

INAR

A CERTARA COMPANY

Uptravi® (seleksypag) stosowany  
w terapii skojarzonej z inhibitorem  
PDE-5i oraz antagonistą receptorów  
endoteliny w leczeniu tętniczego  
nadciśnienia płucnego  
-analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana

Ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

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

Kraków, listopad 2019



## SPIS TREŚCI

Spis Treści .....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy .....	5
Indeks skrótów .....	6
Streszczenie .....	9
<b>1. Metodyka .....</b>	<b>16</b>
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej .....	16
1.2. Pytanie kliniczne .....	17
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu .....	18
1.4. Metody identyfikacji badań .....	21
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....	21
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych .....	22
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	24
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....	24
1.6. Ocena jakości danych .....	25
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna .....	25
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....	26
1.7. Analiza ilościowa .....	26
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej .....	26
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event) .....	27
<b>2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....</b>	<b>28</b>
<b>3. Wyniki wyszukiwania przeglądu systematycznego badań pierwotnych .....</b>	<b>33</b>
<b>4. Analiza efektywności klinicznej SEleksypagu u dorosłych z PAH w III FC wg WHO/NYHA stosujących terapię ERA + PDE-5i .....</b>	<b>35</b>
4.3.2.1. Czas do wystąpienia zgonu wskutek PAH lub hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH w czasie EOT .....	41
4.3.2.2. Czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny w czasie EOS .....	42
4.3.2.3. Inne drugorzędowe punkty końcowe .....	42
<b>5. Analiza efektywności klinicznej EPO+PDE-5i+ERA u leczonych wcześniej dorosłych pacjentów z PAH .....</b>	<b>50</b>
<b>6. Analiza efektywności klinicznej ILO+PDE-5i+ERA u leczonych wcześniej dorosłych pacjentów z PAH .....</b>	<b>56</b>
<b>7. Analiza efektywności klinicznej TRE+PDE-5i+ERA u leczonych wcześniej dorosłych pacjentów z PAH .....</b>	<b>57</b>
7.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	57
7.2. Ogólna charakterystyka badania .....	57
7.3. Skuteczność kliniczna .....	58
7.4. Bezpieczeństwo .....	60
<b>8. Zestawienie wyników z badań dla ocenianego schematu terapeutycznego z seleksypagiem oraz komparatorów .....</b>	<b>62</b>
8.1. Zestawienie wyników dla seleksypagu (SEL+PDE-5i+ERA) vs EPO+ PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA u wcześniej leczonych pacjentów z PAH w III FC-WHO/NYHA .....	63
8.2. Podsumowanie wyników z odniesieniem do charakterystyk populacji uwzględnionych w porównywanych badaniach .....	67

<b>9. Efektywność kliniczna seleksypagu na podstawie faz przedłużonych badań RCT</b> .....	<b>71</b>
9.1. Faza przedłużona do badania <i>GRIPHON</i> [33] .....	71
9.2. Faza przedłużona do badania <i>Simonneau 2012</i> [34].....	72
<b>10. Analiza uzupełniająca</b> .....	<b>74</b>
<b>11. Efektywność praktyczna</b> .....	<b>77</b>
11.1. <i>Berlier 2019</i> [36].....	77
11.2. <i>Barnikel 2019</i> [37] .....	78
11.3. <i>Franco-Palacios 2017</i> [38] .....	79
11.4. Rejestr <i>SPHERE</i> [40,41].....	79
<b>12. Poszerzona ocena bezpieczeństwa seleksypagu</b> .....	<b>81</b>
12.1. Cel poszerzonej oceny bezpieczeństwa .....	81
12.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa .....	81
12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Uptravi®.....	82
12.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB i WHO-UMC .....	84
12.5. Poszerzona ocena bezpieczeństwa na podstawie badania <i>Preston 2017</i> [54].....	85
<b>13. Wnioski</b> .....	<b>87</b>
13.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej .....	87
13.2. Wnioski z dodatkowych analiz .....	92
<b>14. Ograniczenia</b> .....	<b>93</b>
<b>15. Dyskusja</b> .....	<b>96</b>
15.1. Wyszukiwanie.....	96
15.2. Wybór komparatora.....	98
<b>16. Załączniki</b> .....	<b>105</b>
16.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych .....	105
16.2. Diagramy wyszukiwania publikacji .....	112
16.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu po stronie seleksypagu.....	116
16.3.1. <i>Simonneau 2012</i> .....	116
16.3.2. <i>GRIPHON</i> .....	119
16.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu po stronie epoprostenolu .....	125
16.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu po stronie treprostynilu .....	130
16.6. Charakterystyka badania włączonego do analizy uzupełniającej.....	135
16.7. Charakterystyka badań włączonych do efektywności praktycznej .....	137
16.8. Charakterystyka badania włączonego do poszerzonej oceny bezpieczeństwa.....	141
16.9. Dawkowanie w fazie podtrzymującej leczenia na podstawie badania <i>GRIPHON (Sitbon 2015)</i> .....	142
16.10. Dawkowanie w fazie podtrzymującej leczenia na podstawie badania <i>Coghlan 2018</i> .....	143
16.11. Bezpieczeństwo na podstawie badania <i>GRIPHON (Sitbon 2015)</i> .....	144
16.12. Bezpieczeństwo na podstawie badania <i>Coghlan 2018 (GRIPHON)</i> .....	155
16.13. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy.....	161
16.13.1. <i>Ocena wg Cochrane Collaboration</i> .....	161
16.13.2. <i>Ocena badań w skali NOS i NICE</i> .....	164
16.13.3. <i>Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2</i> .....	168
16.14. Formularze ekstrakcji danych.....	176

<b>17. Piśmiennictwo .....</b>	<b>180</b>
17.1. Metodyka i streszczenie .....	180
17.2. Piśmiennictwo do analizy głównej .....	180
17.3. Przeglądy systematyczne .....	181
17.4. Przedłużone fazy badań RCT .....	182
17.5. Analiza uzupełniająca .....	182
17.6. Efektywność praktyczna .....	182
17.7. Poszerzona ocena bezpieczeństwa .....	182
17.8. Ograniczenia i dyskusja .....	183
17.9. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla seleksypagu .....	183
17.10. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla treprostynilu.....	185
17.11. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla iloprostu .....	196
17.12. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla epoprostenolu.....	199
<b>18. Spis tabel .....</b>	<b>206</b>
<b>19. Spis wykresów .....</b>	<b>209</b>

## LISTA OSÓB ZANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.	Itzecka 24 02-135 Warszawa
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	listopad 2019 r.	

### AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aktualizacja analizy</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aktualizacja analizy</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opracowanie strategii wyszukiwania</li><li>• Selekcja badań do analizy</li><li>• Ekstrakcja danych</li><li>• Metodyka</li><li>• Analiza wyników</li><li>• Synteza jakościowa i ilościowa wyników</li><li>• Streszczenie i wnioski</li><li>• Dyskusja i ograniczenia</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ekstrakcja danych</li><li>• Analiza wyników</li><li>• Przeglądy systematyczne</li><li>• Synteza jakościowa i ilościowa wyników</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>• Koordynator prac</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

### KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Janssen Cilag Polska Sp. z o.o. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

6MWT	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6-minute walking distance</i> )
AE	zdarzenie niepożądane
AMB	ambrisentan
AMSTAR	Skala do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> )
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BER	beraprost
BOS	bosentan
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
CHD-PAH	tętnicze nadciśnienie płucne związane z wrodzoną wadą serca (ang. <i>congenital heart disease PAH</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
Cal	wskaźnik sercowy
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CO	pojemność minutowa (ang. <i>cardiac output</i> )
CTD-PAH	tętnicze nadciśnienie płucne związane chorobą tkanki łącznej (ang. <i>connective tissue disease PAH</i> )
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> )
d	dość
DT-PAH	tętnicze nadciśnienie płucne związane ze stosowaniem leków i ekspozycją na toksyny
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EOS	okres do końca trwania badania (ang. <i>end of study</i> )
EOT	okres do końca trwania leczenia (ang. <i>end of treatment</i> )
EPO	epoprostenol
ERA	antagonista receptorów endoteliny (ang. <i>endothelin receptor antagonist</i> )
ERS	Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ang. <i>European Respiratory Society</i> )
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i> )
FC	klasa funkcjonalności (ang. <i>functional class</i> )
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
GVD	<i>Global Value Dossier</i>
HIV	ludzki wirus nabytego braku odporności
HPAH	Wrodzone (dziedziczne) tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>heritable PAH</i> )
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
I	interwencja
ILO	iloprost
IPAH	idiopatyczne (samoistne) tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>idiopathic PAH</i> )
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-to-treat</i> )
i.v.	podanie dożylnie
LVEDP	końcoworozkurczowe ciśnienie w lewej komorze (ang. <i>left ventricular end-diastolic pressure</i> )
m	metr
MAC	macytentan
MD	średnia zmiana (ang. <i>mean difference</i> )
min	minuta
M/M	zachorowanie lub zgon (ang. <i>morbidity/mortality</i> )

