;
  - Embase (embase.com);
  - CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
    - DARE (ang. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
    - NHS EED (ang. *NHS Economic Evaluation Database*);
    - Health Technology Assessment (HTA) Database*;
- o serwisy internetowe:
  - NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);
  - SBU (ang. *Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
  - NCCHTA (ang. *The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
  - CADTH (ang. *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
  - AHQR (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*);
  - INAHTA (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*).

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

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

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 27-29.08.2014 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategię wyszukiwania publikacji w wymienionych powyżej bazach medycznych oraz serwisach internetowych przedstawiono w załączniku („Opis kwerend”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia. Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (A.G., M.L.). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze konsensusu.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

Kryteria włączenia przeglądów systematycznych były zbieżne z kryteriami sformułowanymi w oparciu o PICO, w zakresie populacji docelowej i porównywanych interwencji.

#### **4.5. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych**

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;
- serwisy internetowe:
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
  - NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
  - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
  - INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*);
  - EMA (ang. *European Medicines Agency*);
  - FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
  - URPL (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych*)
- rejestr badań klinicznych:
  - *ClinicalTrials.gov* [<http://www.clinicaltrial.gov>].

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.).

W przeprowadzonych kwerendach zastosowano wyłącznie słowa kluczowe odnoszące się do ocenianej interwencji (komparatora) co oznacza bardzo wysoką czułość zastosowanej strategii.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 27-29.08.2014 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategie wyszukiwania zamieszczono w załączniku.

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (A.G. oraz M.L.). W przypadku rozbieżności wspólne stanowisko ustalano w drodze konsensusu.

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

#### **4.6. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych**

W celu odnalezienia badań w toku i innych badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestr badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Dla wyszukiwania dla ocenianej interwencji do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: *macytentan OR opsumit OR ACT064992 OR actelion-1*, natomiast dla wyszukiwania dla komparatora wpisano: *(iloprost AND sildenafil) OR (ventavis AND viagra) OR (ventavis AND revatio)*. Ostatnie wyszukiwania przeprowadzono w dniu 27.08. 2014 r.

W wyniku wyszukiwania dla macytentanu w rejestrze *Clinicaltrials.gov* odnaleziono 21 rekordów, w tym 6 odnoszących się do badań ukończonych (*completed*), 11 – do badań w toku (*ongoing studies*), 2 – do badań z ukończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*), 1 – do badań wycofanych z rejestru (*withdrawn*) oraz 1 – do badań przerwanych (*terminated*). Natomiast wśród badań ukończonych wymieniono: 4 zakończone próby kliniczne bez przedstawionych wyników (*completed, no results available*) oraz 2 zakończone próby kliniczne z przedstawionymi wynikami (*completed, has results*). W celu pozyskania informacji dotyczących dwóch badań klinicznych o statusie zakończone

skontaktowano się ze Zleceniodawcą, badanie o numerze *NCT00660179* jest opublikowaną przez autorów *Pulido 2013 et al.* [13] próbą kliniczną *SERAPHIN*, podczas gdy dla badania (*SYMPHONYext*) brak jest jeszcze wyników.

W wyniku wyszukiwania dla komparatora odnaleziono *Clinicaltrials.gov* łącznie 12 rekordów, w tym 4 odnoszące się do badań ukończonych (*completed*), 4 – do badań w toku (*open studies*), 1 – do badań z ukończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*), 1 – do badań przerwanych (*terminated*) oraz 2 z nieznanym statusem (*unknown*). Wśród badań ukończonych wymieniono: 2 zakończone próby kliniczne bez przedstawionych wyników (*completed, no results available*) oraz 2 zakończone próby kliniczne z przedstawionymi wynikami (*completed, has results*), jak również dla 1 przerwane badania również udostępniono wyniki. Żadne z badań nie spełniało kryteriów włączenia do analizy postawionych dla komparatora.

## 4.7. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

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

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

## 4.8. Ocena jakości danych

### 4.8.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [5]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości według Jadad [8].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania: (1) przeprowadzenia i poprawności randomizacji; (2) zastosowania i poprawności zaślepienia; (3) kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania. Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

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

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [7] i zamieszczono w podsumowaniu.

#### **4.8.2. Wiarygodność zewnętrzna**

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

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);

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

## 4.9. Analiza ilościowa

### 4.9.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia statystyczne wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2007, gdzie wszystkie formuły do obliczania parametrów statystycznych wprowadzono w sposób ścisły zgodnie z metodyką opracowaną przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* zawartą w [4, 5] (meta-analizy dla porównań bezpośrednich, heterogeniczność statystyczna).

Poprawność uzyskiwanych wyników potwierdza przeprowadzona weryfikacja porównawcza z wynikami otrzymywanymi w programach *R version 2.15.2* oraz *StatsDirect version 2.6.8*.

### 4.9.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2].

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

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

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą Der Simoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [2]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brana była wyłącznie metoda Peto. Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

#### 4.9.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (*MD – mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej. [5].

#### 4.9.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (*time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (*ang. time to event*) podano wartość hazardu względnego (HR – hazard ratio). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test logrank) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).



## 5. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ DO PRZEGLĄDU

### 5.1. Wyniki wyszukiwania badań eksperymentalnych dla macytentanu

W procesie selekcji badań zidentyfikowanych w ramach systematycznego wyszukiwania odnaleziono łącznie dwie randomizowane próby kliniczne:

- ✓ *SERAPHIN* [1 - 19];
- ✓ *MUSIC* [20 - 23].

z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną macytentanu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. W zakresie zidentyfikowanych prób klinicznych pierwsza dotyczy populacji dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (*SERAPHIN*), podczas gdy druga dotyczy innej jednostki chorobowej mianowicie idiopatycznego zwłóknienia płuc (*MUSIC*).

Żadna z odnalezionych prac nie spełnia kryteriów włączenia postawionych w metodologii niniejszej analizy.

Badanie *SERAPHIN* porównywało efekty leczenia MAC ± SIL vs PLC ± SIL w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym będących w II-IV klasie FC-WHO. W pracy dostępne były wyniki jedynie dla kohorty pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone.

Wyniki pracy *MUSIC* dotyczące bezpieczeństwa stosowania macytentanu zostaną przedstawione w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa (rozdział 7.6).

### 5.2. Wyniki wyszukiwania badań eksperymentalnych dla komparatora (ILO + SIL)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie sześć prac<sup>2</sup>, w których oceniano efekty leczenia skojarzonego ILO +SIL w populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym;

- ✓ *Al-Otair 2014* [63];
- ✓ *Ghofrani 2002* [42];
- ✓ *Ghofrani 2003* [43];
- ✓ *Onen 2006* [44];
- ✓ *Wilkens 2001* [64];
- ✓ *Lopez-Meseguer 2013* [51].

Jedynie praca *Ghofrani 2002* była randomizowaną próbą kliniczną oceniającą efekty leczenia pacjentów z nadciśnieniem płucnym z zastosowaniem terapii skojarzonej ILO + SIL. Łącznie do

---

<sup>2</sup> Należy podkreślić, iż formalnie żadna z opisanych prac nie spełniała kryteriów włączenia opisanych w metodyce dla komparatora. Jednakże na potrzeby argumentacji wszystkie prace dotyczące oceny efektów leczenia ILO + SIL odnalezione w toku przeszukiwania systematycznego zostały tutaj przedstawione

badania włączono 30 pacjentów, których przydzielono losowo do czterech grup SIL<sub>12,5</sub> mg, SIL<sub>50</sub> mg, ILO + SIL<sub>12,5</sub> mg oraz ILO + SIL<sub>50</sub>mg. Dawkowanie obu stosowanych interwencji znacząco odbiegało od dawkowania dla ILO + SIL zapisanego w programie lekowym.

Próby kliniczne *Al-Otair 2014*, *Ghofrani 2003*, *Wilkens 2001* oraz *Lopez-Meseguer 2013* to jednoramienne badania kohortowe prawdopodobnie o charakterze prospektywnym niemające charakteru porównawczego, a co za tym idzie niemożliwe jest ich wykorzystanie w porównaniu pośrednim.

Praca *Onen 2006* pod względem metodologicznym stanowi opis pojedynczego przypadku, tak więc znajduje się najniżej w hierarchii wiarygodności zaaprobowanej przez EBM.

Wyniki pracy *Al-Otair 2014* dostępne są jedynie w formie streszczenia.

### **5.3. Charakterystyka i zestawienie najważniejszych cech badań dostępnych dla interwencji ocenianej oraz komparatora**

#### **5.3.1. Metodyka**

Analizując metodologię badania *SERAPHIN* oraz badań po stronie komparatora zidentyfikowano istotne rozbieżności już na poziomie metodologii prac. Próba kliniczna *SERAPHIN* jest poprawnie zaprojektowanym randomizowanym badaniem klinicznym, z trzema grupami równoległymi, przeprowadzonym w schemacie zaślepionym. Wielkość populacji włączonej do badania *SERAPHIN*, pomimo iż tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką przewyższa wielokrotnie wielkość populacji w badaniach dla komparatora.

Po stronie komparatora odnaleziono jedną randomizowaną próbę kliniczną *Ghofrani 2002*, zbliżoną pod względem metodologii do badania *SERAPHIN*. Do próby klinicznej *SERAPHIN* włączono 742 pacjentów, podczas gdy w pracy *Ghofrani 2002* łącznie uwzględniono 30 pacjentów. Pozostałe prace dostępne po stronie komparatora to badania eksperymentalne z jedną grupą, prawdopodobnie o charakterze prospektywnym (brak informacji wprost) oraz jeden wspomniany powyżej opis przypadku. W założeniach metodyki porównania pośredniego istnieje zapis, iż wiarygodność dowodów naukowych włączonych do porównania pośredniego musi dotyczyć tego samego poziomu, dlatego też jedynym badaniem które można dalej rozważać pod kątem planowanego porównania pośredniego (uwzględniającego analizę statystyczną) jest praca *Ghofrani 2002*.

### 5.3.2. Populacja

Populacje włączoną do badania *SERAPHIN* stanowią chorzy z objawowym tętniczym nadciśnieniem płucnym o charakterze idiopatycznym, dziedzicznym, związanym z chorobami tkanki łącznej, przetoką serca, infekcją wirusem HIV oraz wywołanym przez leki lub toksyny w wieku od 12 roku życia będący w II-IV klasie czynnościowej FC-WHO, u których dystans pokonany w ramach 6 minutowego marszu wynosił co najmniej 50 metrów. W ramach badania *SERAPHIN* rozpatrywane są dwie populacje chorych, pacjenci, których macytentan podawany jest w monoterapii (ok. 40% chorych) jak również pacjenci którzy, obok leczenia podstawowego (PDE-5, prostanoidy w formie inhalacji) przyjmują również macytentan. W przypadku terapii skojarzonej populację uczestniczącą w badaniu stanowią pacjenci, u których stosowanie w momencie włączenia do badania leczenie podstawowe nie przyniosło oczekiwanej poprawy (pacjenci objawowi pomimo zastosowanego leczenia).

W pracach dla komparatora populację włączoną do badań stanowią chorzy o różnej etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) jak również chorzy u których zdiagnozowano nadciśnienie płucne (NP) zależne od niewydolności lewej komory serca, zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne. Populacja włączona do badań dla komparatora nie ogranicza się jedynie do populacji włączonej do badania *SERAPHIN* a dodatkowo uwzględnia inne grupy pacjentów, w tym chorych o innej etiologii nadciśnienia płucnego. Biorąc pod uwagę, iż w obrębie jednego badania populacje te są różne i brak jest analizy w podgrupach z praktycznego punktu widzenia niemożliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego przy takiej heterogeniczności klinicznej w obrębie populacji.

W badaniu *SERAPHIN* podobnie jak w badaniu *Ghofrani 2003* populację włączoną do badania stanowią chorzy z TNP będący w klasie czynnościowej II do IV, podczas gdy w dwóch badaniach *Ghofrani 2002* oraz *Wilkins 2001* populację włączoną stanowią chorzy będący w klasie III-IV NYHA, a chorych włączonych do pracy *Lopez-Meseguer 2013* cechuje najcięższy stopień zaawansowania choroby (IV klasa).

### 5.3.3. Interwencja

W próbie klinicznej *SERAPHIN* populację włączoną stanowili pacjenci uprzednio nieleczeni jak również tacy, u których pomimo leczenia nie uzyskano satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie (występowanie objawów choroby pomimo leczenia). Obok leczenia eksperymentalnego dozwolone było stosowanie innych leków stałej dawce (PDE-5, PRO w formie inhalacji, CCB, L-arginina) w przez co najmniej 3 miesiące przed randomizacją.

W pracach odnalezionych po stronie komparatora jedynie jedna praca *Ghofrani 2003* odnosi się do leczenia II rzutu po nieskutecznej terapii I linii. W publikacji *Ghofrani 2003* włączono chorych, u których pomimo stosowania iloprostu wystąpiła progresja choroby, dlatego zdecydowano o dodaniu kolejnego leku, w tym przypadku sildenafilu.

Ponadto dawkowanie zarówno dla sildenafilu jak również iloprostu jest niezgodne z tym wskazanym w ramach programu lekowego. Zapisy w programie lekowym wskazują, iż pacjenci przyjmujący leczenia skojarzone ILO + SIL powinni przyjmować sildenafil w dawce zarejestrowanej tj. 20 mg trzy razy dziennie podczas gdy dawka iloprostu na jedną inhalację wynosić powinna 2,5 lub 5,0 µg, rozpoczynając od dawki niższej w pierwszej inhalacji. Maksymalna liczba inhalacji na dobę wynosi 8. W badaniach dla komparatora dawkowanie sildenafil w przeliczeniu na cały dzień wynosiło od 50 mg (*Ghofrani 2002*) do nawet 150 mg (*Ghofrani 2003*), podczas gdy dawkowanie iloprostu wynosiło od 2,8 µg (*Al-Otair 2014*) do 40 µg (*Lopez-Meseguer 2013*) a liczba inhalacji na dobę od 2 (*Wilkins 2001*) do (*Ghofrani 2003*).

Analizując okresy obserwacji odnalezionych prac uwidacznia się istotna rozbieżność pomiędzy czasem trwania/leczenia w badaniu dla macytentanu a czasem trwania badań po stronie komparatora. Badania *Ghofrani 2003* oraz *Al-Otair 2014* cechują najdłuższe okresy obserwacji wynoszące odpowiednio 48 oraz 24 tygodnie. Pozostałe prace *Ghofrani 2002* oraz *Wilkins 2001* zaprojektowano w celu krótkoterminowej oceny efektów terapii, a okres leczenia wynosił mniej niż jeden tydzień. Okres obserwacji/leczenia w badaniu *SERAPHIN* wynosił > 2 lat.

#### 5.3.4. Punkty końcowe

W przeciwieństwie do próby klinicznej *SERAPHIN* gdzie oceniano rzeczywisty wpływ leczenia na uzyskanie klinicznie istotnych efektów leczenia (redukcja zgonów, pogorszenia choroby, hospitalizacji, konieczności przeszczepienia płuc) w badaniach dla komparatora oceniano głównie punkty końcowe odnoszące się do zmiany parametrów hemodynamicznych płuc oraz serca, dodatkowo autorzy części prac oceniali zmianę w zakresie dystansu pokonanego w ramach sześciominutowego testu (6MWT) oraz poprawę w zakresie klasy czynnościowej FC-WHO/NYHA (*Al-Otair 2014*, *Ghofrani 2002*, *Lopez-Meseguer 2013*) a także jakość życia (*Al-Otair 2014*).

Poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystyki odnalezionych prac po stronie macytentanu jak również komparatora. (Tabela 1)

Tabela 3. Charakterystyka badań dla interwencji/ komparatora odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego

		LECZENIE SKOJARZONE (ILO + SIL)						
		MACYTENTAN	Al-Otaif 2014	Ghofrani 2002	Ghofrani 2003	Wikens 2001	Lopez-Meseguer 2013	
Metodyka	Badanie	SERAPHIN	Al-Otaif 2014	Ghofrani 2002	Ghofrani 2003	Wikens 2001	Lopez-Meseguer 2013	
	Randomizowane badanie kliniczne typu RCT	✓		✓				
	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne		✓		✓	✓	✓	
	Wielkość populacji, N	MAC <sub>30mg</sub> : 250 MAC <sub>10mg</sub> : 242 PLC: 250	ILO+ SIL: 31	SIL <sub>1,2,5 mg</sub> : 7 SIL <sub>50 mg</sub> : 8 SIL <sub>12,5mg</sub> + ILO: 7 SIL <sub>50 mg</sub> + ILO: 8	ILO + SIL: 14	SIL/ILO: 5	ILO + SIL: 8	
Populacja	Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne	✓ (55%)					✓ (55%)	
	Pierwotne tętnicze nadciśnienie płucne	✓		✓ (33,3%)				
	Tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobami tkanki łącznej	✓ (30,5%)	✓ (61,3%)		✓ (36%)			
	TNP w przebiegu twardziny układowej						✓ (12,5%)	
	Nadciśnienie płucne związane z przewlekłą chorobą zakrzepowo-zatorową		✓ (6,5%)	✓ (43%)				
	TNP związane z infekcjami wirusem HIV	✓ (1,4%)						✓ (25%)

		LECZENIE SKOJARZONE (ILO + SIL)				
		MACYTENTAN				
Interwencja	TNP związane z wrodzoną przetoką	√ (8,5%)				
	TNP związane z chorobami reumatologicznymi			√ (12,5%)		
	Kalcynozą, objaw Raynauda, dysfunkcją przelyku, twardzina układu, teleangiektazje		√ (20%)			
	Śródmiąższowe zwłóknienie płuc		√ (16,2%)			
	Pierwotne nadciśnienie płucne			√ (64%)	√ (100%)	
	Nadciśnienie płucne w przebiegu sarkoidozy		√ (16,2%)			
	Nadciśnienie płucne związane z zapłazją lewej tętnicy płucnej			√ (3,0%)		
	Klasa czynnościowa FC-WHO/NYHA	II - IV	bd	III - IV NYHA	II-IV	III - IV NYHA
	Leczenie skojarzone II rzutu	√			√	
	Dawkowanie SIL [dziennie]	20 mg 3 razy <sup>III</sup>	bd	12,5 lub 50 mg	od: 25 do 50 mg, 3 razy	25 mg + 25 mg + 50 mg (w odstępach 30 min)
Dawkowanie ILO [dobę]		20 µg do 6 inhalacji	2,8 µg godzinę po podaniu SIL	bd; odnośnie dawki do 9 inhalacji	8,4-10,5 µg 2 inhalacje	
Okres obserwacji/leczenia [tygodnie]	15	24	≤1 <sup>II</sup>	52	<1 <sup>II</sup>	
					okres obserwacji: 7 lat	

		MACYTENTAN	LECZENIE SKOJARZONE (ILO + SIL)			
Punkty końcowe	Śmiertelność	✓				✓
	Kliniczne pogorszenie choroby	✓	✓ (NYHA)			
	Zmiana klasy FC-WHO/NYHA	✓	✓			✓
	6MWT	✓	✓			✓
	Jakość życia	✓				
	Parametry hemodynamiczne krążenia płucnego i serca	✓ BNP, PAP, PWR	✓ PWR, SAP, CI, SaO <sub>2</sub> , HR	✓ PWR, SAP, CI, SaO <sub>2</sub> , HR	✓ PWR, CI, CVP, PAP, SAP, HR	✓ PAP, PWR, CVP, SAP, CI, CO, SvO <sub>2</sub>
Bezpieczeństwo	✓		✓		✓	

I) po pogorszeniu się w trakcie leczenia ILO;

II) ocena krótkoterminowa;

III) dawka zarejestrowana;

CO: pojemność minutowa serca, CI: wskaźnik sercowy, SaO<sub>2</sub>: wysycenie tlenem krwi tętnicznej; SvO<sub>2</sub>: wysycenie tlenem krwi żyłnej; HR: rytm serca; BNP: peptyd natriuretyczny; PAP: ciśnienie w tętnicy płucnej, CAP: ciśnienie w tętnicy płucnej, PAP; ciśnienie w tętnicy płucnej, PAP; ciśnienie w tętnicy płucnej;

#### 5.4. Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego

Przeprowadzona ocena badań pod kątem potencjalnej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej wskazuje na istnienie istotnych rozbieżności pomiędzy badaniami dostępnymi dla interwencji ocenianej i komparatora. Brak spójności pomiędzy badaniem *SERAPHIN* a zidentyfikowanymi w drodze przeglądu systematycznego próbami klinicznymi dla komparatora dotyczy zarówno samej populacji jak również sposobu dawkowania, czasu trwania badania oraz ocenianych punktów końcowych. Dlatego też przeprowadzenie porównania pośredniego wyników leczenia jest niemożliwe.