N	liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	liczba zdarzeń
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NI	nieistotne
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
NNT	Liczba pacjentów, których leczenie z zastosowaniem ocenianej interwencji zamiast komparatora prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. <i>Number needed to treat</i> )
NNH	Liczba pacjentów, których leczenie z zastosowaniem ocenianej interwencji zamiast komparatora prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. <i>Number needed to harm</i> )
NOS	Narzędzie do oceny badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych <i>Newcastle - Ottawa Scale</i>
NT-proBNP	N-końcowy odcinek mózgowego peptydu natriuretycznego typu B
NYHA	Nowojorskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> )
mPAP	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej
PAWP	ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (ang. <i>pulmonary artery wedge pressure</i> )
PcwP	ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (ang. <i>pulmonary capillary wedge pressure</i> )
PDE-5i	inhibitory fosfodiesterazy typu 5
PGI <sub>2</sub>	prostacykliny
PH	nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary hypertension</i> )
PICOS	populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PL	placebo
PP	populacja <i>per protocol</i>
PPH	pierwotne nadciśnienie płucne
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PVR	naczyniowy opór płucny
RAP	ciśnienie w prawym przedsionku
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RHC	cewnikowanie prawego serca (ang. <i>right heart catheterization</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
s	sekunda
s.c.	podanie podskórne
SAPH	nadciśnienie płucne w przebiegu sarkoidozy (ang. <i>sarcoidosis associated-PH</i> )
SEL	seleksypag
sGC	stymulator rozpuszczalnej cykazy guanylowej (ang. <i>stimulators of soluble guanylate cyclase</i> )
SIL	sildenafil
SvO <sub>2</sub>	saturation tlenem mieszanej krwi żyłnej
SVR	ogólnoustrojowy opór naczyniowy
TE	efekt leczenia (ang. <i>treatment effect</i> )
TEAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> )
TLC	całkowita pojemność płuc (ang. <i>total lung capacity</i> )
TRE	treprostynil
tyg	tygodnie
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

WHO-UMC	Centrum Monitorujące Uppsala WHO (ang. WHO - Uppsala Monitoring Centre)
WU	jednostki Wooda (mmHg/l/min)



## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Upravi® (seleksypag) stosowanego doustnie w dawkach w zakresie od 200 do 1600 µg podawanych dwa razy na dobę w leczeniu sekwencyjnym (terapia skojarzona z PDE-5i i ERA) dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) będących w klasie czynnościowej III, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, w porównaniu z terapią trójlekową: z epoprostenolem stosowanym doustnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (EPO+PDE-5i+ERA), z iloprostem stosowanym wziewnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (ILO+ PDE-5i+ERA) oraz treprostynilem stosowanym podskórnie lub doustnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (TRE+PDE-5i+ERA).

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Upravi® zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, jak również w proponowanym Programie Lekowym i obejmuje dorosłych pacjentów z PAH w III klasie czynnościowej WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.

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

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.*

### Metodyka

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

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

W ramach przeglądu systematycznego przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do 11 września 2019 roku. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych oraz przegląd badań nieopublikowanych na stronach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa obejmowała identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Centrum Monitorującego Uppsala (WHO-UMC).

W ramach efektywności praktycznej przedstawiono dostępne dane z dostępnych badań typu *real-life*.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, określono za pomocą narzędzi *Cochrane Collaboration* (badania randomizowane) oraz skal NICE i NOS (badania nierandomizowane). Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

### Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio oceniających efekty leczenia seleksypagiem (Upravi®) stosowanym doustnie w terapii sekwencyjnej (z ERA+PDE-5i) u pacjentów z PAH w III FC-WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, w porównaniu z epoprostenolem stosowanym doustnie (i.v.) w terapii skojarzonej z PDE-5i oraz ERA (EPO+PDE-5i+ERA), z iloprostem stosowanym wziewnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (ILO+ PDE-5i+ERA) oraz treprostynilem stosowanym podskórnie lub doustnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (TRE+PDE-5i+ERA).

Uwzględniając powyższe, nie można było przeprowadzić porównania bezpośredniego.

W wyniku wyszukiwania dla ocenianego schematu terapeutycznego SEL+ERA+PD-5i zidentyfikowano 2 badania RCT: jedno II fazy (*Simonneau 2012*) przeprowadzone w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH oraz jedno III fazy (*GRIPHON*) przeprowadzone w populacji leczonych i nieleczonych wcześniej pacjentów z PAH, oba vs PL(+ERA+PDE-5i). Odnaleziono również analizę *post-hoc* (*Coghlan 2018*) do włączonego do analizy głównej badania RCT III fazy GRIPHON przeprowadzoną w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH – SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA, którzy znajdują się wyłącznie w III FC-WHO.

W wyniku osobnych wyszukiwań systematycznych przeprowadzonych dla komparatorów zidentyfikowano i włączono do analizy dla EPO+PDE-5i+ERA 2 badania: 1 badanie RCT (*EPITOME-1*), w którym porównywano dwie formy epoprostenolu AM i GM, zawierające różne nieaktywne substancje pomocnicze, w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie grupę pacjentów stosujących produkt leczniczy Veletri® oraz 1 prospektywne badanie obserwacyjne (*Bergot 2014*), dla TRE+PDE-5i+ERA: 1 badanie obserwacyjne (*Jacobs 2009*) dotyczące oceny skuteczności terapii dodanej zawierającej prostanoidy (TRE/EPO) do terapii bosentanem lub bosentanem i sildenafilem) oraz 1 badanie retrospektywne (*Olsson 2019*), w którym analizowano skuteczność treprostynilu i.v. dodanego do dotychczasowej terapii u pacjentów z PAH. W przypadku próby klinicznej *Olsson 2019* nie przedstawiono informacji, jakie konkretne leki z grupy PDE-5i oraz ERA otrzymywali pacjenci.

Natomiast w przypadku iloprostu w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań klinicznych poświęconych ocenie efektywności klinicznej schematu ILO+PDE-5i+ERA we wnioskowanej populacji.

W obliczu braku komplementarnych danych (badań RCT i badań nierandomizowanych o charakterze porównawczym) po stronie komparatora i braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego omawianych technologii, zdecydowano się zaprezentować wyniki analizy efektywności klinicznej poprzez zestawienie wyników w ramach zbliżonych (podobnych) punktów końcowych w zbliżonych okresach leczenia/obserwacji, uwzględniając różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do poszczególnych badań.

**Analiza efektywności klinicznej SEL+PDE-5i+ERA u dorosłych z PAH w III FC-WHO/NYHA, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane**

Skuteczność kliniczna analizowanej terapii trójkowej SEL+ERA+PDE-5i została potwierdzona w randomizowanym badaniu klinicznym GRIPHON III fazy i badaniu RCT II fazy *Simonneau 2012*, podczas gdy obecnie stosowane w warunkach polskich technologie alternatywne nie posiadają równie wiarygodnych dowodów naukowych odnoszących się do efektywności klinicznej. Próba kliniczna GRIPHON jest największym badaniem klinicznym w populacji z PAH, przeprowadzonym metodą zdarzeniową obejmującą 1156 pacjentów poddanych obserwacji w okresie nawet do 4,5 roku. Projekt tego badania był zgodny z aktualnymi rekomendacjami ESC/ERS do prowadzenia badań w PAH z oceną złożonego punktu końcowego obejmującego zgony z dowolnej przyczyny.

W badaniu GRIPHON (*Sitbon 2015*) seleksypag znacząco redukuje ryzyko wystąpienia zdarzeń M/M (zachorowanie/zgon) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,6 (99% CI: 0,46; 0,78) o czym świadczy istotna statystycznie i klinicznie 40% redukcja ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (p<0,001) w grupie SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA w okresie do końca trwania leczenia). Efekt leczenia SEL+PDE-5i+ERA w głównej mierze wynikał z różnic między grupami terapeutycznymi w ocenie dwóch składowych pierwszorzędowego punktu końcowego tj. progresji choroby oraz hospitalizacji wskutek PAH (81,9% zdarzeń). W ocenie hospitalizacji wskutek PAH seleksypag znacząco wpływał na wzrost czasu do wystąpienia tego zdarzenia – wzrost o 35% (p=0,0011) w porównaniu do placebo. Natomiast w ocenie progresji choroby odnotowuje się dla ocenianej interwencji wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby o 57% względem placebo (p<0,0001).

W ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego PVR wyznaczonego przez autorów badania II fazy *Simonneau 2012* statystycznie znamienne efekty leczenia seleksypagu w porównaniu do PL+PDE-5i+ERA, obliczony, jako zmiana średniej geometrycznej w 17 tyg. i wyrażonej przez odsetek wartości wyjściowych, wyniósł -30,3% (95% CI: -44,7; -12,2) w populacji *per protocol* oraz został potwierdzony w całej populacji pacjentów (statystycznie znamienne 33% redukcja PVR dla SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA).

Choć w badaniu GRIPHON nie odnotowano istotności statystycznej w ocenie braku pogorszenia FC-WHO względem placebo (78% vs 75%) kierunek zmian przemawiał na korzyść SEL+PDE-5i+ERA w 26-tygodniowym okresie obserwacji. W badaniu *Simonneau 2012* odnotowano również wyższe odsetki pacjentów z pogorszeniem klasy czynnościowej wg WHO, jak i pogorszeniem PAH w grupie placebo (dla SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA odpowiednio 6% vs 20% i 3% vs 20%) oraz

wyższy odsetek pacjentów z poprawą w FC-WHO w grupie SEL+PDE-5i+ERA (dla SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA odpowiednio 15,6% vs 10%), co wskazuje na przewagę skuteczności ocenianej interwencji względem kontroli.

W przypadku oceny 6MWT u pacjentów otrzymujących seleksypag nastąpiło wydłużenie dystansu przebytego w czasie sześciominutowego marszu w obu analizowanych badaniach. Różnica median zmian 6MWT względem wartości wyjściowych dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA w badaniu GRIPHON wyniosła 12 metrów (99% CI: 1; 24) i wykazywała istotność statystyczną, a w badaniu Simonneau 2012 wyniosła 24,2 metry (95% CI: -23,7; 72,2), a więc też przemawiała na korzyść ocenianej interwencji.

Ponadto istotne ( $p < 0,001$ ) różnice na korzyść terapii z SEL+PDE-5i+ERA względem PL+PDE-5i+ERA uzyskano w badaniu GRIPHON w ocenie stężenia białka NT-proBNP, dla którego różnica median zmian wyniosła -123 (Q1; Q3: -175; -78).

W badaniu II fazy Simonneau 2012 leczenie ocenianym schematem terapeutycznym wiązało się również z poprawą wartości większości analizowanych parametrów hemodynamicznych: RAP ( $p=0,02$ ), wskaźnika sercowego ( $p=0,01$ ) oraz SVR ( $p=0,01$ ). Nie odnotowano natomiast różnic istotnych statystycznie między seleksypagiem a kontrolą w ocenie pozostałych parametrów hemodynamicznych oraz w ocenie duszności w skali Borga.

Leczenie ocenianym schematem terapeutycznym charakteryzuje dobry i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Największa liczba występujących zdarzeń niepożądanych była typowa dla terapii związanej z zastosowaniem prostacyklin (ból głowy, biegunka, nudności, ból szczęki). W ocenie pogorszenia PAH oraz duszności uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu do PL+PDE-5i+ERA. Istotne na niekorzyść interwencji wyniki odnotowano dla następujących poza ww. AEs i TEAEs (wymioty, ból kończyn, ból mięśni i uderzenia gorąca). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie występowania co najmniej 1 AE, co najmniej 1 ciężkiego AEs, czy przedwczesnym przerwaniu leczenia w fazie titracji (do 12 tygodnia), a także w ocenie parametrów życiowych. W ocenie przerwania leczenia po osiągnięciu M/M uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść seleksypagu (NNT=7 (95% CI: 6; 11), natomiast w ocenie przedwczesnego przerwania leczenia w okresie z medianą 16,7 i 24 tyg. oraz przerwania leczenia wskutek wystąpienia AEs uzyskano wyniki na niekorzyść ocenianej interwencji. Wynik istotny statystycznie na korzyść placebo odnotowano. Istotny wynik na korzyść seleksypagu uzyskano

Analiza TEAEs (zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem seleksypagiem) wskazuje na istotną tendencję do redukcji odsetka pacjentów z danymi TEAEs w czasie od titracji (miareczkowania) do fazy podtrzymującej leczenie. Mianowicie, odnotowane TEAEs tj. ból głowy, biegunka, nudności, ból szczęki, ból mięśni, wymioty, ból kończyn, uderzenia gorąca oraz ból mięśniowo-szkieletowy, występowały częściej w fazie miareczkowania, natomiast w fazie podtrzymującej leczenia seleksypagiem odsetki pacjentów z TEAEs były już mniejsze.

Wyniki z analizy post-hoc badania GRIPHON (Coghlan 2018) dostarczają bardziej szczegółowych danych na temat efektywności klinicznej i bezpieczeństwa seleksypagu w subpopulacji pacjentów po nieskuteczności leczenia schematem ERA+PDE-5i i będących w III klasie czynnościowej wg WHO. Przeprowadzona analiza wykazała, że SEL stosowany w skojarzeniu z ERA i PDE-5i charakteryzuje się efektywnością zbliżoną do tej w populacji ogólnej z badania GRIPHON oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

W badaniu Coghlan 2018 pierwszorzędnym złożonym punktem końcowym był czas do wystąpienia zgonu lub zachorowania (M/M) związanego z PAH. W grupie chorych z III FC-WHO stosujących wcześniej terapię dwulekową (ERA+PDE-5i), SEL+PDE-5i+ERA redukuje ryzyko wystąpienia zgonu lub zachorowania o 26% w porównaniu do PL+PDE-5i+ERA (HR=0,74; [95% CI: 0,50; 1,10]), co jest zbliżone z wynikami dla całej populacji (HR=0,60). Najczęściej raportowane zdarzenia w ramach tego punktu końcowego były związane z hospitalizacją z powodu pogorszenia PAH i progresją choroby. W zależności od początkowego wyniku w 6MWT, redukcja tego ryzyka wyniosła 33% (HR=0,67; [95% CI: 0,45; 1,01]) w populacji III FC-WHO. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) dla okresu 12 msc. (na podstawie krzywych Kaplana-Meiera) wyniosło 79,5% (95% CI: 70,2; 86,1) i 70,1% (95% CI: 61,1; 77,4) odpowiednio dla SEL+PDE-5i+ERA i PL+PDE-5i+ERA w populacji III FC-WHO.

W populacji pacjentów z III FC-WHO ryzyko zgonu związanego z PAH lub hospitalizacji wskutek pogorszenia PAH w grupie przyjmujących SEL+PDE-5i+ERA było o 29% niższe, niż w grupie PL+PDE-5i+ERA (HR=0,71; [95% CI: 0,43; 1,18]). W zależności od początkowego wyniku w 6MWT, redukcja tego ryzyka wyniosła 37% (HR=0,63; [95% CI: 0,38; 1,05]) w populacji III FC-WHO. Przez koniec badania zmarło 25 pacjentów w ramieniu SEL+PDE-5i+ERA (20,5%) oraz 28 pacjentów w ramieniu PL+PDE-5i+ERA (21,1%) (HR=1,05; [95% CI: 0,61; 1,81]). W zależności od początkowego wyniku w 6MWT w populacji III FC-WHO HR wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wyniósł 0,95 (95% CI: 0,55; 1,64).

W grupie pacjentów przyjmujących SEL+PDE-5i+ERA wystąpiło łącznie 1259 zdarzeń niepożądanych, natomiast w grupie przyjmującej PL+PDE-5i+ERA 1181 AEs. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie występowania co najmniej 1 AE, co najmniej 1 SAE, pogorszenia PAH, duszności, zawrotów głowy, infekcji dróg oddechowych, zapalenia nosogardzieli, kaszlu, zmęczenia, zapalenia oskrzeli, niewydolności prawej komory, bólu brzucha, stawów, omdlenia i astenii. Z kolei dla obrzęków obwodowych oraz utraty apetytu wykazano mniejszą częstość występowania w grupie SEL+PDE-5i+ERA (wynik istotny statystycznie).

**Zestawienie wyników dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatorów: EPO+PDE-5i+ERA, TRE+PDE-5i+ERA oraz ILO+PDE-5i+ERA**

Porównując terapię skojarzoną seleksypag + antagonistę receptorów endoteliny + inhibitor fosfodiesterazy typu 5, z wybranymi komparatorami należy podkreślić, że jej skuteczność kliniczna została potwierdzona w największym dotychczas, przeprowadzonym dla populacji PAH, randomizowanym badaniu klinicznym *GRIPHON*, podczas gdy obecnie stosowane w warunkach polskich technologie alternatywne nie posiadają równie wiarygodnych dowodów naukowych odnoszących się do efektywności klinicznej. Wyniki badania *GRIPHON*, jedynego badania randomizowanego w PAH, które dostarcza długoterminowych wyników dla terapii trójlekowej zostały docenione przez autorów Wytycznych ESC/ERS 2016 i lek ten otrzymał zalecenia "IB" do stosowania w sekwencyjnej terapii skojarzonej (w tym trójlekowej) dla pacjentów w III FC-WHO.

Badania odnalezione podczas systematycznego wyszukiwania dla EPO+PDE-5i-ERA są badaniami o znacznie niższej wiarygodności. Badanie *Bergot 2014* było nierandomizowanym badaniem obserwacyjnym oceniającym pacjentów wcześniej leczonych z PAH. Natomiast badanie *EPITOME-1* było badaniem randomizowanym, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym nie zastosowano zaślepienia (*open-label*). W badaniu przeprowadzono eksploracyjną analizę danych. Ze względu na powyższe analiza statystyczna próby przedstawionej w tym badaniu ma charakter jedynie opisowy. Celem pracy *EPITOME-1* było porównanie bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki oraz skuteczności produktów leczniczych Veletri® (epoprostenol AM) i Flolan® (epoprostenol GM).

W przypadku dowodów naukowych dla komparatora TRE+PDE-5i+ERA, nie odnaleziono żadnych badań randomizowanych oceniających skuteczność terapii w populacji pacjentów z PAH w III FC-WHO. Jedyne dowody dla tego komparatora opierają się na badaniu obserwacyjnym *Jacobs 2009*, w którym porównywano efekty leczenia terapii łącznej zawierającej prostanoidy (treprostynil podawany w ciągłym wlewie podskórnym (s.c.)/epoprostenol podawany dożylnie (i.v.) oraz bosentan lub sildenafil i bosentan, oraz na badaniu retrospektywnym *Olsson 2019*, w którym analizowano skuteczność treprostynilu i.v. dodanego do dotychczasowej terapii u pacjentów z PAH.

Należy podkreślić, iż w przypadku terapii łączącej iloprost stosowanym w formie inhalacji z inhibitorem PDE-5 i ERA (ILO+PDE-5i+ERA) w populacji leczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i nierandomizowanych, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

**Zestawiając wyniki z badań dla ocenianej interwencji i komparatorów należy, zatem wyciągać konkluzje uwzględniając dość istotną heterogeniczność pod względem metodologii badań oraz charakterystyk pacjentów włączonych do niniejszej analizy.**

W żadnym z włączonych do analizy po stronie komparatorów badań nie oceniano złożonego punktu końcowego M/M, który zgodnie z wytycznymi EMA stanowi istotny klinicznie punkt końcowy dla populacji PAH. Brak oceny kluczowego dla tej analizy punktu końcowego zawierającego zgon uniemożliwia zestawienie wyników z badania *GRIPHON* z wynikami badań dla komparatorów odnośnie M/M.

Natomiast możliwe było zestawienie wyników dla zgonu z dowolnej przyczyny dla okresu obserwacji wynoszącego 70,7 tyg. - 140 tyg. dla porównania interwencji z EPO+PDE-5i+ERA oraz z TRE+PDE-5i+ERA. Odsetek zgonów ogółem był większy u pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA (40%) oraz u pacjentów stosujących TRE+PDE-5i+ERA (32%) w porównaniu do chorych stosujących SEL+PDE-5i+ERA (3,3% w populacji pacjentów w III-FC-WHO, 4,9% w populacji ogółem), lecz należy mieć na uwadze z jednej strony duże rozbieżności odnośnie wielkości porównywanych prób (w przypadku epoprostenolu) oraz z drugiej - bardziej zaawansowane PAH w badaniu dla komparatorów (stan kliniczny pacjentów był gorszy od pacjentów z badaniu *GRIPHON*), co pociąga za sobą wyższe odsetki zgonów.