W związku z brakiem możliwości porównania pośredniego zdecydowano się przedstawić wyniki jedynego badania oceniającego efekty leczenia macytentanem w analizowanej populacji - *SERAPHIN*. Należy zaznaczyć, iż przedstawienie wyników badania *SERAPHIN* nie wpływa w żaden sposób na wybór komparatora. Próba kliniczna *SERAPHIN* stanowi poprawnie zaprojektowaną próbę kliniczną z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem typu „event-driven” w której oceniano skuteczność leczenia macytentanem względem placebo. Wybór placebo jako komparatora w badaniu został podyktowany faktem, iż badania z placebo stanowią uznany standard postępowania w przypadku tzw. *confirmatory-phase studies*. Warto zauważyć, że w badaniu *SERAPHIN* uwzględniono jako pierwszorzędowy punkt końcowy rygorystycznie zdefiniowaną progresję choroby (do tej pory żadna z terapii stosowanych w TNP nie wykazała korzyści względem placebo w tym zakresie); tym samym czułość wrażliwości uzyskanego wyniku nie została by zapewniona gdyby nie uwzględniono placebo jako grupy kontrolnej [7].



## 6. PORÓWNAWCZA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ MAC + SIL VS PLC + SIL W LECZENIU OBJAWOWEJ POSTACI TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

### 6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno, wielośrodkowe pierwotne, pragmatyczne badanie z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem typu „event-driven”, porównujące efekty leczenia MAC + SIL vs PLC + SIL: *SERAPHIN*.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Pulido 2013* [13]), w licznych streszczeniach konferencyjnych [1-5, 8-11, 14-19], rejestrze badań nieopublikowanych *clinicaltrials.gov* [12], dokumentach rejestracyjnych dostępnych na stronach EMA [6]. Skorzystano również z dokumentów wewnętrznych przesłanych przez Zleceniodawcę [7] dane nieopublikowane]. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane z źródła dodatkowego – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji pełnotekstowej. A zatem, uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z pełnotekstowej publikacji *Pulido 2013* [13], chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

Pierwszorzędowym celem badania była ocena wpływu terapii macytentanem czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związane z TNP (pogorszenie lub zgon). Jest to pierwsze tego typu badanie przeprowadzone w celu oceny odległych efektów leczenia w nadciśnieniu płucnym, gdzie mierzono rzeczywiste efekty terapii.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania *SERAPHIN*.

Tabela 4.  
Charakterystyka badania włączonego do analizy: *SERAPHIN*

Badanie		<i>SERAPHIN (II A)</i>
Ocena w skali Jadad		5/5 <sup>^</sup>
Liczba ośrodków		Wielośrodkowe: 151 ośrodków w 39 krajach
Metodyka	Typ badania	Badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM).
	Opis randomizacji [6]	Pacjentów poddano randomizacji z użyciem systemu odpowiedzi głosowych (IVRS, IWR) do trzech grup: MAC <sub>10 mg</sub> vs MAC <sub>3 mg</sub> vs PLC Zastosowano randomizację ze stratyfikacją.
	Zaślepienie	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (ang. <i>double-blind</i> ). (identyczny wygląd /sposób podania MAC/PLC)
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>event driven</i> , tzn. prowadzono je do momentu uzyskania określonej liczby zdarzeń. W metodyce badania założona liczba zdarzeń wynosiła 285.

Badanie	SERAPHIN (II A)
<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności:</u> (złożony)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Czas od momentu rozpoczęcia leczenia do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z TNP (pogorszenie TNP*, rozpoczęcie leczenia prostanoidami (podawanym dożylnie lub śródskórnym), przeszczep płuc, septostomia przedsionkowa lub zgon bez względu na przyczynę)</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas do zgonu lub hospitalizacji z powodu choroby;</li> <li>• Czas do zgonu w przebiegu TNP;</li> <li>• Czas do zgonu (bez względu na przyczynę);</li> <li>• Czas do hospitalizacji;</li> <li>• Liczba hospitalizacji oraz liczba dni spędzonych w szpitalu;</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zmiana dystansu w ramach sześciominutowego marszu (6MWT); <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Poprawa w zakresie klasy czynnościowej (FC-WHO); <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgon z powodu TNP (EOS);</li> <li>▪ Śmiertelność ogółem (EOS); <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jakość życia</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony;</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerwania leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych); <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> </ul> </li> <li>▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie); <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Parametry laboratoryjne.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Informacje o utracie pacjentów z badania/leczenia</p>	<p>Zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.</p>
<p>Analiza ITT</p>	<p>Zachowano jedynie w ocenie <u>skuteczności</u></p> <p>Definicja: wszyscy pacjenci, którzy zostali losowo przydzieleni do poszczególnych ramion badania SERAPHIN</p> <p>W ocenie <u>bezpieczeństwa</u> uwzględniono dane dla pacjentów przydzielonych do poszczególnych ramion badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku</p>
<p>Utrata pacjentów z badania/leczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Grupa MAC<sub>10 mg</sub> ± SIL</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zdarzenia niepożądane: 26 (11%);</li> <li>○ wycofanie leczenia: 12 (4,9%);</li> <li>○ przyczyny administracyjne: 5 (2,1%)</li> <li>○ wycofanie zgody na udział w badaniu: 4 (1,6%)</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Grupa PLC ± SIL</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zdarzenia niepożądane: 31 (12,4%);</li> <li>○ wycofanie leczenia: 11 (4,4%);</li> <li>○ przyczyny administracyjne: 5 (2%)</li> <li>○ utrata z okresu obserwacji: 3 (1,2%);</li> <li>○ niepowodzenie leczenia: 3 (1,2%);</li> <li>○ podanie leków niedozwolonych: 2 (0,8%);</li> <li>○ wycofanie zgody na udział w badaniu: 1 (0,4%)</li> </ul> </li> </ul> <p>Odsetek pacjentów przedwcześnie kończących badanie wynosił ok. 20% w obu grupach.</p>
<p>Źródła finansowania</p>	<p>Actelion Pharmaceuticals</p>
<p>Publikacje/inne źródła danych</p>	<p>Pulido 2013 [13], materiały wewnętrzne firmy [7], dokumenty EMA [6] NCT00660179 [12], inne [1-5, 8-11, 14-19]</p>
<p>Identyfikatory badania</p>	<p>NCT00660179</p>

^Badanie uzyskało 5 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność ;

\* Pogorszenie choroby definiowano jako wystąpienie łącznie trzech poniższych zdarzeń: ≥15% spadek dystansu mierzonego w ramach testu 6MWT w porównaniu z wartością początkową, która została potwierdzona w ramach drugiego pomiaru po 2 tygodniach, pogorszenie objawów TNP, konieczność zastosowania dodatkowego leczenia w kierunku TNP. Pogorszenie objawów TNP definiowano jako wystąpienie któregoś z poniższych zdarzeń: pogorszenie w ramach skali WHO (lub brak poprawy w skali WHO gdy chory w momencie rozpoznania sklasyfikowany został jako IV WHO) oraz pojawienie się widocznych oznak niewydolności prawej komory serca, które nie ustąpiło po podaniu doustnych diuretyków. EOS – koniec badania; EOT – koniec leczenia

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTM w skali Jadad, badanie *SERAPHIN* jest wiarygodnym źródłem danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (5 punktów na 5 możliwych). W badaniu podano informację o zastosowanej randomizacji oraz wdrożeniu procedury podwójnego zaślepienia. Informacje dotyczące utraty z badania podano szczegółowo.

W ocenie skuteczności klinicznej autorzy badania zdefiniowali populację ITT tj populację pacjentów losowo przydzielonych do grup terapeutycznych.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wykorzystując wyniki dla populacji pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

## 6.2. Charakterystyka pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *SERAPHIN* przedstawiono poniżej.

**Tabela 5.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *SERAPHIN***

SERAPHIN	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kobiety i mężczyźni w wieku <math>\geq 12</math> lat, którzy udzielili pisemnie świadomej zgody na udział w badaniu;</li> <li>▪ Pacjenci ze zdiagnozowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii (w tym idiopatycznym, wrodzonym związanym z chorobami tkanki łącznej, wodzoną wadą serca, w przebiegu infekcji wirusem HIV oraz wywołanym przez leki lub toksyny);</li> <li>▪ Wyniki parametrów hemodynamicznych: mPAP <math>&gt; 25</math> mmHg, PWP lub LVEDP <math>\leq 15</math> mmHg, PVR w spoczynku <math>\geq 320</math> dyn x sek/cm<sup>3</sup>;</li> <li>▪ Wynik testu 6WMD <math>\geq 50</math> m w momencie włączenia do badania;</li> <li>▪ II-IV klasa czynnościowa wg WHO;</li> <li>▪ W grupie pacjentów leczonych dozwolone było stosowanie stałych dawek następujących leków: inhibitory fosfodiesterazy typu 5, prostanoidy (doustne lub w formie inhalacji), diuretyki, blokery kanałów wapniowych oraz L-arginina;</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia [12]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stosowanie dożylnych lub śródskórnych prostanoidów;</li> <li>▪ Inne niż wymienione w kryteriach włączenia przyczyny TNP;</li> <li>▪ Nadciśnienie tętnicze należące do grup 2-5 wg klasyfikacji Venice;</li> <li>▪ Umiarkowana lub ciężka obturacyjna choroba płuc: (FEV<sub>1</sub> / FVC <math>&lt; 70\%</math>) i FEV<sub>1</sub> <math>&lt; 65\%</math> wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela;</li> <li>▪ Umiarkowana do ciężkiej ograniczająca choroba płuc: całkowita pojemność płuc (TLC) <math>&lt; 60\%</math> normalnej wartości oczekiwanej;</li> <li>▪ Umiarkowana do ciężkiej niewydolność wątroby (klasa Child Pugh B/C)</li> <li>▪ Klirens kreatyniny <math>&lt; &lt; 30</math> mL/min;</li> <li>▪ ASPAT lub ALAT <math>&gt; 1,5 \times</math> górnej granicy normy;</li> <li>▪ Poziom hemoglobiny <math>&lt; 75\%</math> dolnej granicy normy;</li> <li>▪ Ciśnienie krwi <math>&lt; 100</math> mmHg;</li> <li>▪ Ciąża lub okres laktacji;</li> <li>▪ Znane współtowarzyszące choroby z oczekiwaną długością życia wynoszącą <math>&lt; 12</math> miesięcy;</li> <li>▪ Masa ciała poniżej 40 kg;</li> <li>▪ Inne schorzenia (z wyjątkiem duszności) uniemożliwiające spełnienie warunków prowadzonego badania (niedopełnienie compliance, słaby adherence);</li> <li>▪ Niedawno rozpoczęty (<math>&lt; 8</math> tygodni przed randomizacją) lub planowany sercowo-oddechowy program ćwiczeń wysiłkowych;</li> <li>▪ Leczenie antagonistami endoteliny w okresie 3 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>▪ Leczenie ogólne (systemowe) w okresie 4 ostatnich tygodni przed randomizacją z zastosowaniem immunosupresantów, kalcyneuriny, inhibitorów mTOR (cyklosporyna A, ewerolimus, sirolimus, takrolimus);</li> <li>▪ Leczenie induktorami cytochromu CYP3A w okresie 4 tygodni przed randomizacją;</li> </ul>

SERAPHIN	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Znana nadwrażliwość na badany lek lub leki z tej klasy;</li> <li>Planowane leczenie lub leczenie z udziałem innego leczenia eksperymentalnego w okresie 1 miesiąca przed randomizacją.</li> </ul>

Randomizacją objęto 742 pacjentów spełniających powyższe kryteria (MAC<sub>10mg</sub> + SIL: 242, MAC<sub>30mg</sub> + SIL: 250 oraz PLC + SIL: 250). Charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej. Dane dla trzeciego ramienia terapeutycznego tj. MAC<sub>30mg</sub> + SIL nie zostały uwzględnione ze względu na fakt, iż nie spełniało ono kryterium włączenia w zakresie dawkowania interwencji.

**Tabela 6.**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: **SERAPHIN**

Parametr		SERAPHIN	
		MAC <sub>10 mg</sub> + SIL	PLC + SIL
Liczebność populacji, N		242	250
Wiek w latach, średnia (SD)		45,5 (14,99)	46,7 (17,03)
Płeć, M/K n (%)		48 (19,8)/194 (80,2)	66 (26,1)/184 (73,9)
Rasa <sup>†</sup>	Biała, n (%)	135 (55,8)	131 (52,6)
	Czarna, n (%)	6 (2,5)	8 (3,2)
	Azjatycka, n (%)	65 (26,9)	71 (28,5)
	Inna, n (%)	36 (14,9)	39 (15,7)
Czas trwania TNP w latach, średnia (SD)		2,6 (3,6)	2,6 (3,7)
Etiologia TNP	Idiopatyczne, n (%)	134 (55,6)	126 (51,0)
	Wrodzone, n (%)	2 (0,8)	3 (1,2)
	Związane z chorobami tkanki łącznej, n (%)	73 (30,3)	81 (32,8)
	Związane z wrodzonymi wadami serca, n (%)	21 (8,7)	26 (10,5)
	Związane z infekcją wirusem HIV, n (%)	6 (2,5)	3 (1,2)
	Wywołane przez leki lub toksyny, n (%)	5 (2,1)	8 (3,2)
Dystans przebyty w ramach 6MWT, w metrach średnia (SD)		363 (93,2)	352 (110,6)
Klasa czynnościowa wg WHO	I, n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)
	II, n (%)	120 (49,6)	129 (51,8)
	III, n (%)	116 (47,9)	116 (46,6)

Parametr		SERAPHIN	
		MAC <sub>10mg</sub> + SIL	PLC + SIL
	IV, n (%)	5 (2,1)	4 (1,6)
Parametry hemodynamiczne płuc	RAP mm Hg, średnia (SD)	9,2 (6,0)	8,8 (5,6)
	PAP mm Hg, średnia (SD)	53,5 (17,6)	53,1 (18,8)
	PcWP mm Hg, średnia (SD)	9,5 (3,4)	9,5 (3,4)
	CI litr/min/m <sup>2</sup> powierzchni ciała, średnia (SD)	2,36 (0,78)	2,44 (0,80)
	PWR dyna/sek/cm <sup>-5</sup> , średnia (SD)	1040 (672,5)	996 (784,3)
	NIE, n (%)	88 (36,4)	95 (38,2)

I) rasę danego pacjenta określał badacz prowadzący próbę kliniczną;

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z próby klinicznej *SERAPHIN* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 742 pacjentów powyżej 12 r.ż. z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii będących w klasie czynnościowej WHO od II-IV, z wynikiem testu 6WMD  $\geq$  50 m w momencie włączenia do badania. Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania jak również analizy przeprowadzonej przez autorów pracy można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych.

### 6.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (MAC<sub>10mg</sub> + SIL vs PLC + SIL) zastosowanych w badaniu *SERAPHIN*.

Tabela 7.  
Charakterystyka interwencji

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Mediana czasu trwania leczenia
<b>SERAPHIN</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub> + SIL</b>	MAC: w dawce 10 mg raz dziennie SIL: w dawce zarejestrowanej zgodnie z CHPL (20 mg 3 x dziennie)	oba leki podawano doustnie w postaci tabletek	115 tygodni
	<b>PLC + SIL</b>	PLC: o identycznym wyglądzie jak MAC podawano raz dziennie SIL: w dawce zarejestrowanej zgodnie z CHPL (20 mg 3 x dziennie)	obie substancje podawano doustnie w postaci tabletek	

Badanie obejmowało 28 dniową fazę skryningu, po której następowała faza właściwego leczenia trwająca indywidualnie dla każdego pacjenta do momentu wystąpienia jednego ze zdarzeń

zdefiniowanych w ramach oceny pierwszorzędowego punktu końcowego. W momencie wystąpienia określonego zdarzenia innego niż zgon pacjent kontynuował leczenia macytentanem w dawce 10 mg dziennie w ramach fazy otwartej badania (*open label*), podobnie pacjenci, którzy zakończyli badanie mieli możliwość kontynuacji leczenia w ramach badania otwartego.

Pacjenci przydzielili do grupy MAC<sub>10mg</sub> + SIL przyjmowali macytentan w dawce dziennej wynoszącej 10 mg oraz sildenafil w dawce zarejestrowanej (w danym kraju, w którym chory brał udział w badaniu). Obie interwencje podawano doustnie. Chorzy poddali leczeniu PLC + SIL przyjmowali placebo oraz sildenafil w dawce zarejestrowanej (w danym kraju, w którym chory brał udział w badaniu). Obie substancje podawano doustnie. Prowadzący badanie zadbali o poprawne zaślepienie stosowanych interwencji, poprzez ujednoczenie wyglądu każdej z podawanych substancji. Należy podkreślić, iż harmonogram leczenia podstawowego (tj. SIL) nie stanowił przedmiotu kontroli w badaniu. Pacjenci przyjmowali sildenafil lub inne dozwolone leczenie podstawowe.

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 115 tygodni. Średni czas trwania leczenia w grupie MAC<sub>10mg</sub> + SIL wynosił 103,9 tygodni, podczas gdy w grupie PLC + SIL 85,3 tygodni.

#### 6.4. Skuteczność kliniczna

Definicje punktów końcowych dotyczące skuteczności klinicznej ocenianych w badaniu i sposoby oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji pacjentów losowo przydzielonych do grup terapeutycznych (ITT).

W niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie efekty leczenia skojarzonego macytentanem. Należy jednak podkreślić, iż przeprowadzona przez autorów badania analiza w podgrupach wykazała, iż efekty leczenia macytentanem w monoterapii jak i w połączeniu z innymi lekami (sildenafilem) są zgodne i nie różnią się od siebie (rozdział 11.1). Dlatego też wskazanie rejestracyjne zaprezentowane w CHPL dotyczy zarówno monoterapii jak i leczenia skojarzonego. Biorąc pod uwagę założenia oraz kształt programu lekowego zdecydowano w ramach analizy wyników przedstawiono jedynie dane dla leczenia skojarzonego którego dotyczy będzie wniosek.

**Tabela 8.**  
Charakterystyka analizowanych w badaniu punktów końcowych (podano jedynie punkty końcowe, dla których dostępne były wyniki dla leczenia skojarzonego)

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z TNP (złożony punkt końcowy)</b>	Czas od momentu rozpoczęcia leczenia do pierwszego wystąpienia jednego z zdarzeń (pogorszenie TNP*, rozpoczęcie leczenia prostanoidami (podawanym dożylnie lub śródskórnym), przeszczep płuc, septostomia przedślonkowa lub zgon bez względu na przyczynę)	HR (95% CI) <sup>1</sup> p
<b>Czas do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z powodu TNP</b>	Czas od momentu rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z powodu pogorszenia tętniczego nadciśnienia płucnego	HR (95% CI) <sup>1</sup> p
<b>Poprawa w zakresie klasy czynnościowej FC-WHO</b>	Poprawa mierzona w ramach klasy czynnościowej mierzonej przez FC-WHO. Oceny punktu końcowego	OR (95% CI) <sup>1</sup>

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
	dokonano po 6 miesiącach od momentu rozpoczęcia leczenia.	
<b>Dystans przebyty w czasie sześciominutowego marszu (6MWT)</b>	Zmiana dystansu pokonanego w teście sześciominutowego marszu brakujące dane zostały zaimplementowane przy założeniu najgorszego scenariusza ( <i>worse-case scenario</i> ) Oceny punktu końcowego dokonano po 6 miesiącach od momentu rozpoczęcia leczenia.	MD (97,5%CI) <sup>II</sup>
<b>Parametry hemodynamiczne</b>	W podgrupie pacjentów, u których przeprowadzono cewnikowanie prawej komory serca (N = 187). Mierzono zmiany za zakresie wskaźnika sercowego jak również zmiany naczyniowego oporu płucnego Oceny punktu końcowego dokonano po 6 miesiącach od momentu rozpoczęcia leczenia.	MD (95%CI) <sup>I</sup>

\* Pogorszenie choroby definiowano jako wystąpienie łącznie trzech poniższych zdarzeń:  $\geq 15\%$  skrócenie dystansu mierzonego w ramach testu 6MWT w porównaniu z wartością początkową, która została potwierdzona w ramach drugiego pomiaru po 2 tygodniach, pogorszenie objawów TNP, konieczność zastosowania dodatkowego leczenia w kierunku TNP. Pogorszenie objawów TNP definiowano jako wystąpienie któregokolwiek z poniższych zdarzeń: pogorszenie w ramach skali FC-WHO (lub brak poprawy w skali FC-WHO gdy chory w momencie rozpoznania sklasyfikowany został jako IV FC-WHO) oraz pojawienie się widocznych oznak niewydolności prawej komory serca, które nie ustąpiło po podaniu doustnych diuretyków;  
I - wartości obliczone przez autorów badania  
II - różnica względem grupy kontrolnej wyrażona za pomocą LSM (ang. *least squares mean*).