W ocenie całkowitego przeżycia przedstawione dane dotyczą jedynie komparatorów EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA, ale poglądowo z uwagi na istotność kliniczną tego punktu końcowego zostały one przytoczone. U pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA w okresach obserwacji dla 1 roku, 2, i 3 lat można zaobserwować wskaźniki całkowitego przeżycia malejące

od 76% do 53% (Bergot 2014). W pracy Olsson 2019 odnoszącym się do TRE+PDE-5i+ERA wskaźniki przeżycia wolnego od przeszczepienia płuc dla 1, 3 i 5 lat wyniosły odpowiednio 81%, 53% oraz 42%.

Możliwe było również zestawienie wyników dla przeszczepienia płuc lub potrzeby przeszczepienia płuc dla okresu obserwacji również wynoszącego 70,7 tyg. - 140 tyg. dla porównania interwencji z EPO+PDE-5i+ERA oraz z TRE+PDE-5i+ERA. Zestawiając wyniki dla transplantacji, można zaobserwować, że są one zdecydowanie wyższe po stronie komparatorów (11,4% w przypadku epoprostenolu, 12% w przypadku treprostynilu) w porównaniu z ocenianą interwencją (SEL+PDE-5i+ERA). Jednak i tu mamy do czynienia z praktycznie różnym punktem końcowym, gdzie dla analizowanej interwencji oceniano potrzebę wykonania transplantacji, a dla EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA realnie przeprowadzony zabieg.

W przypadku analizy drugorzędowych punktów końcowych porównując ocenianą interwencję z EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA w 16-40 tyg. okresie obserwacji, wyniki porównawcze odnośnie statusu FC-WHO/NYHA można odnieść w ocenie wyjściowego i końcowego statusu FC-WHO/NYHA, pamiętając, że wyjściowo pacjenci w badaniu po stronie komparatorów byli w bardziej zaawansowanym stadium choroby (32% IV FC-WHO-NYHA w badaniu po stronie epoprostenolu oraz 17% IV FC-WHO w badaniu po stronie treprostynilu) w porównaniu do eksperymentu z SEL (gdzie jedynie 3 pts (0,5%) było IV FC i nie uwzględniono ich w analizie dla tego punktu końcowego). Zarówno w badaniu GRIPHON jak i badaniach po stronie EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA, obserwuje się poprawę stanu klinicznego pacjentów względem ich wyjściowego stanu (redukcja o 20% odsetka pacjentów w III FC-WHO w badaniu dla SEL vs redukcja o 32% odsetka pacjentów w IV FC-WHO/NYHA w badaniu dla EPO+PDE-5i+ERA vs redukcja o 19% odsetka pacjentów w III FC-WHO w badaniu dla TRE). Jednakże w badaniu po stronie TRE nastąpił wzrost odsetka pacjentów w IV FC-WHO o 1%.

Zestawienie parametrów hemodynamicznych było możliwe dla PVR, mPAP, RAP, wskaźnika sercowego oraz SvO<sub>2</sub> dla 16-40 tyg. okresu obserwacji. W przypadku parametru PVR odnotowano większe zmiany na korzyść komparatora EPO+PDE-5i+ERA w porównaniu do SEL+PDE-5i+ERA, istotne jednak jest, że uwzględniając fakt, że duża część pacjentów leczonych EPO+PDE-5i+ERA była w IV FC-WHO/NYHA łatwiej jest u tych pacjentów uzyskać większą poprawę parametrów hemodynamicznych. W badaniu Olsson 2019 ocena parametrów hemodynamicznych oraz stężenie białka NT-proBNP zostało wyrażone w postaci mediany (wartość początkowa oraz wartość końcowa), dlatego nie można było przeprowadzić porównania z interwencją. Zmiany w przypadku pozostałych parametrów hemodynamicznych były zbliżone pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem EPO+PDE-5i+ERA.

W ocenie sprawności wysiłkowej (6MWT) największą zmianę dystansu odnotowano na korzyść dla TRE+PDE-5i+ERA Jednak ten punkt końcowy nie może być oceniany jako pierwszorzędowy dla tego typu analiz i nie jest rekomendowany jako istotny klinicznie zgodnie z EMA [5]. Z punktu widzenia rokowania dla pacjenta z PAH istotna jest wartość bezwzględna, jaką osiąga pacjent w teście 6-minutowego marszu w wyniku leczenia, a nie zmiana ( $\Delta$ 6MWT) w stosunku do wartości wyjściowej.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA (25%) w porównaniu do ocenianej interwencji (18,2%) w 8-17 tyg. okresie obserwacji. Dla krótkiego okresu obserwacji wynoszącego 8-17 tyg. ból szczęki, nudności, biegunka, uderzenia gorąca zdecydowanie częściej występowały w przypadku komparatora EPO+PDE-5i+ERA niż w przypadku ocenianej interwencji i wynosiły odpowiednio: 36,4% vs 75%, 27,3% vs 50%, 18,2% vs 30%, 18,2% vs 45% (interwencja vs komparator). Natomiast częściej po stronie ocenianej interwencji występował ból kończyn w porównaniu do EPO+PDE-5i+ERA (30,3% vs 15%) w 8-17 tyg. okresie obserwacji. Częstość występowania bólu głowy była zbliżona pomiędzy SEL+PDE-5i+ERA oraz EPO+PDE-5i+ERA.

Porównując interwencję vs TRE PDE-5i+ERA w długim okresie obserwacji (17,7-18,4 msc.) w analizie zdarzeń niepożądanych mniej korzystne wyniki dla ocenianej interwencji uzyskano dla występowania bólu głowy, biegunki oraz nudności. Jednak należy mieć na uwadze dość znaczące różnice w wielkości porównywanych prób, gdzie N=575 pacjentów w populacji ogółem oraz N=122 pacjentów w populacji w III FC-WHO vs 10 pacjentów odpowiednio dla SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+PDE-5i+ERA. Zatem wyniki mogą być niemiarodajne.

Należy mieć również na uwadze, że do częstych miejscowych zdarzeń niepożądanych spowodowanych podawaniem treprostynilu drogą infuzji podskórnej należą ból i reakcje odczynowe w miejscu podania infuzji, które mogą prowadzić aż do odstawienia terapii. Infuzja podskórna wymaga zapewnienia ciągłego dostępu do rezerwowej pompy infuzyjnej i zestawów do podskórnej infuzji. W badaniu Jacobs 2009, w przypadku TRE+PDE-5i+ERA najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było podrażnienie w miejscu wkłucia (40%). Jest to spowodowane inwazyjną drogą podania TRE pacjentowi, czego możemy uniknąć stosując doustną terapię z seleksypagiem i zapewniając tym samym wydajniejszy compliance wśród pacjentów leczonych SEL, co w następstwie może przekładać się na lepszą skuteczność kliniczną u tych pacjentów.

### Efektywność kliniczna na podstawie faz przedłużonych badań RCT

Dane z fazy *open-label extension* (OLE) badania *GRIPHON* wskazują, że przeżycie pacjentów leczonych seleksypagiem od początku terapii (SEL/SEL) po 5 latach wyniosło 75,7%, natomiast leczonych PL/SEL wyniosło 64,9%. Natomiast w przypadku populacji ogółem (N=953 pacjentów) przeżycie po 5 latach wyniosło 72,6%.

Obecnie raportowane przeżycie 5-letnie w ramach francuskiego rejestru pacjentów wynosi ok. 57% [39]. Co więcej, najdłuższe przeżycie pacjentów z PAH w badaniu *GRIPHON* z OLE, wiązało się z korzystnym profilem bezpieczeństwa terapii SEL. **Wyniki te mogą stanowić podstawę do stosowania SEL w ramach długoletniej terapii.**

### Poszerzona ocena bezpieczeństwa

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą: bóle głowy, zaczerwienienie twarzy, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, nudności, wymioty, biegunka, oraz ból: szczęki, stawów, mięśni, kończyn. W wyniku wyszukiwania na stronach internetowych URLPWiPB oraz EMA zidentyfikowano komunikaty o zakończonej dodatkowej analizie bezpieczeństwa leku Uptravi®. Agencje te na podstawie przeanalizowanych danych zalecają dalsze stosowanie leku zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL. EMA podsumowuje, że leczenie seleksypagiem nie powoduje wzrostu umieralności u pacjentów z PAH.

### Efektywność praktyczna

Przeanalizowane w ramach oceny efektywności praktycznej najnowsze doniesienia konferencyjne, jak również przeanalizowane badania obserwacyjne podkreślają wagę terapii seleksypagiem w populacji pacjentów z PAH. Przytaczane są obiecujące dane dotyczące efektywności praktycznej SEL oraz dane z rejestru pacjentów *SPHERE*, które potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa terapii SEL+PDE-5i+ERA. Doniesienia konferencyjne wskazują, że istnieje duże zapotrzebowanie na nowe skuteczne terapie dla pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

### Wnioski

Analizowany problem zdrowotny - tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) - jest to ciężka, postępująca choroba naczyń płucnych, charakteryzująca się proliferacją naczyń i przebudową małych tętnic płucnych. Pacjenci z PAH doświadczają narastających objawów takich jak duszność podczas wysiłku fizycznego, zmęczenie, ból w klatce piersiowej i zawroty głowy, wysokiej zachorowalności, częstych hospitalizacji, a ostatecznie niewydolności prawego serca prowadzącej do śmierci. W PAH istotne jest, aby choroba została zdiagnozowana w jak najwcześniejszym stadium, a leczenie zostało wdrożone jak najszybciej, umożliwiając jednocześnie uzyskanie dobrej odpowiedzi pacjenta na daną terapię. Do połowy lat 90-tych rokowanie chorych z PAH było bardzo niekorzystne wskutek ograniczonych możliwości leczenia. Obecnie dostępne opcje terapeutyczne znacznie poprawiły perspektywę pacjentów z PAH.