#### 6.4.1. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia zachorowania lub zgonu

Pierwszorzędownym punktem końcowym analizowanym w publikacji *SERAPHIN* była ocena czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia zachorowania lub zgonu do czasu zakończenia podwójnie zaślepionej fazy badania (EOT) oraz dodatkowe siedem dni (+ 7 dni).



[Redacted text block]

Pogorszenie tętniczego nadciśnienia płucnego stanowiło najczęściej występujące zdarzenie w ramach tych ocenianych w analizowanym punkcie końcowym (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
**Składowe pierwszorzędowego punktu końcowego (dla populacji ogółem)**

Badanie	Interwencja	Rodzaj zdarzenia	N	Częstość zdarzeń n (%)
SERAPHIN	MAC <sub>10mg</sub> ± SIL	Zaostrzenie TNP	242	59 (24,4)
	PLC ± SIL		250	93 (37,2)
	MAC <sub>10mg</sub> ± SIL	Zgon	242	16 (6,6)
	PLC ± SIL		250	17 (6,8)
	MAC <sub>10mg</sub> ± SIL	Rozpoczęcie leczenia prostanoidami (s.c./i.v.)	242	1 (0,4)
	PLC ± SIL		250	6 (2,4)
	MAC <sub>10mg</sub> ± SIL	Przeszczepienie płuc	242	0 (0,0)
	PLC ± SIL		250	0 (0,0)

#### 6.4.2. Czas do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z powodu choroby

Oceny czasu do wystąpienia hospitalizacji w przebiegu choroby lub zgonu dokonano od momentu rozpoczęcia leczenia do czasu zakończenia podwójnie zaślepionej fazy badania (EOT) oraz dodatkowo siedmiu dni (+7 dni).

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

#### 6.4.3. Poprawa w zakresie klasy czynnościowej FC-WHO

W próbie klinicznej analizowano poprawę w zakresie klasy czynnościowej po 6 miesiącach od rozpoczęcia badania.

W tabeli poniżej przedstawiono liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dotyczące wystąpienia



ww. punktu końcowego.



Szczegółowe dane dla populacji ogółem przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 13.**  
**Zmiana w klasie czynnościowej FC-WHO (wyniki dla populacji ogółem)**

	n	FC-WHO wartość początkowa	n	FC-WHO n (%)			
				I	II	III	IV
<b>PLC ± SIL</b>	249	I					
		II	129	6 (2,4%)	101 (40,6%)	15 (6,0%)	7 (2,8%)
		III	116	1 (0,4%)	24 (9,6%)	60 (24,1%)	31 (12,4%)
		IV	4	-	1 (0,4%)	-	3 (1,2%)
<b>MAC<sub>10mg</sub> ± SIL</b>	242	I	1	1 (0,4%)	-	-	-
		II	120	18 (7,4%)	93 (38,4%)	8 (3,3%)	1 (0,4%)
		III	116	-	33 (13,6%)	75 (31,0%)	8 (3,3%)
		IV	5	-	-	3 (1,2%)	2 (0,8%)

#### 6.4.4. Dystans przebyty w czasie 6-minutowego marszu

W próbie klinicznej *SERAPHIN* oceniano również zmianę dystansu przebytego w ramach 6-minutowego marszu po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 14.**  
Zmiana dystansu przebytego w czasie 6 minutowego marszu

Badanie	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	Różnica średnich zmian (97,5% CI)	GRADE
SERAPHIN	MAC <sub>10mg</sub> + SIL	154	364 (96,7)	17,9 (82,26)	25 (4,5; 47,3) P = 0,007	wysoka
	PLC + SIL	154	360 (110,5)	-7,8 (84,81)		

Leczenie macytentanem w dawce 10 mg dziennie związane jest z istotnym wydłużeniem dystansu przebytego w czasie sześciominutowego marszu o 25 metrów w porównaniu z grupą placebo. Obliczona przez autorów badania różnica średnich zmian wynosi 25 metrów (97,5% CI: 4,5; 47,3), p = 0,007.

#### 6.4.4.1. Parametry hemodynamiczne

Szczegółowe dane dotyczące zmiany w zakresie parametrów hemodynamicznych przedstawiono poniżej.

**Tabela 15.**  
Parametry hemodynamiczne [16, 18]

Badanie	Interwencja	N	Mediana różnicy zmian (95% CI)	GRADE
<b>Wskaźnik sercowy [ l/min/m<sup>2</sup> ]</b>				
SERAPHIN	MAC <sub>10mg</sub> + SIL	bd	0,6 (0,2; 1,0) P = 0,005	wysoka
	PLC + SIL	bd		
<b>PWP [%]</b>				
SERAPHIN	MAC <sub>10mg</sub> + SIL	bd	-33,3 (-45,6; -20,7) P = 0,0001	wysoka
	PLC + SIL	d		

Leczenie macytentanem związane jest z poprawą parametrów sercowo-płucnych tj. wskaźnika sercowego jak również ciśnienia żylnego płuc w porównaniu do placebo.

## 6.5. Jakość życia

Ocena jakości życia dokonana została w ramach analizy rozpoznawczej (ang. *exploratory analysis*). Pomiaru dokonano w momencie rozpoczęcia badania, w 6 oraz 12 miesiącu leczenia oraz w momencie ostatniej wizyty pacjenta. Użyto kwestionariusza SF-36, który rozdano pacjentom piśmiennym w wieku  $\geq 14$  lat. Kwestionariusz SF-36 (*Short Form Health Survey*) ze względu na kryterium administrowania należy do metod samooceny. Pytania pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia tj.:

- o funkcjonowanie fizyczne,
- o ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego,

- o dolegliwości bólowe,
- o ogólne poczucie zdrowia,
- o witalność,
- o funkcjonowanie społeczne,
- o ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych,
- o poczucie zdrowia psychicznego.

Wskaźniki zsumowano w dwie skale – fizyczną i psychiczną. Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

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

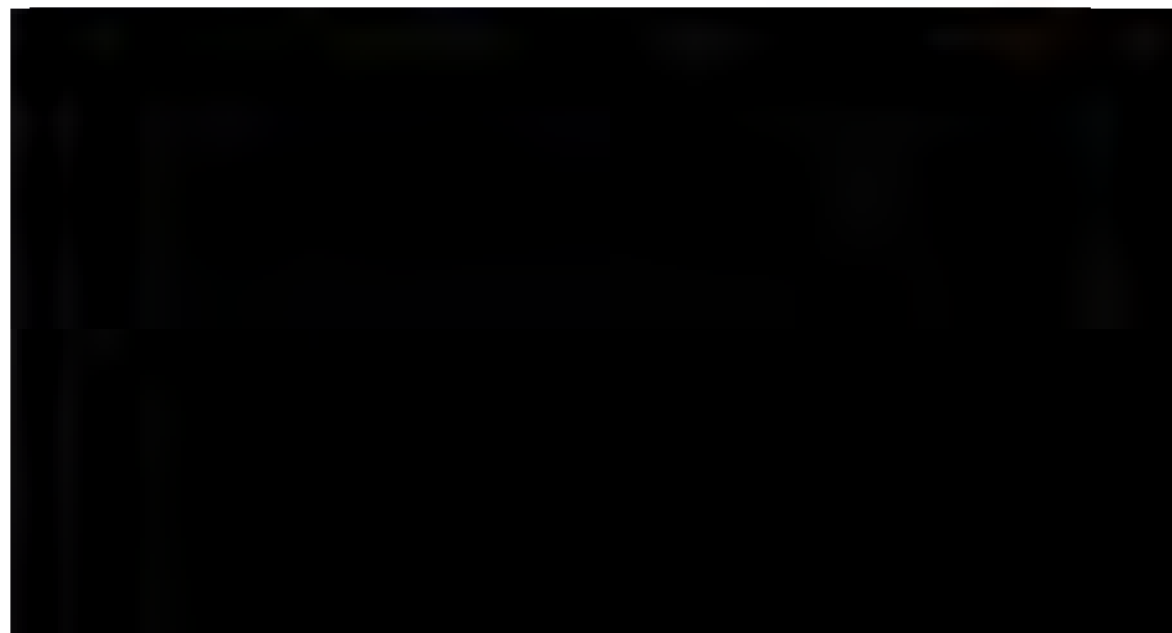
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 6.6. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *SERAPHIN* analizowali bezpieczeństwo porównywanych interwencji z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AE);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAE);
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane występujące u >5% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2 pacjentów;
- Parametry laboratoryjne.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono uwzględniając wyniki pacjentów losowo przydzielonych do ramion terapeutycznych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Jeden pacjent z grupy placebo nie otrzymał leczenia w związku z czym nie spełniał kryterium definicji określonej powyżej. Łącznie do oceny bezpieczeństwa leczenia włączono 242 pacjentów z grupy macytentanu oraz 249 chorych z grupy placebo.

Dane dotyczące bezpieczeństwa leku zbierano w czasie trwania badania jak również dodatkowo do 28 dni po jego zakończeniu. Poddane ocenie zdarzenia niepożądane sklasyfikowano według Klasyfikacji układów i narządów (MedDRA).

### 6.6.1. Zgony

W próbie klinicznej *SERAPHIN* analizowano częstość wystąpienia zgonów. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

[Redacted table content]

### 6.6.2. Przerwanie udziału w badaniu ogółem

W próbie klinicznej *SERAPHIN* analizowano dane dotyczące częstości występowania przedwczesnego przerwania udziału w badaniu pacjentów włączonych.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**  
Przerwanie udziału w badaniu ogółem

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>SERAPHIN</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub> ± SIL</b>	242	34 (14,0)	1,04 (0,62; 1,73)	-	wysoka
	<b>PLC ± SIL</b>	250	34 (13,6)			

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość przerwania udziału w badaniu ogółem była porównywalna w obu grupach. Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 1,04 (95% CI: 0,62; 1,73) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Autorzy pracy *Pulido 2013* podali, iż najczęstszym powodem przedwczesnego zakończenia badania były występujące u pacjentów zdarzenia niepożądane. Średni czas trwania leczenia u pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli badanie wynosił 47 tygodni.

### 6.6.3. Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych

W próbie klinicznej *SERAPHIN* analizowano częstość występowania przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane w zakresie analizowanego punktu końcowego zestawiono

poniżej.

**Tabela 19.**  
**Przerwania udziału w badaniu z powodu AE**

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>SERAPHIN</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	26 (10,7)*	0,85 (0,49;1,48)	-	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	250	31 (12,4)*			

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych powyżej możemy stwierdzić, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ocenie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans wynosi 0,85 (95% CI: 0,49; 1,48). Autorzy próby klinicznej *SERAPHIN* wskazali, iż w każdej z grup po jednym chorym przerwało udział w badaniu z powodu anemii.

#### 6.6.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. SAEs)

W badaniu *SERAPHIN* analizowano również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. *serious AEs*).

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
**Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAE)**

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>SERAPHIN</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	109 (45)	0,68 (0,47;0,96)	11 (6; 103)	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	137 (55)			

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była istotnie wyższa po stronie komparatora. Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosi 0,68 (95% CI: 0,47; 0,96). Obliczony przez autorów analizy parametr NNT wynosi 11 (95% CI: 6; 103), co oznacza, iż lecząc 11 pacjentów macytentanem zamiast PLC przez okres badania zapobiegnie się wystąpieniu 1 dodatkowego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Dodatkowo, w badaniu *SERAPHIN* podano dane dotyczące poszczególnych rodzajów SAE występujących w badaniu. Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.








Leczenie macytentanem związane było z istotnie niższym występowaniem ciężkich przypadków pogorszenia się choroby podstawowej jak również niewydolności prawej komory serca w porównaniu do placebo. Należy jednak zaznaczyć, iż ww zdarzenia odzwierciedlają również w jakimś stopniu skuteczność leczenia.

### 6.6.5. Zdarzenia niepożądane ogółem

Liczby, odsetki oraz obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem zestawiono poniżej.

**Tabela 22.**  
Zdarzenia niepożądane występujące, u co najmniej jednego pacjenta (ogółem)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>SERAPHIN</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	229 (95)	0,73 (0,32; 1,71)	-	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	240 (96)			

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była porównywalna w obu grupach. Obliczony iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego wynosi 0,73 (95% CI: 0,32; 1,71) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

W populacji pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone MAC + SIL przedstawiony w [12] hazard względny dla wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego wynosi HR = 0,74 (95% CI: 0,47; 1,17).

### 6.6.6. Zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% pacjentów

Autorzy badania *SERAPHIN* analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane pojawiające się w czasie trwania leczenia.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.  
Zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  [12]

Rodzaj AE	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<i>Pogorszenie się TNP</i>	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	53 (22)	<b>0,53</b> <b>(0,35;0,78)</b>	<b>8 (5; 20)</b>	wysoka
	PLC±SIL	249	87 (35)			
<i>Obrzęk obwodowy</i>	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	44 (18)	1,01 (0,64;1,60)	-	wysoka
	PLC±SIL	249	45 (18)			
<i>Niewydolność prawej komory serca</i>	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	32 (13)	<b>0,53</b> <b>(0,33;0,85)</b>	<b>11 (7; 41)</b>	wysoka
	PLC±SIL	249	56 (23)			
<i>Infekcje górnych dróg oddechowych</i>	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	37 (15)	1,19 (0,72;1,97)	-	wysoka
	PLC±SIL	249	33 (13)			
<i>Zapalenie nosogardzieli</i>	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	34 (14)	1,41 (0,82;2,43)	-	wysoka
	PLC±SIL	249	26 (10)			
<i>Ból głowy</i>	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	33 (14)	1,64 (0,92;2,90)	-	wysoka
	PLC±SIL	249	22 (9)			
<i>Zawroty głowy</i>	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	26 (11)	0,99 (0,56;1,76)	-	wysoka
	PLC±SIL	249	27 (11)			
<i>Kaszel</i>	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	21 (9,0)	0,70 (0,39;1,25)	-	wysoka
	PLC±SIL	249	30 (12)			
<i>Duszność</i>	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	18 (7,0)	0,83 (0,43;1,59)	-	wysoka
	PLC±SIL	249	22 (9,0)			
<i>Anemia</i>	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	32 (13)	<b>4,61</b> <b>(2,08;10,22)</b>	<b>9 (6; 19)</b>	wysoka
	PLC±SIL	249	8 (3,0)			
<i>Trombocytopenia</i>	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	12 (5,0)	1,81 (0,70;4,68)	-	wysoka
	PLC±SIL	249	7 (3,0)			
<i>Hypokaliemia</i>	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	14 (6,0)	1,04 (0,48;2,22)	-	wysoka
	PLC±SIL	249	14 (6,0)			
<i>Zapalenie oskrzeli</i>	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	28 (12)	<b>2,21</b> <b>(1,13;4,30)</b>	<b>16 (9; 96)</b>	wysoka
	PLC±SIL	249	14 (6,0)			
<i>Ból w klatce piersiowej</i>	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	19 (8,0)	0,98 (0,51;1,89)	-	wysoka
	PLC±SIL	249	20 (8,0)			
<i>Biegunka</i>	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	22 (9,0)	1,37		wysoka

Rodzaj AE	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
	<b>PLC±SIL</b>	249	17 (7,0)	(0,71;2,65)		
<b>Nudności</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	12 (5,0)	0,95 (0,43;2,13)	-	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	13 (5,0)			
<b>Wymioty</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	10 (4,0)	0,59 (0,26;1,32)		wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	17 (7,0)			
<b>Dyspepsja</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	7 (3,0)	0,50 (0,20;1,27)	-	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	14 (6,0)			
<b>Ból brzuszny</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	11 (5,0)	1,03 (0,44;2,43)	-	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	11 (4,0)			
<b>Zapalenie błony śluzowej żołądka</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	8 (3,0)	2,81 (0,74;10,74)	-	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	3 (1,0)			
<b>Grypa</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	14 (6,0)	<b>3,78</b> <b>(1,23;11,64)</b>	<b>23</b> <b>(13; 116)</b>	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	4 (2,0)			
<b>Infekcje dróg moczowych</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	21 (9,0)	1,60 (0,79;3,23)	-	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	14 (6,0)			
<b>Omdlenia</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	11 (5,0)	0,52 (0,24;1,10)	-	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	21 (8,0)			
<b>Ból pleców</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	9 (4,0)	<b>0,42</b> <b>(0,19;0,94)</b>	<b>22</b> <b>(12; 202)</b>	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	21 (8,0)			
<b>Bezsenność</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	17 (7,0)	1,81 (0,81;4,04)	-	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	10 (4,0)			
<b>Niedociśnienie</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	15 (6,0)	1,44 (0,65;3,19)	-	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	11 (4,0)			
<b>Palpitacje serca</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	12 (5,0)	0,95 (0,43;2,13)	-	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	13 (5,0)			
<b>Ból stawów</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	11 (5,0)	1,14 (0,48;2,74)	-	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	10 (4,0)			
<b>Zmęczenie</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	9 (4,0)	0,61 (0,26;1,41)	-	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	15 (6,0)			
<b>Zapalenie krtani</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	15 (6,0)	2,29	-	wysoka

Rodzaj AE	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Wirusowe infekcje dróg oddechowych	PLC±SIL	249	7 (3,0)	(0,92;5,73)		
	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	15 (6,0)	1,77 (0,76;4,12)	-	wysoka
Zapalenie płuc	PLC±SIL	249	9 (4,0)			
	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	10 (4,0)	0,79 (0,34;1,83)	-	wysoka
Ból kończyn	PLC±SIL	249	13 (5,0)			
	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	7 (3,0)	0,47 (0,19;1,17)	-	wysoka
Zapalenie zatok	PLC±SIL	249	15 (6,0)			
	MAC <sub>10mg</sub> ±SIL	242	11 (5,0)	0,55 (0,20;1,52)	-	wysoka

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w grupie macytentanu czasie całego okresu leczenia były infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, ból głowy oraz anemia. Leczenie macytentanem w dawce dziennej wynoszącej 10 mg w porównaniu z placebo prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia szansy wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:

- anemii: OR = 4,61 (95% CI: 2,08;10,22), NNH = 9 (95% CI: 6; 19);
- grypy: OR = 3,78 (95% CI:1,23;11,64), NNH = 23 (95% CI: 13; 116);
- zapalenia oskrzeli: OR = 2,21 (95% CI 1,13;4,30), NNH = 16 (95% CI 6; 96);

Zmniejszając w sposób znamieny statystycznie szansę wystąpienia:

- zaostrzeń TNP: OR = 0,53 (95% CI:0,35;0,78), NNT = 8 (95% CI: 5; 20);
- niewydolności prawej komory serca: OR = 0,53 (95% CI:0,33;0,85), NNT = 11 (95% CI: 7; 41);
- bólu pleców: OR = 0,42 (95% CI: 0,19;0,94), NNT = 22 (95% CI 12; 202).

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie trwania badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami.

### 6.6.7. Parametry laboratoryjne

Autorzy badania *SERAPHIN* analizowali odsetki pacjentów, u których wystąpiły istotne zmiany w wartościach parametrów laboratoryjnych w czasie trwania leczenia.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**  
**Parametry laboratoryjne [12]**

Rodzaj AE	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Wzrost poziomu ASPAT &gt; 3x GGN</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	8/236 (3,4)	0,74 (0,29;1,88)	-	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	11/244 (4,5)			
<b>Wzrost poziomu ALAT &gt; 3x GGN oraz bilirubiny &gt; 2 x GGN</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	4/230 (1,7)	1,03 (0,25;4,17)	-	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	4/237 (1,7)			
<b>Spadek poziomu hemoglobiny &lt;8g/dl</b>	<b>MAC<sub>10mg</sub>±SIL</b>	242	10/230 (4,3)	10,73 (1,36;84,49)	25 (14,85)	wysoka
	<b>PLC±SIL</b>	249	1/237 (0,4)			

Jak wynika z powyższej tabeli leczeniu macytentanem towarzyszy zwiększona szansa wystąpienia spadku hemoglobiny poniżej poziomu 8g/dl. Obliczony przez autorów analizy iloraz szans wynosi 10,73 (95%CI: 1,36; 84,49). Parametr NNH wynosi 25 (95% CI: 14, 85), co oznacza iż lecząc 25 pacjentów macytentanem zamiast placebo w okresie leczenia wynoszącym maksymalnie 3,5 rok dojdzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku spadku poziomu hemoglobiny poniżej wartości 8g/dl.

W populacji pacjentów leczonych MAC + SIL hazard względny wystąpienia obniżenia poziomu hemoglobiny wynosi HR = 2,88 (95% CI: 1,41; 5,89). [15]

W grupie pacjentów leczonych MAC + SIL ryzyko wystąpienia nieprawidłowości pracy wątroby było istotnie niższe w grupie macytentanu. Wartość hazardu względnego wynosi HR = 0,39 (95% CI: 0,20; 0,75).