Z perspektywy zdrowia publicznego obciążenie społeczno-ekonomiczne w odniesieniu do chorób rzadkich w tym PAH jest duże. PAH jest wyniszczającą chorobą, która przenika wszystkie aspekty życia codziennego pacjenta: funkcjonowanie fizyczne, społeczne i emocjonalne.

Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, których stan choroby, pomimo leczenia z zastosowaniem wcześniejszej terapii nie ulega poprawie i pozostają w III FC-WHO lub ulega pogorszeniu do III FC- WHO, stanowią szczególną grupę chorych, dla których doustna terapia trójlekowa SEL+PDE-5i+ERA jest szansą na uzyskanie poprawy i kontroli objawów PAH oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń zachorowanie/zgon (M/M), co zostało udowodnione w największym dotychczas badaniu randomizowanym w PAH, do którego włączono 1 156 pacjentów (*GRIPHON*). SEL jest jedyną terapią PAH o udowodnionej skuteczności długoterminowej w skojarzeniu z ERA i PDE-5i.

W przypadku PAH zalecane jest dokonywanie regularnej, wieloparametrycznej oceny w celu stratyfikacji pacjentów według kategorii ryzyka, odzwierciedlających niskie, pośrednie i wysokie ryzyko zgonu w ciągu jednego roku. Wieloczynnikowa ocena ryzyka jest zasadniczą częścią procesu leczenia, a wdrożenie tego narzędzia jest zalecane w przypadku oceny wstępnej pacjenta w celu zapewnienia zindywidualizowanej strategii leczenia dla każdego pacjenta z PAH, a następnie monitorowania odpowiedzi pacjentów na stosowaną terapię. Wybór strategii leczenia powinien opierać się na ocenie ryzyka 1-rocznego zgonu pacjenta [15]. U pacjentów pozostających w grupie o pośrednim ryzyku zgonu pomimo stosowania podwójnej terapii skojarzonej (ERA+PDE-5i/riociguat) należy rozważyć dołączenie do leczenia seleksypagu. U pacjentów w trakcie potrójnej

terapii skojarzonej obejmującej seleksypag lub prostacyklinę podawaną w sposób inny niż parenteralny, którzy pozostają w grupie o pośrednim ryzyku zgonu lub są kwalifikowani do grupy o dużym ryzyku zgonu, powinno się rozważyć zastosowanie podskórnej lub dożyłnej prostacykliny. Jeżeli po zastosowaniu początkowego leczenia pacjent pozostaje w grupie o dużym ryzyku zgonu, zalecane jest zastosowanie maksymalnego leczenia obejmującego potrójną terapię z użyciem parenteralnej prostacykliny [15].

Należy zauważyć, że w przypadku żadnego innego schematu leczenia (zawierającego treprostynil, iloprost czy epoprostenol) skuteczność i bezpieczeństwo tych opcji terapeutycznych nie została udowodniona ani w badaniach długoterminowych ani w terapii trójkowej. Ponadto nie ma badań randomizowanych z tymi cząsteczkami oceniających istotny z punktu widzenia rokowania odległego dla pacjenta punkt końcowy obejmujący zgony, taki jak złożony punkt końcowy w badaniu GRIPHON dla seleksypagu (zachorowania/zgony, M/M). Istotność tego punktu końcowego w populacji pacjentów z PAH została potwierdzona m.in. w publikacji *McLaughlin 2018*. Wyniki analizy "Landmark" wskazują, że zdarzenie zachorowania związane z PAH jest wskaźnikiem prognostycznym przeżycia. Ryzyko zgonu u pacjentów, którzy doświadczyli zachorowania związanego z PAH przed upływem 3, 6 i 12 miesięcy było około czterokrotnie wyższe niż u pacjentów, u których nie doszło do tego zachorowania. Dodatkowo, co należy podkreślić, seleksypag jest jedynym obecnie lekiem w Polsce zarejestrowanym do stosowania w terapii trójkowej dla pacjentów chorujących na PAH i będących w II i III klasie czynnościowej wg WHO.

Wyniki z analizy *post-hoc* badania GRIPHON dostarczają bardziej szczegółowych danych na temat efektywności klinicznej i bezpieczeństwa seleksypagu w subpopulacji pacjentów po nieskuteczności leczenia schematem ERA+PDE-5i i będących w III klasie czynnościowej wg WHO. Przeprowadzona analiza wykazała, że SEL stosowany w skojarzeniu z ERA i PDE-5i charakteryzuje się efektywnością zbliżoną do tej w populacji ogólnej z badania GRIPHON oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Przewagą seleksypagu nad prostacyklinami jest również doustna droga podania leku, a dzięki długiemu okresowi półtrwania jego metabolitu wynoszącego między 9,4 h a 12,6 h jest on podawany tylko dwa razy na dobę. Podawanie leku zaledwie dwa razy na dobę jest istotne w kontekście efektywności danej terapii, która jest tym wyższa, im wyższy *compliance* u pacjentów stosujących leczenie. W przypadku alternatywnych opcji terapeutycznych droga administracji leku wpływa negatywnie na zachowanie *compliance*, a więc i pośrednio na skuteczność terapii oraz na profil bezpieczeństwa. Ponadto doustne podanie seleksypagu jest bardzo korzystne w odniesieniu do możliwości przyspieszenia decyzji odnośnie wdrożenia trzeciego leku przez lekarza/pacjenta w porównaniu do terapii, które budzą lęk tj. terapie stosowane dożylnie, podskórnie czy też w inhalacjach.

Tachyfilaksja w przypadku prostacyklin, czyli występowanie szybkiej utraty wrażliwości na lek podczas jego częstego podawania, powoduje konieczność podnoszenia jego dawki w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie, co z kolei wiąże się z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych (zwłaszcza miejscowych i skórnych dla podania podskórnego), a ponad wszystko powoduje wzrost kosztu terapii dla każdego pacjenta. W próbach klinicznych średnia dawka treprostynilu podawana pacjentom po 12 miesiącach wynosiła 26 ng/kg mc./min, po 24 miesiącach 36 ng/kg mc./min, a po 48 miesiącach 42 ng/kg mc./min. W przypadku seleksypagu indywidualna dobową dawkę podtrzymującą pozostaje bez zmian, a dodatkowo koszt terapii podtrzymującej produktem Upravi® jest taki sam bez względu na wielkość dawki docelowej.

Wobec powyższych ograniczeń dla terapii prostacyklinami, doustne podanie seleksypagu naśladującego działanie prostacykliny jest istotnym ułatwieniem dla pacjenta w utrzymaniu *compliance*.

Podsumowując, można stwierdzić, że wnioskowana terapia trójkowa (SEL+PDE-5i+ERA) stanowi obiecującą i ważną, ze względu na możliwość odsunięcia w czasie istotnych klinicznie zdarzeń (pogorszenie kliniczne, hospitalizacje związane z PAH), a tym samym konieczność włączenia kosztownych (treprostynil, epoprostenol terapii prostacyklinami parenteralnymi oraz stanowi przyjazną dla pacjenta i wygodną w zastosowaniu opcję terapeutyczną, która nie niesie ryzyka związanego z działaniami niepożądanymi występującymi wskutek podania pozajelitowego prostacyklin, a także może przyczynić się do efektywniejszego *compliance* w porównaniu do prostacyklin stosowanych w formie inhalacji.

## 1. METODYKA

### 1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2], w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [3] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer’s Handbook)* [4]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [4];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

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

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

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

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.



- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, z uwagi na niemożność przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (brak badań RCT dla komparatorów).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest **ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Uptravi® (seleksypag)** stosowanego doustnie w dawkach w zakresie od 200 do 1600 µg podawanych dwa razy na dobę **w leczeniu sekwencyjnym** (terapia skojarzona z PDE-5i i ERA) **dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH)** będących **w klasie czynnościowej III**, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, **w porównaniu z terapią trójlekową**: iloprostem stosowanym w formie inhalacji w terapii skojarzonej z sildenafilem oraz bosentanem, treprostynilem podawany dożylnie (i.v.) lub podskórnie (s.c.) w terapii skojarzonej z sildenafilem oraz bosentanem oraz epoprostenolem stosowanym dożylnie (i.v.) w terapii skojarzonej z sildenafilem oraz macytentanem.

Należy podkreślić, iż możliwa jest zamiana bosentanu na macytentan w przypadku wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AsPAT lub AIAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy) pod warunkiem uzyskania zmniejszenia wartości transaminaz po odstawieniu bosentanu.

Z uwagi na zakres refundacji produktów leczniczych z grupy PDE-5 i ERA, seleksypag powinien być dołączany do skojarzonej terapii sildenafilem i bosentanem. Możliwe jest dodanie seleksypagu do skojarzonej terapii sildenafilem i macytentanem jeśli macytentan włączono zamiast bosentanu z powodu wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AsPAT lub ALAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy), które ustąpiło po jego odstawieniu oraz w przypadku, gdy leczenie w schemacie seleksypag + sildenafil + bosentan było nieskuteczne.

Leczenie seleksypagiem w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej ma być realizowane w ramach programu lekowego.

W dalszej części analizy, biorąc pod uwagę zapisy obecnie obowiązującego Programu Lekowego (dopuszcza on także stosowanie macytentanu w trójlekowym skojarzeniu z treprostynilem i sildenafilem oraz iloprestem i sildenafilem w przypadku spełnienia następującego warunku: wystąpienie cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem [wartość AsPAT lub AIAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy], pod warunkiem uzyskania zmniejszenia wartości transaminaz po odstawieniu bosentanu) oraz różne schematy leczenia stosowane we wstępnie zidentyfikowanych badaniach (np. brak informacji na temat rodzaju zastosowanych leków ERA i/lub PDE-5i), w celu ujednoczenia nazewnictwa w dokumencie, wybrane komparatory będą zdefiniowane następująco:

- epoprostenol stosowany dożylnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (EPO+PDE-5i+ERA);
- iloprost stosowany wziewnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (ILO+ PDE-5i+ERA);
- treprostynil stosowany podskórnie lub dożylnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (TRE+PDE-5i+ERA).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.*

### 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji (zgodnie z PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci (od 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej III, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.</li> </ul> <p>W przypadku braku dowodów naukowych dla ww. populacji docelowej do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci pediatryczni i młodzież (osoby &lt;18 roku życia);</li> <li>• Inne rodzaje niż tętnicze nadciśnienie płucne, np. PH żyłne, PH związane z przewlekłą chorobą zakrzepowozatorową, itd.;</li> <li>• Badania przeprowadzone wyłącznie w populacji pacjentów z klasą czynnościową I, II lub IV FC-WHO;</li> <li>• Populacja azjatycka<sup>^</sup>;</li> <li>• Pacjenci uprzednio nieleczeni, którzy stanowili całą populację badania.</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seleksypag podawany doustnie w dawce zgodnej z ChPL w leczeniu sekwencyjnym (terapia skojarzona z PDE-5i i ERA)</li> </ul> <p>W przypadku braku dowodów naukowych wyłącznie dla terapii trójlekowej do analizy kwalifikowano badania, których pacjenci oprócz terapii trójlekowej przyjmowali także monoterapię lub terapię dwulekową z wykorzystaniem seleksypagu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jedynie monoterapia lub duoterapia SEL/SEL+ERA lub PDE-5i;</li> <li>• Nieadekwatne dawkowanie oraz droga podania.</li> </ul>
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• epoprostenol stosowany dożylnie z inhibitorem PDE-5i ERA (EPO+PDE-5i+ERA);</li> <li>• iloprost stosowany wziewnie z inhibitorem PDE-5i ERA (ILO+PDE-5i+ERA);</li> <li>• treprostynil stosowanym podskórnie lub dożylnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (TRE+PDE-5i+ERA).</li> </ul> <p>Dawkowanie zgodne z ChPL poszczególnych produktów leczniczych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie niezgodne z zalecanym dla substancji czynnych w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym;</li> <li>• Droga podania inna niż droga podania produktów leczniczych finansowanych ze środków publicznych w Polsce w populacji docelowej;</li> <li>• Prostacykliny stosowane wyłącznie w monoterapii lub terapii dwulekowej.</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	W przypadku braku dowodów naukowych wyłącznie dla terapii trójlekowej do analizy kwalifikowano badania, których pacjenci oprócz terapii trójlekowej przyjmowali także monoterapię lub terapię dwulekową z wykorzystaniem prostacyklin.	
Wyniki	<p>1. <b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• złożony punkt końcowy: zachorowania/zgony;</li> <li>• analiza przeżycia;</li> <li>• zgony wskutek PAH/z dowolnej przyczyny;</li> <li>• hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH;</li> <li>• pogorszenie PAH;</li> <li>• zastosowanie terapii dodatkowych wskutek pogorszenia PAH;</li> <li>• poprawa stanu sprawności (mierzona jako zmiana w klasie FC-WHO/NYHA);</li> <li>• potrzeba transplantacji wskutek pogorszenia PAH;</li> <li>• poprawa wydolności wysiłkowej (6MWT);</li> <li>• parametry hemodynamiczne;</li> <li>• poziom NT-proBNP;</li> </ul> <p>2. <b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przerwanie leczenia/ badania;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane;</li> <li>• TEAE;</li> <li>• Ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>• Parametry życiowe i laboratoryjne.</li> </ul>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza główna: badania randomizowane RCT;</li> <li>• Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne**.</li> </ul> <p>Warunkiem włączenia badań do analizy głównej jest ich dostępność w postaci publikacji pełnotekstowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania wtórne,</li> <li>• Opisy przypadków</li> <li>• Listy, komentarze</li> </ul>
Status publikacji	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej, w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim	Inne

<sup>^</sup>Nie uwzględniano badań, w których 100% populacji stanowili Azjaci;

<sup>\*\*</sup>W przypadku nie odnalezienia przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICO(s), dopuszcza się możliwość włączenia przeglądów systematycznych spełniających jedynie kryterium populacji oraz interwencji.

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia seleksypagiem (Upravi®) stosowanym doustnie, w terapii sekwencyjnej (w skojarzeniu z doustnie podawanymi: inhibitorem PDE-5 (np. sildenafil) i antagonistą receptorów endotelinowych (bosentan lub macytentan) z epoprostenolem stosowanym dożylnie z inhibitorem PDE-5 i antagonistą receptorów endotelinowych ERA (EPO+PDE-5i+ERA), z iloprostem stosowanym wziewnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (ILO+PDE-5i+ERA) oraz z treprostynilem stosowanym podskórnie lub dożylnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (TRE+PDE-5i+ERA). Uwzględniając powyższe, nie można było przeprowadzić porównania bezpośredniego.

Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań<sup>1</sup> [3], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla interwencji alternatywnych.

Wstępne wyszukiwanie wskazywało, że nie przeprowadzono dotychczas wysokiej wiarygodności randomizowanych badań klinicznych dla wybranych komparatorów w analizowanej populacji pacjentów.

<sup>1</sup> tj. w celu przedstawienia porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – nierefundowaną lub z naturalnym przebiegiem choroby

Z tego względu kryteria włączenia dla komparatora poszerzono, dopuszczając kwalifikację do przeglądu badań z najniższego poziomu wiarygodności.

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej dla komparatora zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci (od 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej III, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.</li> </ul> <p>W przypadku braku dowodów naukowych dla ww. populacji docelowej do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci pediatryczni i młodzież (osoby &lt;18 roku życia);</li> <li>Inne rodzaje niż tętnicze nadciśnienie płucne, np. PH żyłne, PH związane z przewlekłą chorobą zakrzepowozatorową, itd.;</li> <li>Badania przeprowadzone wyłącznie w populacji pacjentów z klasą czynnościową I, II lub IV FC-WHO;</li> <li>Populacja azjatycka<sup>Λ</sup>;</li> <li>Pacjenci uprzednio nielečení, którzy stanowili całą populację badania.</li> </ul>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>epoprostenol stosowany dożylnie z inhibitorem PDE-5i ERA (EPO+PDE-5i+ERA)&amp;;</li> <li>iloprost stosowany wziewnie z inhibitorem PDE-5i ERA (ILO+PDE-5i+ERA)&amp;;</li> <li>treprostynil stosowanym podskórnym lub dożylnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (TRE+PDE-5i+ERA)&amp;.</li> </ul> <p>Dawkowanie zgodne z ChPL poszczególnych produktów leczniczych.</p> <p>W przypadku braku dowodów naukowych wyłącznie dla terapii trójlekowej do analizy kwalifikowano badania, których pacjenci oprócz terapii trójlekowej przyjmowali także monoterapię lub terapię dwulekową z wykorzystaniem prostacyklin.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dawkowanie niezgodne z zalecanym dla substancji czynnych w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym;</li> <li>Droga podania inna niż droga podania produktów leczniczych finansowanych ze środków publicznych w Polsce w populacji docelowej;</li> <li>Prostacykliny stosowane wyłącznie w monoterapii lub terapii dwulekowej.</li> </ul>
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jakikolwiek komparator/Brak komparatora</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia</li> </ul>
Wyniki	<p>3. <u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>złożony punkt końcowy: zachorowania/zgony;</li> <li>analiza przeżycia;</li> <li>zgony wskutek PAH/z dowolnej przyczyny;</li> <li>hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH;</li> <li>pogorszenie PAH;</li> <li>zastosowanie terapii dodatkowych wskutek pogorszenia PAH;</li> <li>poprawa stanu sprawności (mierzona jako zmiana w klasie FC-WHO/NYHA);</li> <li>potrzeba transplantacji wskutek pogorszenia PAH;</li> <li>poprawa wydolności wysiłkowej (6MWT);</li> <li>parametry hemodynamiczne;</li> <li>poziom NT-proBNP;</li> </ul> <p>4. <u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwanie leczenia/ badania;</li> <li>Zdarzenia niepożądane;</li> <li>TEAE;</li> <li>Ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>Parametry życiowe i laboratoryjne.</li> </ul>	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	<p>Do analizy zostaną włączone następujące badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane RCT;</li> <li>• badania bez randomizacji – prospektywne i retrospektywne (w przypadku braku badań RCT o wysokiej wiarygodności);</li> <li>• badania obserwacyjne (w przypadku braku badań RCT o wysokiej wiarygodności);</li> <li>• dane z rejestrów (w przypadku braku badań RCT o wysokiej wiarygodności).</li> </ul> <p><u>Warunkiem włączenia badań do analizy głównej jest ich dostępność w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania wtórne</li> <li>• Przeglądy systematyczne</li> <li>• Opisy przypadków</li> <li>• Listy, komentarze</li> </ul>
Status publikacji	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej, w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim	Inne

<sup>^</sup>Nie uwzględniano badań, w których 100% populacji stanowili Azjaci;  
&Uwzględniano próby kliniczne, w których odsetek pacjentów otrzymujących terapię trójlekową wynosił >20%, jak również przyjęto założenie o włączeniu badań w przypadku braku danych na temat liczby pacjentów stosujących schematy trójlekowe

Dodatkowo z uwagi na brak odpowiednich randomizowanych badań dla komparatorów uniemożliwiona była również analiza pośrednia ocenianej terapii z interwencją alternatywną. Wobec czego analiza efektywności klinicznej dla seleksypagu została oparta o **zestawienie wyników z dostępnymi badaniami dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatorów.**

Pozostałe zidentyfikowane publikacje prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej seleksypagu niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej przedstawiono w rozdziałach dodatkowych, z zastosowaniem następujących kryteriów włączenia/wykluczenia.