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania znaczących nieprawidłowości dotyczących obrazu krwi i innych parametrów laboratoryjnych.



## 7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, jaką jest macytentan (produkt leczniczy Opsumit®) stosowany w terapii skojarzonej z sildenafilem (MAC + SIL), poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Opsumit®.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 28-29 sierpnia 2014 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

### 7.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń/działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem macytentanu (produkt leczniczy Opsumit®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Opsumit® [25], raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [26], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [27] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [28], aktualnego PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*) [29].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie dot. bezpieczeństwa

produktu leczniczego (PSUR). Autorzy niniejszego raportu zwrócili się do Firmy Zlecającej z prośbą o udostępnienie aktualnego raportu PSUR.

Mając na uwadze wytyczne AOTM [1] rozszerzono kryteria włączenia w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta działań niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika. Szczegółowe kryteria kwalifikacji badań do poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 4.3.

Działania/zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [25].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest macytentan stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane*.

### **7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Opsumit®**

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące działań niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Opsumit® 10 mg, tabletki powlekane.

Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w kontrolowanych badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu leczniczego Opsumit® charakteryzowały się nasileniem łagodnym do umiarkowanego. Najczęściej występowały działania niepożądane dotyczące (zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie oskrzeli), a także ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy) oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego (anemia).

W tabeli poniżej zawarte są wszystkie działania niepożądane obserwowane w długoterminowym (średni czas terapii wynosił 103,9 tygodni w grupie przyjmującej MAC i 85,3 tygodnie w grupie PL), podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym (n=742) nad produktem leczniczym Opsumit®. Działania niepożądane wymienione są zgodnie z klasyfikacją i częstością występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: 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 26.**  
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opsumit® (macytentan) w oparciu o informacje przedstawione w ChPL [25]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych nosa i gardła
	Bardzo często	Zapalenie oskrzeli
	Często	Zapalenie gardła
	Często	Grypa
	Często	Infekcje dróg moczowych
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Bardzo często	Anemia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bardzo często	Ból głowy
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Często	Niedociśnienie*

\*Powiązано ze stosowaniem ERA (na podstawie badania u 7% vs 4,4% pacjentów stosujących odpowiednio macytentan (10 mg) i placebo; odpowiada to 3,5 zdarzeniom/100 pacjento-lat przyjmowania macytentanu w dawce 10 mg w porównaniu do 2,7 zdarzeniami/100 pacjento-lat przyjmowania placebo);

Ze stosowaniem antagonistów receptorów endoteliny (ERA) łączono obrzęki i (lub) zatrzymania płynów, co jest również klinicznym przejawem prawostronnej niewydolności serca i choroby podstawowej TNP. Na podstawie uwzględnionej próby klinicznej częstość występowania obrzęków wynosiła 11 zdarzeń/100 pacjento-lat przyjmowania macytentanu (10 mg) w porównaniu z 12,5 zdarzeniami/100 pacjento-lat przyjmowania placebo.

Obserwowano również nieprawidłowości w oznaczeniach laboratoryjnych:

- Aminotransferaz wątrobowych (aktywność AlAT/AspAT >3 razy niż wartość górnej granicy normy u 3,4% vs 4,5% pacjentów w grupach MAC vs PL; aktywność AlAT/AspAT >5 razy niż wartość górnej granicy normy u 2,5% vs 2% pacjentów w grupach MAC vs PLC);
- Hemoglobiny (macytentan powodował zmniejszenie stężenia hemoglobiny średnio o 1 g/dl w porównaniu z PL; zmniejszone stężenia względem wyjściowego do poniżej 10 g/dl u 8,7% vs 3,4% pacjentów z grup MAC vs PLC);
- Białych krwinek (zmniejszenie liczby leukocytów względem wartości wyjściowych średnio o  $0,7 \times 10^9/l$  w grupie MAC w porównaniu z brakiem zmian u pacjentów w grupie PL);
- Płytek krwi (zmniejszenie liczby płytek krwi względem wartości wyjściowych średnio o  $17 \times 10^9/l$  w grupie MAC w porównaniu ze zmniejszeniem ich liczby średnio o  $11 \times 10^9/l$  u pacjentów w grupie PLC).

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania macytentanu u dzieci.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

W tabeli przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania macytentanu (MAC).

**Tabela 27.**  
**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania MAC [25]**

<p><b>Czynność wątroby</b></p>	<p>Z TNP i ERA wiąże się zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych (AspAT, AlAT). Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Opsumit® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zwiększoną aktywnością aminotransferaz (&gt; 3 razy niż wartość górnej granicy normy), jak również nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Opsumit® należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy uszkodzenia wątroby i co miesiąc zaleca się oznaczanie aktywności AspAT i AlAT, jeśli jest to wskazane. W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego, utrzymującego się klinicznie istotnego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych lub w przypadku, gdy zwiększonej aktywności enzymów towarzyszy zwiększone stężenie bilirubiny &gt; 2 razy niż wartość górnej granicy normy lub kliniczne objawy uszkodzenia wątroby (np. żółtaczką), należy przerwać terapię produktem Opsumit®. Wznowienie terapii produktem Opsumit® można rozważyć, kiedy aktywność enzymów wątrobowych wróci do prawidłowych wartości u pacjentów, u których nie wystąpiły kliniczne objawy uszkodzenia wątroby. Zaleca się konsultację z hepatologiem.</p>
<p><b>Stężenie hemoglobiny</b></p>	<p>Podobnie jak w przypadku innych ERA, leczenie MAC wiązano ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. W badaniu kontrolowanym placebo, spowodowane MAC zmniejszenie stężenia hemoglobiny nie było progresywne, stabilizowało się po pierwszych 4 - 12 tygodniach terapii i pozostawało stabilne podczas długotrwałej terapii. Zarówno w przypadku stosowania MAC, jak i innych ERA zgłaszano przypadki anemii, wymagające transfuzji krwinek. Nie zaleca się rozpoczynania terapii produktem Opsumit® u pacjentów z zaawansowaną anemią. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie pomiarów stężenia hemoglobiny oraz powtarzanie ich w czasie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</p>
<p><b>Zarostowa choroba żył płucnych</b></p>	<p>Zgłaszano przypadki obrzęku płucnego podczas podawania leków rozszerzających naczynia (przede wszystkim prostacyklin) u pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych. Dlatego też w przypadku wystąpienia objawów obrzęku płucnego podczas podawania MAC u pacjentów z TNP, należy uwzględnić możliwość wystąpienia zarostowej choroby żył płucnych.</p>
<p><b>Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym</b></p>	<p>Leczenie produktem Opsumit® można rozpocząć wyłącznie u kobiet w wieku rozrodczym, u których potwierdzono, że nie są w ciąży, po zaleceniu odpowiedniej antykoncepcji i stosowaniu skutecznej antykoncepcji. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem Opsumit®. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążowych podczas leczenia produktem Opsumit®, umożliwiające wczesne wykrycie ciąży.</p>
<p><b>Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami/ inhibitorami CYP3A4</b></p>	<p>W obecności silnych induktorów CYP3A4 może dojść do zmniejszenia skuteczności MAC. Należy unikać leczenia MAC w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny, karbamazepina i fenytoina). Należy zachować ostrożność podczas podawania MAC jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon, rytonawir i sakwinawir).</p>

<b>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</b>	U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ryzyko wystąpienia niedociśnienia i anemii podczas leczenia MAC może być większe. Należy zatem rozważyć monitorowanie ciśnienia krwi i stężenia hemoglobiny. Nie ma doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem MAC u pacjentów z TNP i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W przypadku tej populacji zaleca się zachowanie ostrożności. Nie ma doświadczenia w stosowaniu MAC u pacjentów dializowanych, zatem nie zaleca się podawania produktu Opsumit® w tej populacji.
<b>Pacjenci w podeszłym wieku</b>	Doświadczenie kliniczne dotyczące pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone, dlatego w tej populacji należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Opsumit®.
<b>Substancje pomocnicze</b>	Tabletki Opsumit® zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lappa, lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego leku. Tabletki Opsumit® zawierają lecytynę sojową. Jeżeli pacjent jest nadwrażliwy na soję, nie wolno stosować produktu Opsumit®.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi.

Na podstawie informacji przedstawionych w ChPL Opsumit® wynika, że enzymy cytochromu P450 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 uczestniczą w metabolizmie macytentanu i powstawaniu jego metabolitów. Macytentan i jego aktywny metabolit nie mają istotnego klinicznie działania hamującego lub stymulującego enzymy cytochromu P450 (brak wpływu na działanie S-warfaryny – substratu CYP2C9 lub R-warfaryny – substratu CYP3A4). Macytentan i jego aktywny metabolit w klinicznie istotnych stężeniach nie są inhibitorami transporterów wychwytu wątrobowego lub nerkowego (polipeptydów transportujących aniony organiczne OATP1B1 i OATP1B3), pomp wątrobowych lub nerkowych (białka oporności wielolekowej P-gp, MDR-1) oraz transporterów wielolekowych i ekstruzji toksyn (MATE1 i MATE2-K). Macytentan wraz z jego metabolitem dostają się do wątroby na drodze biernej dyfuzji. Macytentan w klinicznie istotnych stężeniach w jelicie hamuje białko oporności raka piersi (BCRP). Macytentan nie jest substratem dla OATP1B1, OATP1B3 i P-gp/MDR-1. W klinicznie istotnych stężeniach MAC i jego aktywny metabolit nie reagują z białkami zaangażowanymi w wątrobowy transport soli kwasów żółciowych oraz z polipeptydem ko transportującym sód/taurocholan.

W kontrolowanym badaniu z placebo u pacjentów z TNP wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem. W stanie stacjonarnym ekspozycja na sildenafil (w dawce 20 mg 3 x/d) ulegała zwiększeniu o 15% podczas jednoczesnego podawania macytentanu (10 mg 1x/d). Sildenafil (substrat CYP3A4) nie wpływał na farmakokinetykę MAC, gdy ekspozycja na aktywny metabolit MAC była zmniejszona o 15% (zmiany nieistotne klinicznie).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania pacjentowi produktu leczniczego Opsumit® z silnymi inhibitorami CYP3A4, gdyż w obecności ketokonazolu (silny inhibitor CYP3A4) podawanego w dawce 400 mg/d ekspozycja na MAC zwiększyła się ok. dwukrotnie (ekspozycja na aktywny metabolit MAC zmniejszyła się o 26%).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

## 7.6. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTM, dane dotyczące poszerzonej oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań RCT, włączonych wcześniej do analizy skuteczności, często nie są wystarczające z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji lub zbyt małej liczby pacjentów do nich włączonych. Uwzględniając niewielką ilość prac poświęconych ocenie bezpieczeństwa macytentanu zidentyfikowaną w wyniku wyszukiwania, zdecydowano się na poszerzenie kryteriów włączenia w zakresie populacji. Autorzy raportu włączyli badanie *MUSIC* do poszerzonej oceny bezpieczeństwa z uwagi, iż jak dotąd nieodnaleziono innych danych pochodzących z prób klinicznych dla macytentanu.

## 7.7. Badanie *MUSIC*

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne *MUSIC* (*Raghu 2013*) fazy II z zaślepieniem (*double-blind*), w którym oceniano m.in. bezpieczeństwo terapii macytentanem stosowanym w dawce 10 mg raz na dobę w porównaniu do placebo w populacji dorosłych pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*) [20].

Wyniki badania zostały przedstawione w publikacji *Raghu 2013* [20] i streszczeniach konferencyjnych [21-22], oraz dodatkowe dane odnaleziono w rejestrze *ClinicalTrials.gov*

(NCT00903331) [23]. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane z źródła dodatkowego – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji pełnotekstowej. A zatem, uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z pełnotekstowej publikacji *Raghu 2013* [20], chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania *MUSIC* przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30.**  
**Charakterystyka badania MUSIC**

Badanie	<i>MUSIC (II A)</i>
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe (48 ośrodków w 12 krajach: Australii, Kanadzie, Francji, Niemczech, Izraelu, Włoszech, Słowenii, z Południowej Afryki, Hiszpanii, Szwecji, Turcji i USA).
<b>Metodyka</b>	Badanie prospektywne RCT typu <i>double-blind</i> (zaślepienie badacza, pacjentów, personelu medycznego, monitorujących i sponsorów badania) fazy II. Randomizacja centralna (interaktywny system odpowiedzi głosowej lub sieciowej) w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej macytentan (doustnie w dawce 10 mg raz dziennie, rano) oraz do grupy PL. Badanie zaprojektowano tak, by z mocą statystyczną 80% wykryć średnią redukcję w natężonej pojemności życiowej (FVC) w 12 m-cu względem wartości wyjściowej $\geq 0,1$ litra (wielkość próby dla zagwarantowania ww. mocy statystycznej oszacowano na 156 pts:104 pts. w grupie MAC i 52 pts w grupie PL) i została osiągnięta.
<b>Informacje o utracie pacjentów z badania</b>	TAK: 18 pts (15,13%) z grupy MAC: zgon (8 pts), wycofanie zgody na badanie (8 pts), transplantacja płuc (2 pts) oraz 5 pts (8,47%) z grupy PL: zgon (4 pts), wycofanie zgody na badanie (1 pt). Pacjenci wykluczeni z populacji <i>per protocol</i> : (27 pts z grupy MAC i 10 pts z grupy PL); najczęstszy powód wykluczenia: zmiana leczenia IPF (16 pts w grupie MAC i 9 pts w grupie PLC)
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Actelion Pharmaceuticals Ltd.</i>
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Raghu 2013</i> [20, 21 22], rekord z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> [23]
<b>Identyfikator badania</b>	NCT00903331

### 7.7.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *MUSIC* przedstawiono poniżej.

**Tabela 31.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania [23]**

MUSIC	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci (kobiety i mężczyźni) <math>\geq 18</math> r.ż. z udokumentowaną diagnozą IPF (zgodnie z założeniami <i>the American Thoracic Society/European Respiratory Society</i>), trwającą <math>&lt; 3</math> lata, oraz z objawami UIP w biopsji chirurgicznej płuc;</li> <li>▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Śródmiąższowe zapalenie płuc z powodu innego niż IPF;</li> <li>▪ Obecność rozległego objawu plastrów miodu (ang. <i>honeycombing</i>) w wyjściowym skanie HRCT wykonanym 3 m-ce przed randomizacją;</li> <li>▪ Ciężkie choroby towarzyszące ograniczające oczekiwaną długość życia (<math>&lt; 1</math> rok);</li> <li>▪ Ciężkie choroby płuc: przewidywana FVC <math>&lt; 50\%</math> lub FVC <math>&lt; 1,2</math> litra;</li> <li>▪ Oszacowana pojemność dyfuzyjna dla tlenu węgla z korektą dla hemoglobiny (DL<sub>co</sub>) <math>&lt; 30\%</math>;</li> <li>▪ Oszacowana objętość zalegająca <math>\geq 120\%</math>;</li> <li>▪ Obturacyjna choroba płuc: FEV<sub>1</sub>/FVC <math>&lt; 0,70</math>;</li> <li>▪ Udokumentowana trwała poprawa stanu zdrowia pacjentów z IPF do 12 miesięcy przed randomizacją z lub bez specyficznego leczenia IPF;</li> <li>▪ Niedawno przebyte zapalenie płuc lub zakażenie górnych dróg oddechowych (do 4 tygodni przed randomizacją);</li> <li>▪ Ostre lub przewlekłe zaburzenie (inne niż duszność) ograniczające zdolność do przestrzegania wymogów badania (np. testy funkcjonowania płuc);</li> <li>▪ Przewlekła niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA lub znana frakcja wyrzutowa lewej komory serca <math>&lt; 25\%</math>;</li> <li>▪ Zaburzenia wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego np. klasa B lub C wg Childa-Pugh'a;</li> <li>▪ Oszacowany klirens kreatyniny <math>&lt; 30</math> ml/min;</li> <li>▪ AST lub ALA <math>&gt; 1,5</math> raza powyżej górnej granicy normy;</li> <li>▪ Poziom hemoglobiny <math>&lt; 75\%</math> dolnej granicy normy;</li> <li>▪ Skurczowe ciśnienie krwi <math>&lt; 100</math> mmHg;</li> <li>▪ Ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>▪ Uzależnienie od narkotyków lub alkoholu;</li> <li>▪ Przewlekła terapia z zastosowaniem leków (w okresie 4 tyg randomizacji): doustnych kortykosteroidów (<math>&gt; 20</math> mg/d prednizolonu lub zamiennika), ERAs, immunosupresyjnych lub cytotoksycznych (cyklofosfamid i azatiopiryna), przeciwłóknieniowych (pirfenidon, D-penicylamina, kolchicina, antagoniści czynnika martwicy guza-<math>\alpha</math>, imatynib, interferony), N-acetylocysteiny (<math>&gt; 600</math> mg/d stosowanej przewlekle na IPF) lub doustnych antykoagulantów (przepisanych na IPF);</li> <li>▪ Leczenie systemowe z użyciem cyklosporyny A lub takrolimusu, ewerolimusu, sirolimusu (kalcyneuryna lub inhibitory mTOR) w okresie 4 tygodni przed randomizacją;</li> <li>▪ Leczenie z użyciem induktorów cytochromu P450 3A w okresie 4 tygodni przed randomizacją;</li> <li>▪ Znana nadwrażliwość na leki tej samej klasy jak analizowany lek lub jego substancja pomocnicza;</li> <li>▪ Zaplanowane leczenie lub leczenie innymi badanymi lekami w okresie 4 tygodni przed randomizacją.</li> </ul>

IPF – idiopatyczne zwłóknienie płuc; UIP – zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc; HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości; FVC – natężona pojemność życiowa; FEV<sub>1</sub> – natężona pojemność wydechowa w 1 sekundzie; NYHA – *New York Heart Association*; AST – aminotransferaza asparaginianowa; ALA – aminotransferaza alaninowa; ERAs – antagoniści receptora endoteliny; mTOR – *mammalian target of rapamycin*

Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli obejmowała 178 pacjentów włączonych do badania MUSIC.

**Tabela 32.**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr		MUSIC	
		MAC	PLC
Liczebność populacji, N		119	59
Wiek w latach; średnia (SD)		65,1 (7,85)	64,5 (6,32)
Płeć męska; n (%)		84 (70,6)	37 (62,7)
Charakterystyka choroby	Czas trwania objawów w dniach; mediana [zakres]	786 [151 – 4348]	771 [60 – 3180]
	Czas od diagnozy potwierdzonej biopsją chirurgiczną płuc w dniach; mediana [zakres]	213 [3 – 1870]	114 [2 – 1440]
	Palce palczkowate; n (%)	23 (19,3)	8 (13,6)
Palenie tytoniu; n (%)	Niepalący	47 (39,5)	22 (37,3)
	Aktualnie niepalący	67 (56,3)	37 (62,7)
	Palący	5 (4,2)	0 (0,0)
FVC w litrach, średnia (SD)		2,88 (0,83)	2,79 (0,78)
Przewidywane FVC w %, średnia (SD)		76,5 (15,6)	74,8 (14,6)
DL <sub>CO</sub> z korektą w mmol/kPa*min; średnia (SD)		4,55 (1,49)	4,35 (1,32)
Przewidywany DL <sub>CO</sub> z korektą w %; średnia (SD)		47,8 (13,4)*	45,6 (11,2)
Stosowanie doustnych kortykosteroidów; n(%)		28 (23,5)	15 (25,4)
Dzienna dawka ekwiwalentu prednizonu w mg; średnia (SD)		10,4 (3,42)	12,1 (5,17)
Stosowanie N-acetylocysteiny; n (%)		19 (16,0)	13 (22,0)
Dzienna dawka w mg; średnia (SD)		600 (0,0)	592 (27,7)
Utlenowanie krwi w mmHg; średnia (SD)	Tętnicze ciśnienie tlenu	77,9 (11,5)**	80,2 (15,0)
	Różnica ciśnienia tlenu pęcherzykowe-tętnicze	21,2 (10,8)^	19,6 (11,3)^

\*n=115; \*\*n=113; ^n=107; ^^n=55; IPF – idiopatyczne włóknienie płuc; FVC - natężona pojemność życiowa; DL<sub>CO</sub> - pojemność dyfuzyjna dla tlenu węgla z korektą dla hemoglobiny

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z próby klinicznej MUSIC zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono łącznie 178 pacjentów (powyżej 18 r.ż.) z udokumentowanym idiopatycznym włóknieniem płuc trwającym ponad 3 lata oraz objawami zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc

w chirurgicznej biopsji płuc. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (ponad 62%). Populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

### 7.7.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji – macytentanu (MAC) zastosowanej w badaniu *MUSIC*.

**Tabela 33.**  
**Charakterystyka interwencji**

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Czas trwania badania	Czas trwania leczenia; mediana [zakres]
<i>MUSIC</i>	MAC	Macytentan (MAC): 10 mg podawany rano raz na dobę	doustnie w postaci tabletek	12 miesięcy	14,5 m-cy [0,0 – 24,6]
	PLC	Placebo (PLC)	doustnie w postaci tabletek	12 miesięcy	15,0 m-cy [6,3 – 24,3]

W podwójnie zaślepionym badaniu *MUSIC* pacjenci byli monitorowani w czasie skryningu, randomizacji oraz co 4 miesiące trwania próby klinicznej, aż do jej zakończenia (do 12 miesięcy). Zarówno tabletki jak i opakowania obu doustnych interwencji (MAC i PLC) były identyczne i nie do rozróżnienia. Macytentan stosowano w dawce 10 mg i tak jak PLC podawany był rano raz dziennie. Zaślepienie było zapewnione podczas trwania próby klinicznej względem personelu medycznego, badaczy, pacjentów, jak i monitorujących i sponsorów badania. Pierwsza dawka leku była podana w ośrodku podczas randomizacji i po zakończeniu wszystkich niezbędnych badań.

Mediana ekspozycji na macytentan wyniosła 14,5 miesięcy (zakres od 0 do 24,6 miesięcy), natomiast mediana czasu stosowania placebo wyniosła 15 miesięcy (zakres od 6,3 do 24,3 miesięcy). Łącznie 91 pts (76,5%) w grupie macytentanu oraz 48 pts (81,4%) w grupie PLC stosowało terapię przez co najmniej 12 miesięcy (bądź dłużej).

W czasie 12 miesięcy leczenia ocenianą interwencją pacjenci mogli kontynuować terapię podstawową IPF (jeśli była taka), pod warunkiem przestrzegania tego samego dawkowania przez cały okres trwania eksperymentu.

Protokół badania zabraniał w okresie 4 tyg randomizacji przewlekłego stosowania: doustnych kortykosteroidów (>20 mg/d prednizolonu lub zamiennika), innych ERAs, leków immunosupresyjnych lub cytotoksycznych (cyklofosfamid i azatiopiryna), leków przeciwłóknieniowych (pirfenidon, D-penicylamina, kolchicina, antagoniści czynnika martwicy guza- $\alpha$ , imatynib, interferon- $\gamma$ ), N-acetylocysteiny (>600 mg/d stosowanej przewlekle na IPF) lub doustnych antykoagulantów (przepisanych na IPF). Nie dozwolone było również leczenie systemowe z użyciem cyklosporyny A lub takrolimusu, ewerolimusu, sirolimusu (kalcyneuryna lub inhibitory mTOR) w okresie 4 tygodni przed randomizacją.

### 7.7.3. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *MUSIC* analizowali bezpieczeństwo i tolerancję stosowania macytentanu podczas trwania eksperymentu z ostateczną oceną 28 dni po przerwaniu leczenia. Ocena bezpieczeństwa dla 12 miesięcznego okresu leczenia została przedstawiona dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów, których poddano randomizacji oraz którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę analizowanego leku (119 pts w grupie MAC i 59 pts w grupie PLC). Uwzględniono takie punkty końcowe jak: zgony, przerwania udziału w badaniu, przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), zdarzenia niepożądane (AEs), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz parametry laboratoryjne. Okres leczenia oraz obserwacji wyniósł 1 rok.

Autorzy badania analizowali zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów oraz ciężkie działania niepożądane występujące u >1 pacjenta stosującego macytentan.

#### 7.7.3.1. Zgony

W próbie klinicznej *MUSIC* analizowano częstość wystąpienia zgonów. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.  
Zgony

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<i>MUSIC</i>	MAC	119	9 (7,6)	1,13 (0,33;3,82)	-	wysoka
	PLC	59	4 (6,8)			

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną liczbę zgonów (<8% zgonów w każdej z grup). Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu ogółem wynosi 1,13 (95% CI: 0,33; 3,82). Uzyskana różnica jest nieistotna statystycznie.

Autorzy analizowanej próby klinicznej podają, iż najczęstszą przyczyną zgonu było pogorszenie IPF (MAC: 2pts (1,7%) vs PLC: 4 pts (6,8%)) oraz niewydolność oddechowa (MAC: 3 pts (2,5%) vs PLC: 1 pt (1,7%)).

#### 7.7.3.2. Przerwanie udziału w badaniu ogółem

W próbie klinicznej *MUSIC* analizowano dane dotyczące częstości występowania przedwczesnego przerwania udziału w badaniu pacjentów włączonych. Roczne badanie *MUSIC* ukończyło 84,9% pacjentów (101/119) w grupie MAC oraz 91,5% pacjentów (54/59) w grupie PLC.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla przerwania udziału w badaniu zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35.**  
**Przerwanie udziału w badaniu ogółem**

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
MUSIC	MAC	119	18 (15,13*)	1,92 (0,68;5,47)	-	wysoka
	PLC	59	5 (8,47*)			

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość przerwania udziału w badaniu ogółem była prawie dwa razy wyższa w grupie otrzymującej macytentan (15,1%) w porównaniu z grupą placebo (8,5%). Obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans wynosi 1,92 (95% CI: 0,68; 5,47) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Autorzy pracy *Raugh 2013* podali, iż najczęstszym powodem przedwczesnego zakończenia badania był zgon pacjenta (8 pts vs 4 pts) oraz wycofanie zgody na badanie (8 pts vs 1 pt).

#### 7.7.3.3. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Autorzy próby *MUSIC* analizowali również liczby i odsetki pacjentów, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36.**  
**Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych**

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
MUSIC	MAC	119	15 (12,6)	1,07 (0,41;2,79)	-	wysoka
	PLC	59	7 (11,9)			

Dane powyżej wskazują, że podobne odsetki pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych podczas 12 miesięcy trwania badania. Obliczony iloraz szans wystąpienia analizowanego punktu końcowego wynosi 1,07 (95% CI: 0,41; 2,79) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 7.7.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W badaniu *MUSIC* analizowano również częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) ogółem oraz częstość poszczególnych SAEs występujących u >1 pacjenta w grupie MAC w okresie trwania leczenia do 28 dni po przerwaniu leczenia.

Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 37.**  
**Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAEs)**

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>MUSIC</b>	<b>MAC</b>	119	37 (31,1)	0,88 (0,45;1,71)	-	wysoka
	<b>PLC</b>	59	20 (33,9)			

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie do 28 dni po przerwaniu leczenia była nieistotnie wyższa po stronie komparatora. Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosi 0,88 (95% CI: 0,45; 1,71) i nie jest znamieny statystycznie.

Dodatkowo, w badaniu *MUSIC* analizowano dane dotyczące poszczególnych SAEs występujących w badaniu u >1 pacjenta w grupie MAC. Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 38.**  
**Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 1 chorego**

SAE	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Pogorszenie się IPF</b>	<b>MAC</b>	119	10 (8,4)	0,81 (0,28;2,35)	-	wysoka
	<b>PLC</b>	59	6 (10,2)			
<b>Zapalenie płuc</b>	<b>MAC</b>	119	6 (5,0)	1,51 (0,30;7,74)	-	wysoka
	<b>PLC</b>	59	2 (3,4)			
<b>Niewydolność oddechowa</b>	<b>MAC</b>	119	4 (3,4)	0,99 (0,18;5,57)	-	wysoka
	<b>PLC</b>	59	2 (3,4)			
<b>Niedotlenienie</b>	<b>MAC</b>	119	3 (2,5)	0,74 (0,12;4,54)	-	wysoka
	<b>PLC</b>	59	2 (3,4)			
<b>Ostra niewydolność oddechowa</b>	<b>MAC</b>	119	2 (1,7)	0,99 (0,09;10,72)	-	wysoka
	<b>PLC</b>	59	1 (1,7)			
<b>Trombocytopenia</b>	<b>MAC</b>	119	2 (1,7)	4,50 (0,23;86,21)*	-	wysoka
	<b>PLC</b>	59	0 (0,0)			

\*Obliczono metodą Peto

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach terapeutycznych. Obliczone ilorazy szans wystąpienia wszystkich powyższych SAEs nie wykazały znamienności statystycznej.

#### 7.7.3.5. Zdarzenia niepożądane (AEs)

Autorzy badania *MUSIC* przedstawili szczegółowe dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem oraz częstość poszczególnych AEs występujących u  $\geq 10\%$  pacjentów stosujących MAC w okresie trwania leczenia do 28 dni po przerwaniu leczenia.



Szczegółowe dane dotyczące wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 39.**  
**Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)**

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>MUSIC</b>	<b>MAC</b>	119	116 (97,5)	0,67 (0,07;6,55)	-	wysoka
	<b>PLC</b>	59	58 (98,3)			

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie do 28 dni po przerwaniu leczenia była podobna w obu grupach terapeutycznych. Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 0,67 (95% CI: 0,07; 6,55) i nie jest znamiennej statystycznie.

Dodatkowo, w badaniu *MUSIC* analizowano dane dotyczące poszczególnych AEs występujących w badaniu u  $\geq 10\%$  pacjentów w grupie MAC. Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 40.**  
**Poszczególne zdarzenia niepożądane**

AE	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Pogorszenie się IPF</b>	<b>MAC</b>	119	25 (21,0)	0,78 (0,37;1,62)	-	wysoka
	<b>PLC</b>	59	15 (25,4)			
<b>Duszność</b>	<b>MAC</b>	119	24 (20,2)	1,40 (0,61;3,25)	-	wysoka
	<b>PLC</b>	59	9 (15,3)			
<b>Kaszel</b>	<b>MAC</b>	119	22 (18,5)	<b>0,38</b> <b>(0,19;0,77)</b>	<b>6</b> <b>(4; 22)</b>	wysoka
	<b>PLC</b>	59	22 (35,6)			
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	<b>MAC</b>	119	20 (16,8)	0,79 (0,36;1,75)	-	wysoka
	<b>PLC</b>	59	12 (20,3)			
<b>Zapalenie oskrzeli</b>	<b>MAC</b>	119	16 (13,4)	0,86 (0,36;2,09)	-	wysoka
	<b>PLC</b>	59	9 (15,3)			
<b>Obrzęki obwodowe</b>	<b>MAC</b>	119	14 (11,8)	1,83 (0,58;5,84)	-	wysoka
	<b>PLC</b>	59	4 (6,8)			
<b>Anemia</b>	<b>MAC</b>	119	13 (10,9)	14,57 (0,85;249,42)*	-	wysoka
	<b>PLC</b>	59	0 (0,0)			

\*Obliczono metodą Peto

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu *MUSIC* (terapia MAC i PLC obejmująca okres do 2 lat) zaliczono: pogorszenie się IPF (21% vs 25,4%), duszność

(20,2% vs 15,3%) oraz kaszel (18,5% vs 35,6%).

Jedynie w przypadku kaszlu odnotowano istotnie mniejszą częstość występowania tego AEs w grupie analizowanej interwencji w porównaniu do grupy komparatora (18,5% vs 35,6%). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach terapeutycznych w przypadku wszystkich pozostałych AEs. Obliczone ilorazy szans wystąpienia wszystkich powyższych AEs nie wykazały znamienności statystycznej poza OR dla wystąpienia kaszlu (0,38 (95% CI: 0,19; 0,77)), który wykazał istotność statystyczną na korzyść grupy stosującej macytentan. Obliczony parametr NNT wynosi 6 (95%CI:4; 22) co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów macytentanem zamiast placebo przez okres 12 miesięcy pozwoli uniknąć jednego dodatkowego przypadku kaszlu.

#### **7.7.3.6. Parametry laboratoryjne**

Autorzy omawianego badania *MUSIC* analizowali również poziomy aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginianowej przekraczające trzykrotnie górną granicę normy, które w analizowanym okresie obserwacji wystąpiły u 3,4% pacjentów w grupie MAC oraz u 5,1% pacjentów z grupy PLC.

## 8. WNIOSKI

Ze względu na brak badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia MAC<sub>10mg</sub> + SIL *versus* ILO + SIL w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym jak również brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z wybranym komparatorem w analizie głównej zaprezentowano wyniki jedynej pracy oceniającej efekty leczenia skojarzonego MAC<sub>10 mg</sub> + SIL *versus* PLC + SIL w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego: *SERAPHIN*.

Badanie *SERAPHIN* jest jedynym dotychczas opublikowanym pragmatycznym badaniem klinicznym przeprowadzonym w konwencji *event driven*, na dużej liczebnie próbie którego celem jest ocena rzeczywistego wpływu leczenia na istotne klinicznie punkty końcowe (śmiertelność, chorobowość). Biorąc pod uwagę wszystkie cechy badania (duża liczebność próby, długi okres obserwacji/leczenia jak również ocena efektów leczenia w oparciu o istotne klinicznie punkty końcowe) badanie to wytycza nowe standardy projektowania prób klinicznych dotyczących TNP.

Wyniki badania *SERAPHIN* wskazują, iż leczenie macytentanem w dawce 10 mg dziennie zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej (MAC<sub>10 mg</sub> + SIL) związane jest z istotną redukcją ryzyka wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z przebiegiem choroby (zdefiniowanego jako: pogorszenie choroby, zgon, konieczność rozpoczęcia leczenia prostanoidami (podawanym dożylnie lub śródskórnym), przeszczepienie płuc lub wykonania zabiegu septostomii przedsionkowej).

Leczeniu macytentanem towarzyszą również poprawa stanu chorego mierzona jako zmiana klasy czynnościowej FC-WHO, poprawa wydolności wysiłkowej oraz parametrów hemodynamicznych. Terapia z udziałem macytentanu prowadzi do istotnej poprawy jakości życia wśród pacjentów leczonych.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała, iż leczenie macytentanem jest dobrze tolerowane przez chorych. Podanie macytentanu może zwiększać ryzyko wystąpienia stanów zapalnych układu oddechowego (zapalenia oskrzeli, zapalenia nosogardzieli), bólu głowy oraz anemii, jednakże działania te występują stosunkowo rzadko. Ponadto, w przeciwieństwie do innych leków z tej klasy (bosentan, ambrisentan) podanie macytentanu nie powoduje zwiększenia ryzyka hepatotoksyczności jak również działań niepożądanych związanych z zatrzymaniem płynów w organizmie (np. obrzęków).

Podsumowując, macytentan podawany w skojarzeniu z sildenafiliem jest jedyną opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu/pogorszenia się choroby, ponadto charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do innych leków z grupy antagonistów receptora endotelinowego (ERA).

## 9. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego [3].

W trakcie prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- ✓ Brak badań typu *head to head* porównujących efekty leczenia MAC + SIL vs ILO + SIL; jedynym zidentyfikowanym badaniem po stronie technologii ocenianej jest badanie *SERAPHIN* w którym porównywano efekty leczenia MAC ± SIL vs PLC ± SIL;
- ✓ Brak badań typu *head to head* porównujących efekty leczenia ILO + SIL vs PLC +SIL w analizowanej populacji;
- ✓ Brak innych badań typu RCT spełniających kryteria włączenia odnośnie populacji i interwencji po stronie komparatora, a co za tym idzie brak możliwości przeprowadzenia zestawienia danych (ang. *naive indirect comparision*);

Ograniczenia niniejszej analizy skupiają się na braku wiarygodnych badań klinicznych oceniających efekty leczenia po stronie komparatora. Biorąc pod uwagę wymogi formalno-prawne stawiane w Minimalnych Wymaganiach [2], gdzie zapisano, iż konieczne jest przeprowadzenie porównania z jedną z finansowanych w Polsce alternatywnych opcji terapeutycznych stosowanych w omawianym wskazaniu (populacji), a w przypadku braku takiej opcji z naturalnym przebiegiem leczenia, autorzy w drodze przeglądu systematycznego dla wnioskowanej populacji podjęli próbę identyfikacji doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia a następnie porównania efektów zdrowotnych otrzymanych w wyniku leczenia skojarzonego macytentan-sildenafil z efektami otrzymanymi w ramach leczenia skojarzonego sildenafil/iloprost. Jednakże nie udało się wyeliminować czynników niezależnych tj. braku wiarygodnych danych literaturowych prezentujących efekty leczenia wybranym na potrzeby analizy komparatorem (tj. jedynym finansowanym ze środków publicznych w Polsce w ramach PL leczeniem skojarzonym: ILO + SIL) dla wnioskowanej populacji.

Odnalezione prace po stronie komparatora cechuje bardzo niska wiarygodność metodologiczna (badania kohortowe). Dodatkowo brak jest zbieżności w badaniach po stronie interwencji ocenianej a komparatora zarówno w zakresie populacji, interwencji a także ocenianych w badaniach efektach zdrowotnych. Dostępne badania dla komparatora uwzględniają populację szerszą (tj. nadciśnienie płucne), ponadto brak jest zbieżności w zakresie dawkowania komparatora zarówno z zapisami programu lekowego jak również z dawkowaniem sildenafilu w badaniu *SERAPHIN*. Badania te różnią się również w zakresie rodzaju ocenianych punktów końcowych, próba kliniczna *SERAPHIN* jest jedynym opublikowanym badaniem pragmatycznym typu *event-driven* oceniającym rzeczywisty wpływ leczenia na istotne klinicznie punkty końcowe w tętniczym nadciśnieniu płucnym takie jak: śmiertelność związana z chorobą, pogorszenie choroby, hospitalizacje związane z TNP, podczas gdy prace po stronie komparatora skupiają się na ocenie parametrów hemodynamicznych oraz wydolności wysiłkowej chorych.

Ograniczenia samego badania *SERAPHIN* w kontekście wnioskowanej w ramach PL populacji kwalifikującej się do leczenia MAC + SIL:

- ✓ Do badania *SERAPHIN* włączono zarówno pacjentów uprzednio nieleczonych jak również przyjmujących przez okres co najmniej 3 miesięcy stałe dawki następujących grup leków: inhibitorów PDE-5, CCB oraz PRO podawanymi w formie inhalacji. Zgodnie z danymi przedstawionymi w charakterystyce populacji włączonej do badania [7], pacjenci leczeni wyłącznie macytentanem stanowili 40% populacji, podczas gdy 60% chorych obok leczenia macytentanem otrzymywało również leki przewidziane w protokole badania. Łącznie 91% chorych przyjmujących leczenie podstawowe otrzymywało sildenafil. Kolejne 6,5% przyjmowało inne leki należące do klasy PDE-5 (tj: tadalafil oraz wardenafil). W opinii autorów nie stanowi to ograniczenia gdyż zarówno sildenafil jak również tadalafil i wardenafil należą do grupy PDE-5 tzn. że cechują się takim samym mechanizmem działania i w świetle wytycznych oraz zapisu PL [2] ich skuteczność jest porównywalna a zatem mogą być stosowane wymiennie. Pozostały ułamek chorych leczonych w ramach terapii skojarzonej otrzymywał beraprost lub iloprost, jednakże udział procentowy chorych przyjmujących prostacykliny jest tak nieznaczny, iż można przyjąć, iż nie wpływa on na otrzymane efekty leczenia.
- ✓ Omawiając grupę chorych włączoną do badania *SERAPHIN* w świetle populacji kwalifikującej się do leczenia macytentanem warto podkreślić, iż zawiera ona populację opisaną w programie lekowym. Do badania *SERAPHIN* włączono pacjentów będących w II-IV klasie FC-WHO, z czego 45% stanowili chorzy będących w III klasie FC-WHO. Jednakże w ramach analizy w podgrupach autorzy pracy ocenili efekty leczenia dla populacji pacjentów z FC-WHO III/IV (z czego procentowy udział chorych z IV FC-WHO stanowił w przybliżeniu 2%). Wyniki analizy w podgrupie pacjentów w klasie III/IV FC-WHO są spójne zarówno z wynikami pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone jak również z wynikami dla populacji ogółem.
- ✓ W badaniu *SERAPHIN* nie podano danych dotyczących średniej dawki SIL jednakże biorąc pod uwagę charakter badania należy uznać, iż dawkowanie SIL było zgodne z tym wskazanym w CHPL, tj. pacjenci przyjmowali dziennie łącznie 60 mg sildenafilu (20 mg x 3). Dodatkowo w badaniu nie przedstawiono/monitorowano zmian w zakresie dawkowania leczenia podstawowego wśród pacjentów w czasie trwania badania [33]
- ✓ Biorąc pod uwagę PICO dla niniejszej analizy w ramach prezentacji wyników przedstawiono jedynie wyniki dla populacji przyjmujących leczenie skojarzone.
- ✓ Wyniki dla bezpieczeństwa terapii przedstawiono dla populacji randomizowanej, co zostało podyktowane brakiem danych dotyczących bezpieczeństwa dla populacji chorych przyjmujących leczenie skojarzone.