- **Efektywność kliniczna seleksypagu na podstawie faz przedłużonych badań RCT** (dopuszczono możliwość włączenia badań dostępnych w postaci abstraktów, np. doniesień konferencyjnych);
- **Analiza uzupełniająca** seleksypagu na podstawie badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej (eksperymentalne badanie nierandomizowane, populacja azjatycka);
- **Efektywność praktyczna** seleksypagu (badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, dane z rejestrów; dopuszczono możliwość włączenia badań dostępnych w postaci abstraktów, np. doniesień konferencyjnych);
- **Poszerzona ocena bezpieczeństwa:**
- profil bezpieczeństwa wg ChPL;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
- dane pochodzące z dodatkowych badań np. analizy *post-hoc* zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania seleksypagu.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych.

## 1.4. Metody identyfikacji badań

### 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Upravi® (seleksypag) stosowany w terapii sekwencyjnej

u pacjentów z PAH w III FC-WHO/NYHA z nieodpowiednią odpowiedzią na wcześniejsze leczenie skojarzone z inhibitorem PDE-5 oraz ERA.

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 strategię odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - EMBASE;
  - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;

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

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

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w Załączniku 16.1.

Data ostatniego wyszukiwania badań wtórnych w bazach medycznych: Embase, PubMed i Cochrane Library to 15.11.2019 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

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

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

#### 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

W sytuacji nie odnalezienia prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji (SEL) stosowanej w terapii sekwencyjnej (w terapii trójlekowej z ERA+PDE-5i) z interwencją opcjonalną, stanowiącą odpowiedni komparator dla ocenianej interwencji (EPO+PDE-5i+ERA, ILO+PDE-5i+ERA, TRI+PDE-5i+ERA), przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji dla wymienionych komparatorów.

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

Ograniczenie się podczas wyszukiwania na terapię trzylekową SEL+PDE-5i+ERA nie byłoby wystarczająco „czułe” zwłaszcza, że nie spodziewano się dużych rekordów z uwagi na fakt, że seleksypag jest nową niedawno dopuszczoną do obrotu doustną opcją terapeutyczną. W związku z tym, celem odnalezienia wszystkich dostępnych badań, podjęto decyzję by wyszukiwanie dla ocenianej interwencji zostało przeprowadzone możliwie „szeroko” poprzez wprowadzenie odpowiednich słów kluczowych dla seleksypagu, bez zawężenia na terapię dwu czy trzylekową. Jeśli chodzi o oddzielne wyszukiwania systematyczne dla komparatorów, również przeprowadzono je szerzej nie zawężając się na terapię stosowaną w skojarzeniu, ani na rodzaj komparatora.

Przeszukano następujące zasoby:

elektroniczne bazy danych:

- Medline przez PubMed;
- Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
- EMBASE;

serwisy internetowe:

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

rejstry badań klinicznych:

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

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

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

Data ostatniego wyszukiwania badań pierwotnych w bazach medycznych: Embase, PubMed i Cochrane Library to 15.11.2019 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Załączniku 16.1.

## Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez

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

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

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

### 1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

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

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronach [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) wpisano słowa kluczowe: „seleksypag” OR „Upravi”.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* odnaleziono 22 rekordów, spośród których 13 posiadających status badań zakończonych (*completed*), 3 – z ukończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*), 4 z rozpoczętą fazą rekrutacji (*recruiting*), 1 o statusie – *withdrawn*, 1 o statusie - *not yet recruiting*.

W przypadku badań zakończonych (*completed*) 8 badań nie dotyczyło wnioskowanej populacji (7 badań było prowadzonych wśród zdrowych osób, 1 badanie odnosiło się do twardziny układowej). 3 badania posiadały nieadekwatny cel (*NCT02471183* - badanie *Frost 2018*, wykluczone z niniejszej analizy oraz *NCT03187678* i *NCT01389206*).

Spośród odszukanych badań o statusie *completed*, te spełniające kryteria włączenia do analizy pokrywały się z wcześniej odnalezionymi rekordami podczas wyszukiwania w bazach *PubMed*, *Cochrane* oraz *Embase* (badanie *GRIPHON* – *NCT01106014* oraz badanie *Simonneau 2012* - *NCT00993408*).

W wyniku przeszukiwania rejestru *clinicaltrialsregister.eu* na dzień 14.11.2019 r. nie odnaleziono żadnego rekordu. Należy podkreślić, iż w wyszukiwaniu przeprowadzonym w bazie *clinicaltrialsregister.eu* w dniu 11.09.2019 r. uzyskano 12 rekordów.

## 1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;



- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w Załączniku 16.14.

## 1.6. Ocena jakości danych

### 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby (██████), przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [4], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- błąd selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- błąd przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- błąd związany z utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- błąd detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- błąd raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności:  $\geq 5$  punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania),  $< 3$  punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [2]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [9]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę *Newcastle - Ottawa Scale (NOS)* [10] – narzędzie do oceny badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych, NICE do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*) [9] oraz AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [11].

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku 16.13.

### 1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

## 1.7. Analiza ilościowa

### 1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [2].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [4, 7, 12, 13].

Z uwagi na brak odnalezionych badań bezpośrednio porównujących wyniki dla ocenianej interwencji z wynikami dla komparatorów, ani żadnej innej interwencji mogącej stanowić komparator pośredni, poprzez którego możnaby przeprowadzić analizę pośrednią, wyniki zostały zestawione tabelarycznie i opisowo. Wykonana została narracyjna/tabelaryczna synteza danych dotyczących metodyki, populacji (z uwzględnieniem podgrup), interwencji, wyników dotyczących skuteczności (istotne klinicznie punkty końcowe) i bezpieczeństwa z uwzględnieniem parametrów statystycznych.

### 1.7.2. 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 [4], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

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 [4].

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*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

### 1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

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

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). 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. 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).

## 2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (Cook 1997) [14]:

- ✓ sprecyzowane pytanie kliniczne,
- ✓ pełna strategia wyszukiwania,
- ✓ predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych,
- ✓ *critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań,
- ✓ prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

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

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*);
- *NICE* (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);

jak również przeszukano bazy *PubMed* i *EMBASE* pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 15.11.2019 roku.

W niniejszej analizie w przypadku nie odnalezienia przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICO(s), dopuszczono możliwość włączenia przeglądów systematycznych spełniających jedynie kryterium populacji oraz interwencji.

Odnaleziono łącznie 8 publikacji spełniających sprecyzowane w niniejszym raporcie kryteria z pewnymi wyjątkami: *Lajoie 2016* [25], *Liu 2016* [26], *Badiani 2015* [27], *Jain 2017* [28], *Fox 2016* [29], *Wang 2018* [30], *Lin 2018* [31] oraz *Picken 2019* [32].

Żadne z odnalezionych przeglądów systematycznych nie spełniały jednak kryterium PICO(s) odnośnie komparatora, mianowicie w żadnym z odnalezionych przeglądów systematycznych nie oceniano analizowanej terapii w porównaniu do wybranych opcji alternatywnych: EPO+PDE-5i+ERA, ILO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA. Przeprowadzone oceny seleksypagu dodanego do terapii podstawowej oceniano jedynie względem placebo lub terapii konwencjonalnej, a także w przypadku metaanalizy wszystkich badań względem poszczególnych monoterapii oraz terapii skojarzonych, niebędących komparatorami w niniejszej analizie.

Charakterystyka i podsumowanie wyników z ww. przeglądów systematycznych zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 3. Zestawienie i charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oceniających analizowaną interwencję