Podsumowując, należy w tym miejscu podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych związane jest z istotnymi ograniczeniami, do których należy

niewątpliwie trudność związana z porównaniem efektów dwóch różnych technologii, głównie ze względu na uproszczone procedury rejestracji leków sierocych. Często brak badań porównawczych, brak badań porównawczych o wysokiej wiarygodności, ograniczona ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikająca z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach to tylko nieliczne aspekty wpływające na proces oceny technologii medycznych.

Jednocześnie podkreślić należy, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych nie należy kierować się wyłącznie tradycyjnie stosowanymi kryteriami (efektywność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach – *evidence based data*, dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów) [4]. Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia, stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nier refundowanych [8].

Biorąc pod uwagę częsty brak alternatywnego sposobu leczenia, decyzja dotycząca refundacji leku sierociego powinna przede wszystkim zależeć od stopnia ciężkości choroby, obecności zagrożenia życia oraz korzyści zdrowotnych wynikających ze stosowania takiej terapii [1].

## 10. DYSKUSJA

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dn. 27-29 sierpnia 2014 r.) dla produktu leczniczego Opsumit® nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co mogłyby umożliwić identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Zamawiającym analizę.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (zgodnie z wytycznymi AOTM [1]. Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby nie odnaleziono prac spełniających kryteria włączenia postawione w metodyce niniejsze analizy. Zidentyfikowano jedyną próbę kliniczną - *SERAPHIN* poświęconą ocenie efektów leczenia macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w porównaniu z placebo i sildenafilem w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym będącym wyjściowo w II-IV klasie czynnościowej. W obliczu braku badań *head to head* pozwalających na porównanie efektów leczenia interwencji wnioskowanej oraz komparatora podjęto próbę pośredniego porównania efektów leczniczych porównywanych technologii. Przeprowadzono zatem oddzielnie wyszukiwanie dla komparatora (ILO +SIL), w wyniku którego nie odnaleziono badań typu RCT spełniających kryteria włączenia dla komparatora. Jedyna zidentyfikowana w ramach przeglądu systematycznego randomizowana próba kliniczna *Ghofrani 2002* [42] dotyczyła szerszej populacji pacjentów tj. chorych z nadciśnieniem płucnym, którym podawano ILO +SIL vs SIL jednakże przyjęte w badaniu dawkowanie dla obu składowych leczenia ILO + SIL znacząco odbiegało od tego zawartego w zapisach programu lekowego. Ponadto, badanie to nakierowane było na krótkoterminową ocenę efektów leczenia dlatego też zarówno okres leczenia/obserwacji jak również analizowane punkty końcowe istotnie różniły się do tych ocenianych w badaniu *SERAPHIN*.

W obliczu braku komplementarnych danych po stronie komparatora odstąpiono od próby porównania pośredniego omawianych technologii i zdecydowano się zaprezentować wyniki jedynego badania dla macytentanu tj. badania *SERAPHIN*, które jest pierwszym opublikowanym w literaturze naukowej badaniem oceniającym wpływ leczenia na istotne klinicznie punkty końcowe w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego tj. śmiertelność i chorobowość.

## 10.1. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTM rozważono jako potencjalne komparatory leki stosowane w aktualnej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu, wśród których – zgodnie z wymogami ustawowymi i minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy HTA zgodnie z właściwym rozporządzeniem Ministra Zdrowia – w pierwszym rzędzie poszukiwano leków stosowanych i finansowanych w Polsce ze środków publicznych, spośród których wskazano również leki najczęściej stosowane.

Mając na uwadze standardy i wytyczne (polskie i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanych wskazaniach, jak również obecny kształt programu lekowego w ramach którego realizowane jest leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce jako komparator do analiz HTA dla ocenianej interwencji wybrano:

- jedyne stosowane/finansowane w II rzucie leczenia TNP leczenie skojarzone w Polsce tj. **iloprost + sildenafil**

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii jako komparatory zestawiono poniżej.

**Tabela 41.**  
**Wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z uzasadnieniem**

Wskazanie	Uzasadnienie
<b>ILO + SIL</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• leczenie skojarzone (np. ERA + PRO) jest jedyną rekomendowaną przez wytyczne NICE 2013 terapią w leczeniu II rzutu TNP [3];</li><li>• w Polsce jedyną refundowaną we wnioskowanym wskazaniu zgodnie z zapisami PL jest terapia skojarzona ILO-SIL; [2]</li></ul>

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane procedury, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, leki stosowane w Polsce). Należy również podkreślić, iż wybrany komparator może zostać zastąpiony przez nową interwencję tj. macytentan w skojarzeniu z sildenafilem.

## 10.2. Subpopulacje

Populację włączoną do badania *SERAPHIN* stanowili zarówno chorzy uprzednio nieleczeni oraz ci przyjmujący stałe dawki leków przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania. Biorąc pod uwagę zaproponowany kształt PL (populację docelową stanowią pacjenci kwalifikujący się do leczenia II rzutu w ramach terapii skojarzonej MAC + SIL oraz będący w III klasie FC-WHO) wnioskowana populacja stanowi podgrupę chorych z badania *SERAPHIN*.



Jednakże, autorzy badania *SERAPHIN* przeprowadzili oddzielną analizę wyników uwzględniając w w grupy osobno. Obok wyników dla subpopulacji chorych przyjmujących leczenia skojarzone, które zostały zaprezentowane w analizie głównej w aneksie przedstawiono również wyniki dla populacji ogółem jak również dla podgrupy chorych będących w III/IV klasie FC-WHO.

W tym miejscu należy podkreślić, iż zarówno wyniki dla subpopulacji pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone tj. MAC + SIL vs PLC + SIL jak również dla populacji pacjentów będących w III/IV klasie są zbieżne z wynikami otrzymanymi dla populacji ogółem.

### 10.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację pacjentów stosujących lek w rutynowej praktyce klinicznej. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, leczenie macytentanem w skojarzeniu z sildenafiliem będzie finansowane w ramach Programu Lekowego. Dobór pacjentów stosowany w przypadku leczenia w ramach Programu Lekowego jest ściśle kontrolowany poprzez określone kryteria włączenia/wykluczenia. Dlatego też w tym przypadku praktyka kliniczna będzie dotyczyła ściśle określonej grupy pacjentów. Biorąc pod uwagę, iż kryteria włączenia / wykluczenia pacjentów do Programu Lekowego w znacznym stopniu odpowiadają kryteriom włączenia/wykluczenia opisanym w badaniach klinicznych dla tej interwencji można przyjąć, iż w przypadku wprowadzenia leczenia MAC + SIL efekty zdrowotne uzyskane w rzeczywistej praktyce klinicznej będą zbliżone do tych obserwowanych w warunkach kontrolowanych.

Leczenie skojarzone MAC +SIL finansowane będzie w ramach programu lekowego, gdzie dawkowanie poszczególnych interwencji jest zgodne z tym dla którego przeprowadzono analizę skuteczności. Nie zachodzi więc ryzyko, terapia będzie nieskuteczna, ze względu na zastosowanie dawkowania innego niż przebadane tak jak ma to miejsce w przypadku badań dla komparatora (ILO + SIL), dla którego brak jest dowodów naukowych wskazujących na skuteczność terapii przy przyjętym w ramach programu lekowego dawkowaniu.

Okres obserwacji w próbie klinicznej *SERAPHIN* uznano za wystarczający aby wykazać iż leczenie MAC + SIL związane jest z istotną redukcją śmiertelności lub pogorszenia choroby, jak również zgodne z zaleceniami EMA [1].

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *SERAPHIN* był złożony punkt końcowy dotyczący wystąpienia pogorszenia lub zgonu związanego z przebiegiem choroby, co jest zgodne

z zaleceniami dotyczącymi projektowania badań w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [3]. Należy podkreślić, iż wystąpienie zdefiniowanych w ramach I-rzędowego punktu końcowego zdarzeń zostało potwierdzone przez niezależny komitet monitorujący, zaślepiony co do przynależności chorych do grup terapeutycznych. Dodatkowo rodzaj zdarzeń stanowiący składową ocenianego punktu końcowego stanowiły klinicznie istotne punkty końcowe (ich wystąpienie odzwierciedla rzeczywisty postęp choroby).

Drugorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu była zmiana klasy czynnościowej wg FC-WHO, dystans pokonany w ramach 6 minutowego marszu, śmiertelność ogółem, częstotliwość hospitalizacji z powodu TNP oraz parametry hemodynamiczne a także bezpieczeństwo leczenia. Wybór punktów końcowych ocenianych w badaniu jest zgodny z wytycznymi Nice 2013 [3] oraz wytycznymi dotyczącymi projektowania badań klinicznych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [1, 5]

Podsumowując, populacja pacjentów włączonych do analizy zawiera się w populacji rejestracyjnej oraz z wnioskami o refundację, dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania MAC + SIL był zgodny z założeniami analizy. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

#### **10.4. Wiarygodność wewnętrzna**

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (klasyfikacja wg wytycznych AOTM) badanie *SERAPHIN* zostało zakwalifikowane jako badanie o podtypie II A, co oznacza, że stanowiło poprawnie zaprojektowaną kontrolowaną próbę kliniczną z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Badanie *SERAPHIN* jest badaniem typu RCT z grupami równoległymi, przeprowadzonym w warunkach próby podwójnie zaślepionej (*double blind*).

Publikacji włączonej do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Badanie otrzymało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5/5). Mając powyższe na uwadze należy wnioskować, iż badanie cechuje wysoka wiarygodność.

Skala utraty pacjentów z badania była niewielka (ogółem niecałe 20% osób poddanych randomizacji) i zbliżona w obu grupach. Przyczyny przerwania udziału w badaniu zostały dokładnie opisane.

Utajnienie procesu randomizacji (ang. *allocation concealment*) zostało najprawdopodobniej zachowane. W procedurze randomizacji wykorzystano system odpowiedzi głosowych (*Interactive Response Technology*), zapewniający utajenie randomizacji.

Badanie *SERAPHIN* zaprojektowano w metodyce *event driven* tj. o przebiegu zależnym od zdarzeń. Analizę wyników dotyczącą skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (pacjenci poddani randomizacji) podczas gdy analizę bezpieczeństwa w oparciu o dane pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest wysoka.

### **10.5. Dyskusja z przeglądami**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

## 11. ZAŁĄCZNIKI

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 11.2. Wyniki wyszukiwania

Tabela 43.  
Wynik wyszukiwania; macytentan (PubMed, Cochrane Library, Embase CRD, ClinicalTrials.gov)

Lp.	Baza	Wyniki wyszukiwania
1.	Medline (baza PubMed)	70
2.	Cochrane Library	22

Lp.	Baza	Wyniki wyszukiwania
3.	Embase (embase.com)	232
4.	CRD	1
5.	ClinicalTrials.gov.	21
<b>SUMA</b>		<b>346</b>

**Tabela 44.**  
Wynik wyszukiwania; iloprost+sildenafil (PubMed, Cochrane Library, Embase CRD, ClinicalTrials.gov)

Lp.	Baza	Wyniki wyszukiwania
1.	Medline (baza PubMed)	148
2.	Cochrane Library	22
3.	Embase (embase.com)	1508
4.	CRD	7
5.	ClinicalTrials.gov.	12
<b>SUMA</b>		<b>1697</b>

### 11.3. Opis kwerend

#### 11.3.1. Strategie wyszukiwania dla macytentanu

**Tabela 45.**  
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – Medline (baza PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search "N-(5-(4-bromophenyl)-6-(2-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-N'-propylaminosulfonamide" [Supplementary Concept]	28
2.	Search macytentan	66
3.	Search opsumit	33
4.	Search D10135	4
5.	Search "N-[5-(4-Bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'propylsulfamide"	1
6.	Search "n-[5-(4-bromophenyl)-6-[2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)-oxy]-ethoxy]-pyrimidin-4-yl]-n'-propylsulfuric diamide"	1
7.	Search "n-[5-(4-bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)-oxy]-ethoxy]-4-pyrimidinyl]-n'-propylsulfuric diamide"	1
8.	Search "ACT 064992"	6
9.	Search ACT064992	28
10.	Search ACT-064992	29

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
11.	Search Actelion-1	29
12.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11)	70

Data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2014 r.

**Tabela 46.**  
**Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane Library**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	macitentan:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
2.	macitentan [MeSH]	22
3.	opsumit:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
4.	D10135:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5.	"N-[5-(4-Bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'propylsulfamide":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
6.	"ACT 064992":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
7.	ACT064992:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
8.	ACT-064992:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
9.	Actelion-1:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
10.	"n-[5-(4-bromophenyl)-6-[2-[(5 bromopyrimidin-2-yl)-oxy]-ethoxy]-pyrimidin-4-yl]-n'-propylsulfuric diamide":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
11.	"n-[5-(4-bromophenyl)-6-[2-(5-bromo-2-pyrimidinyl)-oxy]-ethoxy]-4-pyrimidinyl]-n'-propylsulfuric diamide":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
12.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14)	22

Data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2014 r.

**Tabela 47.**  
**Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych - baza Embase (embase.com)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'macitentan'/exp	224
2.	'macitentan'	231
3.	'opsumit'	20
4.	'D10135'	3
5.	'N-[5-(4-Bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N propylsulfamide'	1
6.	'ACT 064992'	225
7.	'ACT064992'	1
8.	'ACT-064992'	20
9.	'Actelion-1'	4
10.	'n-[5-(4-bromophenyl)-6-[2-[(5 bromopyrimidin-2-yl)-oxy]-ethoxy]-pyrimidin-4-yl]-n'-propylsulfuric diamide'	0
11.	'n-[5-(4-bromophenyl)-6-[2-(5-bromo-2-pyrimidinyl)-oxy]-ethoxy]-4-pyrimidinyl]-n'-propylsulfuric diamide'	0
12.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11)	234
13.	#12 AND [embase]/llm	<b>232</b>

Data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2014 r.

**Tabela 48.**  
**Strategia wyszukiwania badań wtórnych: baza CRD**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(macytentan)	1
2.	(opsumit)	0
3.	(D10135)	0
4.	("N-[5-(4-Bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyloxy)ethoxy]-4-pyrimidinyloxy]-N-propylsulfamide")	-
5.	("n-[5-(4-bromophenyl)-6-[2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)-oxy]-ethoxy]-pyrimidin-4-yl]-n'-propylsulfuric diamide")	-
6.	("n-[5-(4-bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyloxy)-ethoxy]-4-pyrimidinyloxy]-n'-propylsulfuric diamide")	-
7.	("ACT 064992")	0
8.	(ACT064992)	0
9.	(ACT-064992)	0
10.	(Actelion-1)	0
11.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10)	1

Data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2014 r.

**Tabela 49**  
**Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: www.clinicaltrials.gov**

Nazwa serwisu internetowego	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wyniki
<b>www.clinicaltrials.gov</b>	<i>macytentan OR opsumit OR ACT064992 OR actelion-1</i>	21

Data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2014 r.

**Tabela 50.**  
**Strategia wyszukiwania badań wtórnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: EMA, FDA, URPL**

Nazwa	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wyniki
<b>EMA (ang. European Medicines Agency)</b>	(macytentan OR opsumit OR ACT064992 OR actelion-1)	343
<b>FDA (ang. Food and Drug Administration)</b>	(macytentan OR opsumit OR ACT064992 OR actelion-1)	31
<b>URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych)</b>	(macytentan OR opsumit OR ACT064992 OR actelion-1)	0

Data ostatniego wyszukiwania: 28.08.2014 r.

### 11.3.2. Strategie wyszukiwania dla iloprost+sildenafil

**Tabela 51.**  
**Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – Medline (baza PubMed)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search "Iloprost"[Mesh]	1807
2.	Search Iloprost	2490



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
3.	Search ventavis	2491
4.	Search "(5E)-5-[(3aS,4R,5R,6aS)-Hexahydro-5-hydroxy-4-[(1E,3S)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-yn-1-yl]-2(1H)-pentalenyliidene]pentanoic Acid"	0
5.	Search "(1S,2R,3R,5S)-7-[(E)-4-Carboxybutyliidene]-2-[(3S,1E)-3-hydroxy-4-methyl-6-octyn-1-enyl]-bicyclo[3.3.0]octanę"	0
6.	Search cilprost	2491
7.	Search endoprost	1
8.	Search ilomedin	22
9.	Search "ZK 36374"	41
10.	Search ZK36374	2490
11.	Search ZK-36374	2495
12.	Search "Iloprost phenacyl ester"	1
13.	Search Iloprost-PE	1
14.	Search 122405-30-5	1
15.	Search "Pentanoic acid, 5-(hexahydro-5-hydroxy-4-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl)-2(1H)-pentalenyliidene)-, 2-oxo-2-phenylethyl ester"	0
16.	Search "phenacyl (5Z)-5-[5-hydroxy-4-[(E)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-ynyl]-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-pentalen-2-ylidene]pentanoate"	0
17.	Search "CoTherix Brand of Iloprost"	2490
18.	Search "5-(7-hydroxy-6-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-yn-1-yl)-bicyclo-(3.3.0)-octan-3-ylidene)-pentanoic acid"	0
19.	Search "hexahydro-5-hydroxy-4-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl)-delta2-(1h), delta-pentalenevaleric acid"	0
20.	Search ilomedine	10
21.	Search "sh 401"	42
22.	Search sh401	3
23.	Search "shl 401 a"	1
24.	Search "shl 401a"	0
25.	Search shl401a	0
26.	Search "zk 36375"	1
27.	Search zk36375	0
28.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19) OR (#20) OR (#21) OR (#22) OR (#23) OR (#24) OR (#25) OR (#26) OR (#27)	2556

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
29.	Search "sildenafil" [Supplementary Concept]	4170
30.	Search sildenafil	5675
31.	Search viagra	5804
32.	Search revatio	5677
33.	Search "uk 92480"	0
34.	Search "uk 92480 10"	0
35.	Search uk92480	1
36.	Search "uk92480 10"	5675
37.	Search vigain	0
38.	Search vizarsin	0
39.	Search zwagra	0
40.	Search aphrodil	0
41.	Search edegra	0
42.	Search ejertol	0
43.	Search erectol	0
44.	Search Erilin	0
45.	Search eroxim	0
46.	Search patrex	1
47.	Search penegra	1
48.	Search rigix	3
49.	Search ripol	4
50.	Search sildefil	0
51.	Search "supra (drug)"	1880
52.	Search "5-(2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)-phenyl)-6, 7-dihydro-1-methyl-3-propyl-1h-pyrazolo-(4, 3-d)pyrimidin-7-one"	0
53.	Search "desmethyl sildenafil"	16
54.	Search desmethyilsildenafil	5675
55.	Search homosildenafil	5676
56.	Search hydroxyhomosildenafil	5676

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
57.	Search "Pfizer brand 1 of sildenafil citrate"	5675
58.	Search "Abbott brand of sildenafil citrate"	5675
59.	Search "sildenafil citrate"	911
60.	Search "1-((3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate"	5675
61.	Search "sildenafil lactate"	2
62.	Search "sildenafil nitrate"	8
63.	Search "UK 92480-10"	5675
64.	Search "UK-92,480-10"	5675
65.	Search acetildenafil	5675
66.	Search NCX-911	5675
67.	Search "Pfizer brand 2 of sildenafil citrate"	5675
68.	(#29) OR (#30) OR (#31) OR (#32) OR (#33) OR (#34) OR (#35) OR (#36) OR (#37) OR (#38) OR (#39) OR (#40) OR (#41) OR (#42) OR (#43) OR (#44) OR (#45) OR (#46) OR (#47) OR (#48) OR (#49) OR (#50) OR (#51) OR (#52) OR (#53) OR (#54) OR (#55) OR (#56) OR (#57) OR (#58) OR (#59) OR (#60) OR (#61) OR (#62) OR (#63) OR (#64) OR (#65) OR (#66) OR (#67)	7686
69.	(#28) AND (#68)	148
70.	Search "iloprost plus sildenafil"	8
71.	Search iloprost+sildenafil	0
72.	(#69) OR (#70) OR (#71)	<b>148</b>

Data ostatniego wyszukiwania: 28.08.2014 r.

**Tabela 52.**  
**Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane Library**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	iloprost:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	295
2.	iloprost [MeSH]	330
3.	ventavis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
4.	"(5E)-5-[(3aS,4R,5R,6aS)-Hexahydro-5-hydroxy-4-[(1E,3S)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-yn-1-yl]-2(1H)-pentalenylidene]pentanoic Acid":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5.	"(1S,2R,3R,5S)-7-[(E)-4-Carboxybutylidene]-2-[(3S,1E)-3-hydroxy-4-methyl-6-octyn-1-enyl]-bicyclo[3.3.0]octane":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
6.	ciloprost:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7.	endoprost:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
8.	ilomedin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
9.	"ZK 36374":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
10.	ZK36374:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
11.	ZK-36374:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
12.	"Iloprost phenacyl ester":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
13.	Iloprost-PE:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
14.	122405-30-5:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
15.	"Pentanoic acid, 5-(hexahydro-5-hydroxy-4-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl)-2(1H)-pentalenyldene)-, 2-oxo-2-phenylethyl ester":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
16.	"phenacyl (5Z)-5-[5-hydroxy-4-[(E)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-ynyl]-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-pentalen-2-ylidene]pentanoate":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
17.	"CoTherix Brand of Iloprost":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
18.	"5-(7-hydroxy-6-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-yn-1-yl)-bicyclo(3.3.0)-octan-3-ylidene)-pentanoic acid":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
19.	"hexahydro-5-hydroxy-4-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl)-delta2-(1h), delta-pentalenevaleric acid":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
20.	ilomedine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
21.	"sh 401":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
22.	sh401:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
23.	"shl 401 a":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
24.	"shl 401a":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
25.	shl401a:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
26.	"zk 36375":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
27.	zk36375:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
28.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19) OR (#20) OR (#21) OR (#22) OR (#23) OR (#24) OR (#25) OR (#26) OR (#27)	333
29.	sildenafil [MeSH]	911
30.	sildenafil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	857
31.	viagra:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	133
32.	revatio:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
33.	"uk 92480":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
34.	"uk 92480 10":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
35.	uk92480:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
36.	"uk92480 10":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
37.	vigain:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
38.	vizarsin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
39.	zwagra:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
40.	aphrodil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
41.	edegra:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
42.	ejertol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
43.	erectol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
44.	Erilin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
45.	eroxim:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
46.	patrex:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
47.	penegra:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
48.	rigix:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
49.	ripol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
50.	sildefil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
51.	"supra (drug)" :ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
52.	"5-(2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)-phenyl)-6, 7-dihydro-1-methyl-3-propyl-1h-pyrazolo-(4, 3-d)pyrimidin-7-one" :ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
53.	"desmethyl sildenafil":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
54.	desmethyilsildenafil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
55.	homosildenafil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
56.	hydroxyhomosildenafil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
57.	"Pfizer brand 1 of sildenafil citrate":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
58.	"Abbott brand of sildenafil citrate":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
59.	"sildenafil citrate":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	264
60.	"1-((3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
61.	"sildenafil lactate":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
62.	"sildenafil nitrate":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
63.	"UK 92480-10":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
64.	"UK-92,480-10":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
65.	acetildenafil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
66.	NCX-911:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
67.	"Pfizer brand 2 of sildenafil citrate":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
68.	(#29) OR (#30) OR (#31) OR (#32) OR (#33) OR (#34) OR (#35) OR (#36) OR (#37) OR (#38) OR (#39) OR (#40) OR (#41) OR (#42) OR (#43) OR (#44) OR (#45) OR (#46) OR (#47) OR (#48) OR (#49) OR (#50) OR (#51) OR (#52) OR (#53) OR (#54) OR (#55) OR (#56) OR (#57) OR (#58) OR (#59) OR (#60) OR (#61) OR (#62) OR (#63) OR (#64) OR (#65) OR (#66) OR (#67)	925
69.	(#28) AND (#68)	22
70.	"iloprost plus sildenafil":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
71.	iloprost+sildenafil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
72.	(#69) OR (#70) OR (#71)	22

Data ostatniego wyszukiwania: 29.08.2014 r.

**Tabela 53.**  
**Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych - baza Embase (embase.com)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'Iloprost'/exp	5756
2.	Iloprost	5964
3.	ventavis	264
4.	'(5E)-5-[(3aS,4R,5R,6aS)-Hexahydro-5-hydroxy-4-[(1E,3S)-3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-yn-1-yl]-2(1H)-pentalenyliidene]pentanoic Acid'	0
5.	'(1S,2R,3R,5S)-7-[(E)-4-Carboxybutyliidene]-2-[(3S,1E)-3-hydroxy-4-methyl-6-octyn-1-enyl]-bicyclo[3.3.0]octane'	0
6.	ciloprost	11
7.	endoprost	17
8.	ilomedin	256
9.	'ZK 36374'	199
10.	ZK36374	18
11.	ZK-36374	199
12.	'Iloprost phenacyl ester'	1
13.	Iloprost-PE	1
14.	122405-30-5	0
15.	'Pentanoic acid, 5-(hexahydro-5-hydroxy-4-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl)-2(1H)-pentalenyliidene)-, 2-oxo-2-phenylethyl ester'	0
16.	'phenacyl (5Z)-5-[5-hydroxy-4-[(E)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-ynyl]-3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-pentalen-2-ylidene]pentanoate'	0
17.	'CoTherix Brand of Iloprost'	0
18.	'5-(7-hydroxy-6-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-yn-1-yl)-bicyclo-(3.3.0)-octan-3-ylidene)-pentanoic acid'	0
19.	'hexahydro-5-hydroxy-4-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl)-delta2-(1h), delta-pentalenevaleric acid'	0
20.	ilomedine	65
21.	'sh 401'	1
22.	sh401	3
23.	'shl 401 a'	2
24.	'shl 401a'	0
25.	shl401a	0
26.	'zk 36375'	5

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
27.	zk36375	0
28.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19) OR (#20) OR (#21) OR (#22) OR (#23) OR (#24) OR (#25) OR (#26) OR (#27)	5975
29.	'sildenafil'/exp	15434
30.	sildenafil	15822
31.	viagra	3952
32.	revatio	320
33.	'uk 92480'	30
34.	'uk 92480 10'	4
35.	uk92480	0
36.	'uk92480 10'	0
37.	vigain	1
38.	vizarsin	2
39.	zwagra	0
40.	aphrodil	1
41.	edegra	5
42.	ejertol	0
43.	erectol	1
44.	Erilin	0
45.	eroxim	0
46.	patrex	4
47.	penegra	7
48.	rigix	4
49.	ripol	41
50.	sildefil	0
51.	'supra (drug)'	0
52.	Search "5-(2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)-phenyl]-6, 7-dihydro-1-methyl-3-propyl-1h-pyrazolo-(4, 3-d)pyrimidin-7-one'	0
53.	'desmethyl sildenafil'	17



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
54.	desmethyilsildenafil	22
55.	homosildenafil	31
56.	hydroxyhomosildenafil	26
57.	'Pfizer brand 1 of sildenafil citrate'	0
58.	'Abbott brand of sildenafil citrate'	0
59.	'sildenafil citrate'	1244
60.	'1-((3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate'	1
61.	'sildenafil lactate'	2
62.	'sildenafil nitrate'	45
63.	'UK 92480-10'	4
64.	'UK-92,480-10'	0
65.	acetildenafil	25
66.	NCX-911	28
67.	'Pfizer brand 2 of sildenafil citrate'	0
68.	(#29) OR (#30) OR (#31) OR (#32) OR (#33) OR (#34) OR (#35) OR (#36) OR (#37) OR (#38) OR (#39) OR (#40) OR (#41) OR (#42) OR (#43) OR (#44) OR (#45) OR (#46) OR (#47) OR (#48) OR (#49) OR (#50) OR (#51) OR (#52) OR (#53) OR (#54) OR (#55) OR (#56) OR (#57) OR (#58) OR (#59) OR (#60) OR (#61) OR (#62) OR (#63) OR (#64) OR (#65) OR (#66) OR (#67)	15942
69.	(#28) AND (#68)	1523
70.	'iloprost plus sildenafil'	1
71.	iloprost+sildenafil	10
72.	(#69) OR (#70) OR (#71)	<b>1523</b>
73.	(#72) AND [embase]/lim	<b>1508</b>

Data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2014 r.

**Tabela 54.**  
**Strategia wyszukiwania badań wtórnych: baza CRD**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(iloprost)	28
2.	(ventavis)	1
3.	(ciloprost)	0
4.	(endoprost)	0
5.	(ilomedin)	0
6.	("ZK 36374")	0
7.	(ZK36374)	0
8.	(ZK-36374)	0
9.	("Iloprost phenacyl ester")	0
10.	(Iloprost-PE)	0
11.	(122405-30-5)	0
12.	("CoTherix Brand of Iloprost")	0
13.	(Ilomedine)	0
14.	("sh 401")	0
15.	(sh401)	0
16.	("shl 401 a")	0
17.	("shl 401a")	0
18.	(shl401a)	0
19.	("zk 36375")	0
20.	(zk36375)	0
21.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	28
22.	(sildenafil)	59
23.	(viagra)	9
24.	(revatio)	3
25.	("uk 92480")	0
26.	("uk 92480 10")	0
27.	("uk92480 10")	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
28.	(uk92480)	0
29.	(vigain)	0
30.	(vizarsin)	0
31.	(zwagra)	0
32.	(aphrodil)	0
33.	(edegra)	0
34.	(ejertol)	0
35.	(erectol)	0
36.	(eroxim)	0
37.	(Erilin)	0
38.	(patrex)	0
39.	(penegra)	0
40.	(rigix)	0
41.	(ripol)	0
42.	(sildefil)	0
43.	("desmethyl sildenafil")	0
44.	(desmethyilsildenafil)	0
45.	(homosildenafil)	0
46.	(hydroxyhomosildenafil)	0
47.	("Pfizer brand 1 of sildenafil citrate")	0
48.	("Abbott brand of sildenafil citrate")	0
49.	("sildenafil citrate")	6
50.	("sildenafil lactate")	0
51.	("sildenafil nitrate")	0
52.	("UK 92480-10")	0
53.	("UK-92,480-10")	0
54.	(acetildenafil)	0
55.	(NCX-911)	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
56.	("Pfizer brand 2 of sildenafil citrate")	0
57.	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56.	62
58.	#21 AND #57	7
59.	("iloprost plus sildenafil")	0
60.	("iloprost+sildenafil")	0
61.	#58 OR #59 OR #60	7

Data ostatniego wyszukiwania: 28.08.2014 r.

**Tabela 55**

**Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianego komparatora w serwisach internetowych: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)**

Nazwa serwisu internetowego	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wyniki
<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	(iloprost AND sildenafil) OR (ventavis AND Viagra) OR (ventavis AND revatio)	12

Data ostatniego wyszukiwania: 28.08.2014 r.

**Tabela 56.**

**Strategia wyszukiwania badań wtórnych dla komparatora w serwisach internetowych: EMA, FDA, URPL**

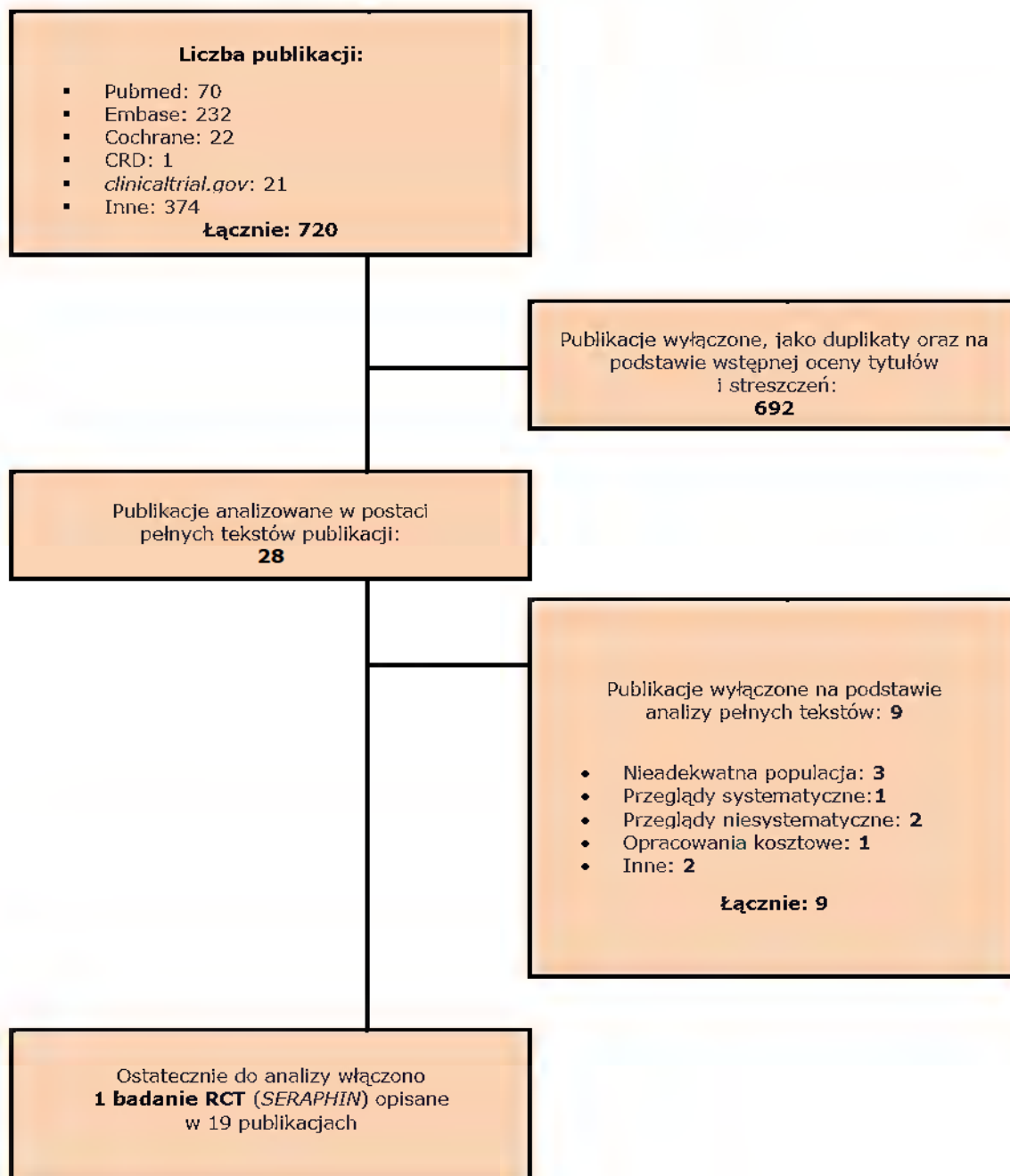
Nazwa	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wyniki
EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> )	((iloprost AND sildenafil) OR (ventavis AND viagra) OR (ventavis AND revatio))	62
FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )	((iloprost AND sildenafil) OR (ventavis AND viagra) OR (ventavis AND revatio))	4
URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych)	((iloprost AND sildenafil) OR (ventavis AND viagra) OR (ventavis AND revatio))	0

Data ostatniego wyszukiwania: 28.08.2014 r.

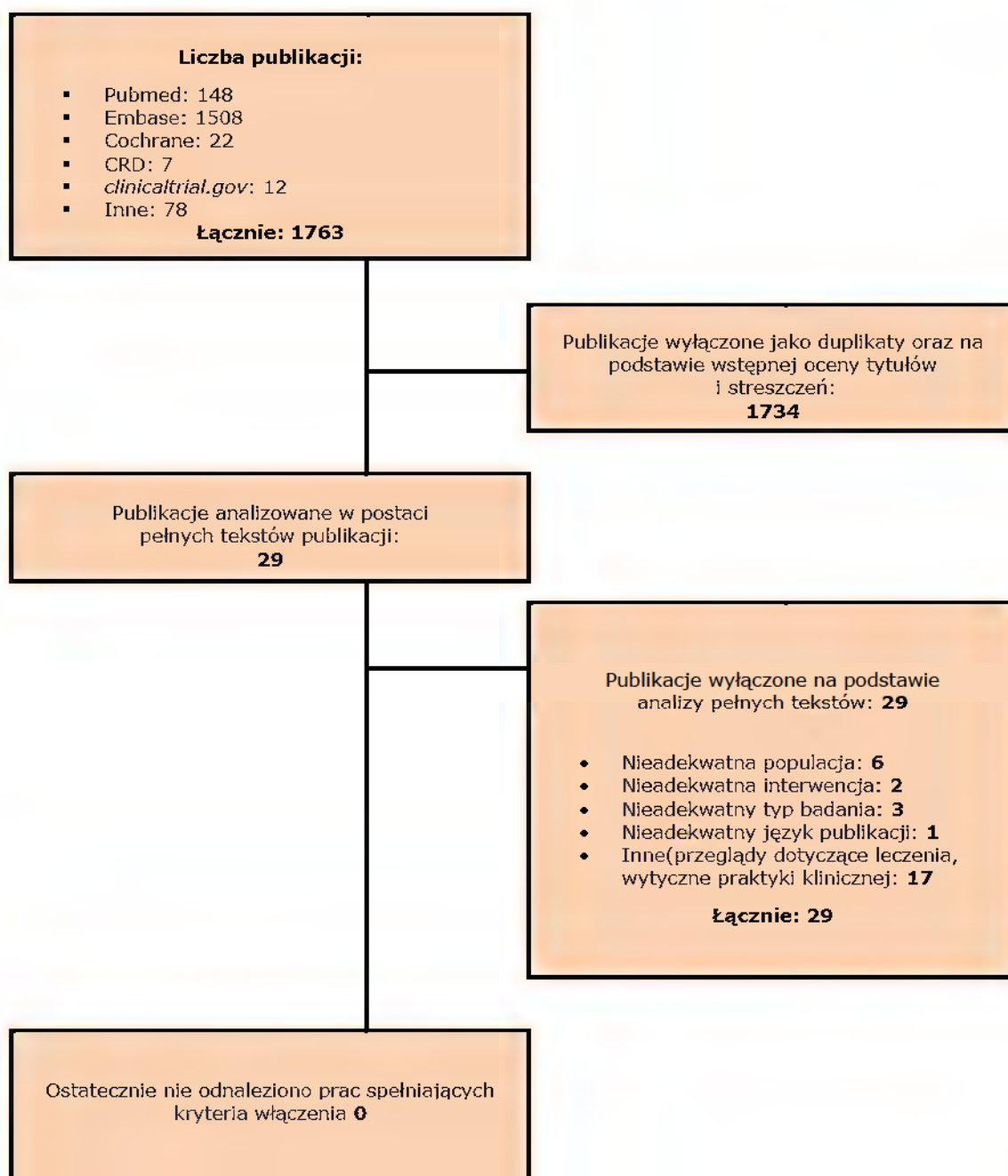
## 11.4. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1.

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla macytentanu (QUOROM)



Wykres 2.  
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla komparatora (QUOROM)



## 11.5. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Tabela 57.  
Ocena wiarygodności badania *SERAPHIN*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>5/5</b>

Tabela 58.  
Ocena wiarygodności badania *MUSIC*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>5/5</b>

## 11.6. Formularze ekstrakcji danych

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

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Pódtyp AOTM:.....					
Populacja			Interwencja		Punkty końcowe
Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	

### 11.6.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)



**Uwagi dotyczące badania:**

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

**Publikacje:**

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

Punkt końcowy (nazwa):.....

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

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

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

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



## 11.7. Skale

### 11.7.1. Skale oceny jakości badań

Tabela 59.  
Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a	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 60.  
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
<b>MAX</b>	<b>5</b>

**Tabela 61.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania
<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>• badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>• jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania</li> <li>• ważna niezgodność wyników (-1)</li> <li>• umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>• nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1)</li> <li>• duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> <li>• silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne <math>&gt;2</math> (albo <math>&lt;0,5</math>) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>• bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne <math>&gt;5</math> (albo <math>&lt;0,2</math>) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>• wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>• wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>
Przypisy uwzględnione w analizie
<p><sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych</p> <p><sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym</p> <p><sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana</p> <p><sup>4</sup> Wykazanie zależności efektu od dawki</p>



## 12. PIŚMIENICTWO

### 12.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
2. 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) oraz w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
3. Gomułka –Piłat A., Lipińska M., Pieniążek I., Walczak J., Macytentan (Opsumit®) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem – analiza problemu decyzyjnego, Kraków 2014 (dane nieopublikowane)
4. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
5. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2011.
6. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
7. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.

### 12.2. Dyskusja i ograniczenia

1. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2007, 23(1); pp: 36-42.
1. EMA, CHMP Guidelines on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension, London, 18.12.2008 (draft version)
2. Proponowany kształt programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” (dane nieopublikowane)

- Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, Kłepetko W, McGoon MD, McLaughlin VV, Preston IR, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh A. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D60-72.
- McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ* 2005; 331; pp: 1016-1019.
- McLaughlin VV., Badesch DB., Delcroix M., et al End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension, *J. Am., Coll Cardiol* 2009, 54, Suppl: s97-s107.
- Rubin LJ. The 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension: how far is enough? *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Sep 1;186(5):396-7.
- Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 25;60(13):1192-201.
- Stolk P, Willemen MJC, Leufkens HGM. "Rare essentials": drugs for rare diseases as essential medicines. *Bulletin of the World Health Organization* 2006, 84(9); pp:745-751.

### 12.3. Badania włączone do analizy (macytentan)<sup>3</sup>

#### Badanie **SERAPHIN**

- R.Channick, M.Delcroix, N.Galič, H.A.Ghofrani, P.Jansa, and F.O.Brun. "Do parameters of cardiac function predict long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension? Data from SERAPHIN, A randomized controlled study of macitentan [Abstract]." *Chest* 144,(2013):870B.
- R.N.Channick, M.Delcroix, N.Galie, H.A.Ghofrani, E.Hunsche, P.Jansa, F.O.Le Brun, S.Mehta, C.Mittelholzer, L.Perchenet, T.Pulido, B.Sastry, O.Sitbon, R.Souza, A.Torbicki, L.J.Rubin, and G.Simonneau. "Reduction of pulmonary arterial hypertension (PAH)-related hospitalizations with macitentan in the randomized controlled trial seraphin." *Value in Health* 16, no. 3(2013):A231.
- R.N.Channick, M.Delcroix, N.Galie, H.A.Ghofrani, E.Hunsche, and P.Jansa. "Macitentan reduces PAH-related hospitalizations: results from the randomized controlled SERAPHIN trial." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 187,(2013):A3527.
- G.Coghlan, R.N.Channick, L.J.Rubin, N.Galič, L.Perchenet, and G.Simonneau. "Effect of macitentan on pulmonary arterial hypertension-related hospitalisations: results from the randomised controlled SERAPHIN trial [Abstract]." *Thorax* 68,(2013):A143.
- G.Coghlan, R.N.Channick, L.J.Rubin, N.Galič, L.Perchenet, and G.Simonneau. "Effect of macitentan on haemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension: results from the long-term, randomised, placebo-controlled SERAPHIN trial [Abstract]." *Thorax* 68,(2013):A26.
- European Medicine Agency, Opsumit Assessment report EMA/457699/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)**
- Global Value Dossier for OPSUMIT® (macitentan) in Pulmonary Arterial Hypertension, Actelion Pharmaceuticals (data on file)**

<sup>3</sup> Referencje publikacji, z których korzystano w analizie porównawczej zostały pogrubione

8. N.Galie, R.Channick, M.Delcroix, H.-A.Ghofrani, P.Jansa, B.F.O.Le, G.Simonneau, and L.J.Rubin. "Sustained effect of macitentan, a novel oral endothelin receptor antagonist, on exercise capacity and the association of its measure with long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension." *European Heart Journal* 34,(2013):186.
9. H.A.Ghofrani, R.Channick, M.Delcroix, N.Galič, P.Jansa, and F.O.Brun. "Effect of macitentan on morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension: A randomised controlled trial (SERAPHIN) [Abstract]." *European Respiratory Society.Annual.Congress., 2013.Sept.7.11, Barcelona., Spain.* 42,(2013):347s.
10. P.Jansa, R.Channick, M.Delcroix, N.Galič, H.A.Ghofrani, and E.Hunche. "Impact of macitentan on the health-related quality of life (HRQoL) in pulmonary arterial hypertension (PAH): Results from a long-term randomised controlled trial [Abstract]." *European Respiratory Society.Annual.Congress., 2013.Sept.7.11, Barcelona., Spain.* 42,(2013):862s.
11. S.Mehta, R.N.Channick, M.Delcroix, N.Galie, H.A.Ghofrani, and E.Hunsche. "Macitentan improves health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension: results from the randomized controlled SERAPHIN trial." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 187,(2013):A3269.
12. Protocol of *SERAPHIN* study (NCT00660179) – [clinicaltrials.gov \(http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00660179\)](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00660179)
13. **T.Pulido, L.J.Rubin, and G.Simonneau. "Macitentan and pulmonary arterial hypertension." *N.Engl.J.Med.* 370, no. 1(January 2014):82-83.**
14. L.Rubin, T.Pulido, R.Channick, M.Delcroix, N.Galie, H.-A.Ghofrani, P.Jansa, B.F.O.Le, S.Mehta, C.Mittelholzer, L.Perchenet, B.K.S.Sastry, O.Sitbon, R.Souza, A.Torbicki, and G.Simonneau. "Effect of macitentan on morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension (PAH): Results from the seraphin trial." *Chest* 142, no. 4(2012).
15. G.Simonneau, R.Channick, M.Delcroix, N.Galič, H.Ghofrani, and P.Jansa. "Effect of macitentan on long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): subanalysis of SERAPHIN comparing incident and prevalent patient populations not treated with background PAH-specific therapy [Abstract]." *Chest* 144,(2013):876A.
16. **O.Sitbon, R.Channick, M.Delcroix, N.Galič, H.A.Ghofrani, and P.Jansa. "Effect of macitentan on haemodynamics in SERAPHIN, a randomised controlled trial in pulmonary arterial hypertension (PAH) [Abstract]." *European Respiratory Society.Annual.Congress., 2013.Sept.7.11, Barcelona., Spain.* 42,(2013):858s.**
17. R.Souza, R.Channick, M.Delcroix, N.Galie, H.Ghofrani, P.Jansa, B.F.O.Le, S.Mehta, L.Perchenet, T.Pulido, B.Sastry, O.Sitbon, A.Torbicki, L.Rubin, and G.Simonneau. "Association between WHO functional class and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from SERAPHIN, A randomized controlled study of macitentan." *Chest* 144, no. 4(2013).
18. **A.Torbicki, S.Mehta, L.Perchenet, T.Pulido, B.K.S.Sastry, O.Sitbon, R.Souza, L.J.Rubin, and G.Simonneau. "Effect of macitentan on haemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the long-term, randomised, placebo-controlled SERAPHIN trial." *European Heart Journal* 34,(2013):186.**
19. J.Zisowsky, P.N.Sidharta, A.Krause, and J.Dingemans. "Pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses in seraphin, a randomized, controlled study of macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension." *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2,(2013):29.

## 12.4. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

### Badanie MUSIC

20. G.Raghu, R.R.Million, A.Morganti, L.Perchenet, J.Behr, N.Goh, A.Glanville, M.Musk, P.Hopkins, D.C.Lien, C.Chan, J.D.Rolf, P.Wilcox, P.G.Cox, H.Manganas, V.Cottin, D.Valeyre, B.Walleit, S.Andreas, C.Neurohr, A.Guenther, N.Schonfeld, A.Koch, M.Kramer, R.Breuer, D.Ben, I, G.Fink, Y.Schwarz, C.Albera, M.Confalonieri, C.Saltini, S.Harari, M.Flezar, M.Greenblatt, G.J.Ras, F.Morell, J.L.Álvarez-Sala, A.Xaubet, A.Sueiro, M.J.Linares, M.Skold, O.Kayacan, N.Mogulkoc, A.Chan, J.Chapman, J.Parambil, N.Ettinger, J.Golden, K.C.Meyer, J.J.Swigris, G.L.Yung, O.D.Antin, P.K.Mohabir, L.J.Wesselius, J.Andrade, F.Cordova, Z.Safdar, and M.Wencel. "Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: The randomised controlled MUSIC trial." *European Respiratory Journal* 42,(2013):1622-32.
21. G.Raghu, R.R.Million, A.Morganti, L.Perchenet, and J.Behr. "Efficacy And Safety Of Macitentan In Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Results Of A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [Abstract]." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185,(2012):A3631.
22. J.Behr, R.R.Million, A.Morganti, L.Perchenet, and G.Raghu. "Efficacy and safety of macitentan in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [Abstract]." *European Respiratory Journal* 40,(2012):309s.
23. Protocol of MUSIC study (NCT00903331) – [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00903331>)
24. NDA 204410M, OPSUMIT (macitentan) Endothelin Receptor Antagonist, Initial REMS Approval: 10/2013

### Inne (w tym PSUR)

25. Charakterystyka produktu leczniczego Opsumit® (10 mg, tabletki powlekane) aktualna ChPL dostarczona przez zleceniodawcę, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: maj 2014]
26. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 28-08-2014 r.]
27. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 28-08-2014 r.]
28. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 28-08-2014 r.]
29. 1<sup>st</sup> PSUR. Periodic Safety Update Report for Macitentan, 13 June 2014, Period covered: 18-October-2013 to 17-April-2014. [PSUR udostępniony przez zleceniodawcę wyłącznie na potrzeby oceny HTA – [materiały poufne].

## 12.5. Badania wykluczone (macytentan)

30. N.Canavan. "Rehospitalization is driving costs in pulmonary arterial hypertension." *American Health and Drug Benefits* 6, no. 9(2013). **(opracowanie kosztowe)**
31. M.D'Alto and G.-P.Diller. "Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: Current advanced management strategies." *Heart* 100, no. 17(2014):1322-28. **(praca pogładowa)**
32. J.Dingemans, P.N.Sidharta, W.C.Maddrey, L.J.Rubin, and H.Mickail. "Efficacy, safety and clinical pharmacology of macitentan in comparison to other endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension." *Expert Opinion on Drug Safety* 13, no. 3(2014):391-405. **(opracowanie wtórne)**
33. I.S.Hong, H.V.Coe, and L.M.Catanzaro. "Macitentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension." *Annals of Pharmacotherapy* 48, no. 4(2014):538-47. **(przeгляд niesystematyczny)**

34. D.G.Kiely, C.A.Elliot, I.Sabroe, and R.Condliffe. "Pulmonary hypertension: Diagnosis and management." BMJ (Online) 346, no. 7904(2013). **(praca poglądowa)**
35. S.Rosario, F.Pelliccia, C.Gaudio, C.Greco, A.M.Keylani, and D.C.D'Agostino. "Pulmonary arterial hypertension in adults: Novel drugs and catheter ablation techniques show promise? Systematic review on pharmacotherapy and interventional strategies." BioMed Research International 2014,(2014). **(opracowanie wtórne)**

## 12.6. Badania wykluczone (sildenafil + iloprost)

36. Ali Al-Azem M, Al-Hazmi MS: Saudi guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Intensive care management of pulmonary hypertension. Ann Thorac Med 2014, 9: S121-S126. **(wytyczne)**
37. Chen Y, Guo L, Li Y, Chen G-L, Chen X-X, Ye S: Severe pulmonary arterial hypertension secondary to lupus in the emergency department: Proactive intense care associated with a better short-term survival. Int J Rheum Dis 2014. **(nieadekwatny typ badania)**
38. Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft BD, Kosinski AS, Mingo AM, Vann LM et al.: Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension. Chest 2014, 145(5): 1055-1063. **(przegląd dotyczący terapii TNP)**
39. Fox BD, Shimony A, Langleben D: Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol 2011, 108(8): 1177-1182. **(przegląd dotyczący terapii TNP)**
40. Fraidenburg D, Yuan J: Current and future therapeutic targets for pulmonary arterial hypertension. High Alt Med Biol 2013, 14: 134-143.**(praca poglądowa)**
41. Goldsmith DR, Wagstaff AJ: Inhaled iloprost: In primary pulmonary hypertension. Drugs 2004, 64 (7): 763-773. **(nieadekwatna interwencja)**
42. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. Annals of internal medicine 2002;136:515-22. **(nieadekwatna populacja)**
43. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. Journal of the American College of Cardiology 2003;42(1):158-64. **(nieadekwatna populacja)**
44. Onen ZP, Akkoca YO, Eris GB, Karabiyikoglu G. Inhaled iloprost as a long-term additional therapy to oral sildenafil in severe idiopathic pulmonary arterial hypertension. Tuberk Toraks 2006;54(2):177-81. **(nieadekwatny typ badania)**
45. Hennigs JK, Baumann H, Kluge S, Meyer A, Klose H: nullReal-lifenuLL experience in pulmonary hypertension - An 8-year retrospective single-center cohort study. Am J Respir Crit Care Med 2010, 181. **(nieadekwatny typ badania)**
46. Idrees MM, Swiston J, Nizami I, Al DA, Levy RD: Saudi guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Medical and surgical management for pulmonary arterial hypertension. Ann Thorac Med 2014, 9: S79-S91. **(wytyczne)**
47. Johnson SR, Brode SK, Mielniczuk LM, Granton JT: Dual therapy in IPAH and SSc-PAH. A qualitative systematic review. Respir Med 2012, 106: 730-739. **(przegląd systematyczny dotyczący leczenia TNP)**

48. Judge EP, Gaine SP: Management of pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Crit Care* 2013, 19: 44-50. **(wytyczne)**
49. Kuwana M, Watanabe H, Matsuoka N, Sugiyama N: Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: Meta-analysis of clinical trials. *BMJ Open* 2013, 3. **(przegląd systematyczny dotyczący leczenia TNP związanego z chorobami tk. łącznej)**
50. Li T, Chen Y, Zang W, Geng N, Ma S, Li X: Prostacyclin and its analogues in pulmonary artery hypertension: A meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2013, 29: 889-899. **(przegląd systematyczny dotyczący leczenia prostanoidami)**
51. Lopez-Meseguer M, Berastegui C, Monforte V, Bravo C, Domingo E, Roman A: Inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with severe pulmonary arterial hypertension delays the need for lung transplantation. *Transplant Proc* 2013, 45: 2347-2350. **(nieadekwatna populacja)**
52. Pitsiou GG, Mitrouska L: Pulmonary arterial hypertension: Treatment guidelines. *Pneumon* 2012, 25: 35-38. **(wytyczne)**
53. Preston IR, Suissa S, Humbert M: New perspectives in long-term outcomes in clinical trials of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2013, 22(130): 495-502. **(praca pogładowa)**
54. Rabanal Llevot JM, Williams Camus MM, Cimadevilla CB, Pardo GS, Bartolome Pacheco MJ, Placer Martinez JR: Effect of nebulized iloprost, inhaled nitric oxide and oral sildenafil on pulmonary pressure during lung transplantation. *Eur J Anaesthesiol* 2011, 28: 75. **(nieadekwatna populacja)**
55. Rabanal Llevot JM, Cimadevilla CB, Cifrian Martinez JM, Ruisanchez VC, Mons LR: [Effect of nebulised iloprost combined with inhaled nitric oxide and oral sildenafil on lung transplant patients. Therapeutic efficacy in pulmonary hypertension during surgery]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2012, 59: 142-149. **(nieadekwatny język badania)**
56. Rosenkranz S, Bonderman D, Buerke M, Felgendreher R, Ten FH, Grunig E et al.: Pulmonary hypertension due to left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011, 154: S34-S44. **(wytyczne)**
57. Ruiz MJ, Escribano P, Delgado JF, Jimenez C, Tello R, Gomez MA, et al. Efficacy of sildenafil as a rescue therapy for patients with severe pulmonary arterial hypertension and given long-term treatment with prostanoids: 2-year experience. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(11):1353e7. **(nieadekwatna interwencja)**
58. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T et al.: Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: A meta-analysis of 22 randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2012, 60(13): 1192-1201. **(metaanaliza dotycząca efektów leczenia TNP)**
59. Sung YK: Optimizing the treatment and management strategies of pulmonary arterial hypertension. *J Managed Care Med* 2014, 17: 59-63. **(praca pogładowa)**
60. Tackett KL, Stajich GV: Combination pharmacotherapy in the treatment of pulmonary arterial hypertension: Continuing education article. *J Pharm Pract* 2013, 26: 18-28. **(praca pogładowa)**
61. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J et al.: Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014, 146: 449-475. **(wytyczne)**
62. Yao A: Recent advances and future perspectives in therapeutic strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol* 2012, 60: 344-349. **(praca pogładowa)**
63. Al-Otair H: Inhaled iloprost for pulmonary hypertension: Clinical effects of adding inhaled iloprost to existing sildenafil therapy. *Ann Thorac Med* 2011, 6: 164-165. **(nieadekwatna populacja)**

- 
64. Wilkens H, Groeschel GA, Koenig J, Forestier N, Boehm M, Sybrecht GW: Inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with pulmonary hypertension. *European respiratory journal* 2001, 18: 324s.  
**(nieadekwatna populacja)**

## 13. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego .....	15
Tabela 2. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego (dla komparatora) .....	17
Tabela 3. Charakterystyka badań dla interwencji/ komparatora odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego .....	29
Tabela 4. Charakterystyka badania włączonego do analizy: <i>SERAPHIN</i> .....	33
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>SERAPHIN</i> .....	35
Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa pacjentów: <i>SERAPHIN</i> .....	36
Tabela 7. Charakterystyka interwencji .....	37
Tabela 8. Charakterystyka analizowanych w badaniu punktów końcowych (podano jedynie punkty końcowe, dla których dostępne były wyniki dla leczenia skojarzonego) .....	38
Tabela 9. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia zachorowania lub zgonu [7] .....	39
Tabela 10. Składowe pierwszorzędowego punktu końcowego (dla populacji ogółem) .....	40
Tabela 11. Czas do wystąpienia zgonu lub hospitalizacji z powodu choroby [7] .....	40
Tabela 12. Poprawa w zakresie klasy czynnościowej FC-WHO [7] .....	41
Tabela 13. Zmiana w klasie czynnościowej FC-WHO (wyniki dla populacji ogółem) .....	41
Tabela 14. Zmiana dystansu przebytego w czasie 6 minutowego marszu .....	42
Tabela 15. Parametry hemodynamiczne [16, 18] .....	42
Tabela 16. Jakości życia wśród pacjentów [7] .....	43
Tabela 17. Zgony [7] .....	45
Tabela 18. Przerwanie udziału w badaniu ogółem .....	45
Tabela 19. Przerwania udziału w badaniu z powodu AE .....	46
Tabela 20. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAE) .....	46
Tabela 21. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2$ pacjentów [7] .....	47
Tabela 22. Zdarzenia niepożądane występujące, u co najmniej jednego pacjenta (ogółem) .....	49
Tabela 23. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ [12] .....	50
Tabela 24. Parametry laboratoryjne [12] .....	53
Tabela 25. Częstość występowania znaczących nieprawidłowości w obrazie krwi/innych parametrów laboratoryjnych [7] .....	53
Tabela 26. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Opsumit® (macytentan) w oparciu o informacje przedstawione w ChPL [25] ..	57
Tabela 27. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania MAC [25] .....	58
Tabela 28. Działania niepożądane pogrupowane zgodnie z klasyfikacją <i>System Organ Class</i> wg MedDRA (18 październik 2013 r. – 17 kwiecień 2014 r.) dla produktu leczniczego Opsumit® [29] .....	61
Tabela 29. Liczba potwierdzonych medycznie działań niepożądanych (poważnych lub innych niż poważne) sklasyfikowanych zgodnie z systemem SOC ( <i>System Organ Class</i> ) oraz pogrupowanych pod kątem źródła informacji (od 18-10-2013 r. do 17-04-2014 r.) [29] ..	63
Tabela 30. Charakterystyka badania MUSIC .....	66



Tabela 31. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania [23] .....	67
Tabela 32. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	68
Tabela 33. Charakterystyka interwencji .....	69
Tabela 34. Zgony .....	70
Tabela 35. Przerwanie udziału w badaniu ogółem .....	71
Tabela 36. Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych .....	71
Tabela 37. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAEs).....	71
Tabela 38. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 1 chorego .....	72
Tabela 39. Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs) .....	73
Tabela 40. Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	73
Tabela 41. Wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z uzasadnieniem .....	80
Tabela 42. Wyniki badania <i>SERAPHIN</i> [7] .....	84
Tabela 43. Wynik wyszukiwania; macytentan ( <i>PubMed, Cochrane Library, Embase CRD, ClinicalTrials.gov</i> ) .....	84
Tabela 44. Wynik wyszukiwania; iloprost+sildenafil ( <i>PubMed, Cochrane Library, Embase CRD, ClinicalTrials.gov</i> ) .....	85
Tabela 45. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – Medline (baza <i>PubMed</i> ) .....	85
Tabela 46. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie <i>Cochrane Library</i> .....	86
Tabela 47. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych - baza <i>Embase (embase.com)</i> ...	87
Tabela 48. Strategia wyszukiwania badań wtórnych: baza <i>CRD</i> .....	88
Tabela 49 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: <i>www.clinicaltrials.gov</i> .....	88
Tabela 50. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: <i>EMA, FDA, URPL</i> .....	88
Tabela 51. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – Medline (baza <i>PubMed</i> ) .....	88
Tabela 52. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie <i>Cochrane Library</i> .....	91
Tabela 53. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych - baza <i>Embase (embase.com)</i> ...	95
Tabela 54. Strategia wyszukiwania badań wtórnych: baza <i>CRD</i> .....	98
Tabela 55 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianego komparatora w serwisach internetowych: <i>www.clinicaltrials.gov</i> .....	100
Tabela 56. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dla komparatora w serwisach internetowych: <i>EMA, FDA, URPL</i> .....	100
Tabela 57. Ocena wiarygodności badania <i>SERAPHIN</i> .....	103
Tabela 58. Ocena wiarygodności badania <i>MUSIC</i> .....	103
Tabela 59. Kryteria Cook'a.....	111
Tabela 60. Ocena jakości danych wg skali <i>Jadad</i> .....	111
Tabela 61. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych <i>GRADE</i> .....	112

---

## **14. SPIS WYKRESÓW**

<b>Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla macytentanu (QUOROM) .....</b>	<b>101</b>
<b>Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla komparatora(QUOROM) .....</b>	<b>102</b>