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<u>Lajoie 2016 [25]</u> <u>Podtyp badania:</u> <u>IA</u>	<p>Cel: porównanie terapii wielolekowej i monoterapii w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: <i>MEDLINE, Embase, Cochrane Library, abstrakty konferencyjne</i></p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 1. stycznia 1990 do 31. maja 2015</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z PAH</p> <p>Interwencja: Seleksypag + leczenie podstawowe – sildenafil i/lub antagonist receptorów endoteliny (ERA) [badanie Simonneau 2012] lub ERA i/lub inhibitor fosfo-5-diesterazy lub brak leczenia [badanie GRIPHON 2015]</p> <p>Komparatory: tylko leczenie podstawowe</p> <p>Metodyka: prospektywne badania kliniczno-kontrolne z randomizacją (RCT)</p> <p>Punkty końcowe: pogorszenie stanu pacjenta: nasilenie objawów, zgon, konieczność transplantacji lub zastosowania intensywnego leczenia; sprawność (odległość, jaką pacjent pacjent jest w stanie pokonać w trakcie testu: 6-minute walking distance, 6MWT)</p>	<p>Włączone badania: dla opisywanego porównania - 2 badania obejmujące odpowiednio 43 poddane metaanalizie [Simonneau 2012] i 1156 [GRIPHON] - łącznie 1199 pacjentów</p> <p>Wyniki: Na podstawie przeprowadzonej analizy ilościowej wykazano zmniejszone ryzyko pogorszenia stanu pacjenta w przypadku leczenia kombinowanego (Seleksypag + leczenie podstawowe), współczynnik ryzyka RR = 0,63 (95% CI: 0,52-0,76); p&lt;0,00001 oraz silniejszy pozytywny wpływ terapii kombinowanej na 6MWT, współczynnik ryzyka RR = 12,39 (95% CI: 4,10-20,68); p&lt;0,003</p> <p>Wnioski: Terapia wielolekowa z włączeniem leku Seleksypag skutkuje lepszymi rezultatami w zakresie badanych punktów końcowych w porównaniu z leczeniem podstawowym</p>
<u>Liu 2016 [26]</u> <u>Podtyp badania:</u> <u>IA</u>	<p>Cel: porównanie terapii wielolekowej i monoterapii w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: <i>PubMed, Embase, Cochrane, rejestry badań (clinicaltrials.gov)</i></p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do października 2015</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z PAH</p> <p>Interwencja: <u>leczenie podstawowe</u> – sildenafil i/lub antagonist receptorów endoteliny (ERA) + <u>Seleksypag</u> [badanie Simonneau 2012]</p> <p>Komparatory: tylko leczenie podstawowe</p> <p>Metodyka: prospektywne badania kliniczno-kontrolne z randomizacją (RCT)</p> <p>Punkty końcowe: brak analizy</p>	<p>Włączone badania: dla opisywanego porównania – jedno badanie, 43 pacjentów [Simonneau 2012]</p> <p>Wyniki: badanie uwzględnione w przeglądzie, jednak brak metaanalizy uwzględniającej to porównanie</p> <p>Wnioski: brak</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Badiani 2015 [27]</b></p> <p><b>Podtyp badania: IA</b></p>	<p><b>Cel:</b> porównanie terapii wielolekowej i monoterapii w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><b>Źródła informacji:</b> PubMed, Embase, Cochrane, rejestry badań (clinicaltrials.gov)</p> <p><b>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</b> od 1. stycznia 2000 do 31. grudnia 2014</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z PAH</p> <p><b>Interwencja:</b> Seleksypag [badanie GRIPHON 2015]</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p> <p><b>Metodyka:</b> prospektywne badania kliniczno-kontrolne z randomizacją (RCT)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> pogorszenie stanu pacjenta</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 635 pacjentów z badania GRIPHON: (578 pts w grupie SEL i 57 pts w grupie PL)</p> <p><b>Wyniki:</b> Dla porównania SEL vs PL wykazano istotność statystyczną OR (95% CI) na korzyść analizowanej interwencji w ocenie klinicznego pogorszenia, natomiast nie wykazano istotności statystycznej względem monoterapii ERA, PDE-5i i prostanoidami (choć kierunek zmian w porównaniu z prostanoidami przemawiał na korzyść SEL).</p> <p><b>Wnioski:</b> Seleksypag jest istotnie bardziej efektywny niż placebo w ocenie pogorszenia stanu pacjenta, natomiast w ocenie różnych klas leków między sobą nie wykazano istotności statystycznej w ocenie tego punktu końcowego.</p>
<p><b>Jain 2017 [28]</b></p> <p><b>Podtyp badania: IA</b></p>	<p><b>Cel:</b> porównanie (pośrednie lub bezpośrednio) różnych dostępnych leków w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><b>Źródła informacji:</b> MEDLINE, Cochrane, EMBASE, Web of Science, CINAHL, ClinicalTrials.gov</p> <p><b>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</b> od 1. stycznia 1990 do lipca 2015</p>	<p><b>Interwencja:</b> Seleksypag [badania: Simonneau 2012 i GRIPHON 2015]</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p> <p><b>Metodyka:</b> prospektywne badania kliniczno-kontrolne z randomizacją (RCT)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> śmiertelność, klasa funkcjonalna wg. WHO, sprawność (6MWT), pogorszenie stanu pacjenta, konieczność hospitalizacji</p>	<p><b>Włączone badania:</b> dla opisywanego porównania - 2 badania obejmujące odpowiednio 43 [Simonneau 2012] i 1156 [GRIPHON 2015] – łącznie 1199 pacjentów.</p> <p>Ponadto przeprowadzono analizę sieciową uwzględniającą wszystkie badania dla ERA, PDE-5i, prostanoidów, ERA+PDE-5i, Riociguatu, Seleksypagu – łącznie 31 badań RCT.</p> <p><b>Wyniki i wnioski:</b> Na podstawie przeprowadzonej analizy sieciowej wyniki wskazują na brak różnic istotnych statystycznie w ocenie zgonów, 6MWT dla porównywanych terapii z SEL. Jednak odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść SEL w ocenie AEs dla porównania vs PL (RR=2,01 (95% CI: 1,04; 3,88)), vs PDE-5i (RR=2,61 (95% CI: 1,10; 6,21)), vs Riociguat (RR=4,07 (95% CI: 1,21; 13,75)). Jednak należy wziąć pod uwagę ograniczenia niniejszej analizy sieciowej tj. duża heterogeniczność włączonych badań, a zatem niska do umiarkowanej jakość dowodów, mała liczba porównań bezpośrednich do danej grupy leków, mała liczba porównań bezpośrednich pomiędzy aktywnymi opcjami, z uwagi na obciążenie</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Fox 2016 [29]</b></p> <p><u>Podtyp badania:</u> IA</p>	<p>Cel: porównanie terapii wielolekowej i monoterapii w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: MEDLINE, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 1980 do 24. grudnia 2015</p>	<p>Populacja: pacjenci z PAH</p> <p>Interwencja: Seleksypag + leczenie podstawowe – sildenafil i/lub antagonist receptorów endoteliny (ERA) [badanie <i>Simonneau 2012</i>] lub ERA i/lub inhibitor fosfo-5-diesteryazy lub brak leczenia [badanie <i>GRIPHON 2015</i>]</p> <p>Komparatory: tylko leczenie podstawowe</p> <p>Metodyka: prospektywne badania kliniczne – kontrolne z randomizacją (RCT)</p> <p>Punkty końcowe: pogorszenie stanu pacjenta: nasilenie objawów, zgon, konieczność transplantacji lub zastosowania intensywnego leczenia</p>	<p>Włączone badania: dla opisywanego porównania - 2 badania obejmujące odpowiednio 43 [<i>Simonneau 2012</i>] i 1156 [<i>GRIPHON</i>] - łącznie 1199 pacjentów</p> <p>Wyniki: dane z badania <i>GRIPHON</i> nie zostały ujęte w analizie statystycznej, w porównaniu cząstkowym zawierającym badanie <i>Simonneau 2012</i> wykazano zmniejszone ryzyko pogorszenia stanu pacjenta w przypadku leczenia kombinowanego (Seleksypag + leczenie podstawowe), współczynnik ryzyka RR = 0,15 (95% CI: 0,02-1,50)</p> <p>Wnioski: Terapia wielolekowa z włączeniem leku seleksypag skutkuje zmniejszeniem prawdopodobieństwa pogorszenia stanu klinicznego</p>
<p><b>Wang 2018 [30]</b></p> <p><u>Podtyp badania:</u> IA</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii wielolekowej i monoterapii w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą (metaanaliza sieciowa)</p> <p>Źródła informacji: PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: bd</p>	<p>Populacja: pacjenci z PAH</p> <p>Interwencja: Seleksypag [badania: <i>Simonneau 2012</i> i <i>GRIPHON 2015</i>]</p> <p>Komparatory: tylko leczenie podstawowe</p> <p>Metodyka: badania RCT (niezależnie od zaślepienia badania)</p> <p>Punkty końcowe: 6MWT, klasa funkcjonalna wg. WHO, ocena duszności w skali Borga, parametry hemodynamiczne, pogorszenie stanu pacjenta, hospitalizacja, zgon, poważne zdarzenia niepożądane, wycofanie z badania</p>	<p>Włączone badania: dla opisywanego porównania - 2 badania obejmujące odpowiednio 43 [<i>Simonneau 2012</i>] i 1156 [<i>GRIPHON</i>]</p> <p>Wyniki: na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano, iż seleksypag jest skuteczny w przypadku zmiany wskaźnika sercowego oraz w przypadku zmiany naczyniowego oporu płucnego</p> <p>Wnioski: brak (w odniesieniu do seleksypagu)</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><u>Lin 2018 [31]</u> <u>Podtyp badania:</u> <u>IA</u></p>	<p>Cel: porównanie bezpieczeństwa oraz skuteczności terapii wielolekowej i monoterapii w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą (metaanaliza sieciowa)</p> <p>Źródła informacji: <i>PubMed, EMBASE, Cochrane Library</i></p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do kwietnia 2017</p>	<p>Populacja: pacjenci z PAH</p> <p>Interwencja: Seleksypag [badania: Simonneau 2012 i GRIPHON 2015]</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Metodyka: badania RCT</p> <p>Punkty końcowe: 6MWT, klasa funkcjonalna, zgony, pogorszenie kliniczne, ciężkie zdarzenia niepożądane, wycofanie, parametry hemodynamiczne</p>	<p>Włączone badania: dla opisywanego porównania - 2 badania obejmujące odpowiednio 43 [Simonneau 2012] i 1156 [GRIPHON]</p> <p>Wyniki: wyniki przedstawione ogółem, brak bezpośredniego odniesienia do ocenianej interwencji (seleksypagu)</p> <p>Wnioski: terapie skojarzone wykazują lepszą skuteczność względem monoterapii.</p>
<p><u>Picken 2019 [32]</u> <u>Podtyp badania:</u> <u>IA</u></p>	<p>Cel: porównanie bezpieczeństwa oraz skuteczności terapii wielolekowej i monoterapii w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: <i>PubMed/Medline; Scopus; EMBASE, Cochrane Library, Highwire, Springer link, Sciencedirect, Wiley library online</i></p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do stycznia 2019</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z PAH (powyżej 16 roku życia)</p> <p>Interwencja: Seleksypag [badania: Simonneau 2012 i GRIPHON 2015]</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Metodyka: badania RCT</p> <p>Punkty końcowe: 6MWT, ocena duszności w skali Borga, przerwanie leczenia, jakość życia, zdarzenia niepożądane</p>	<p>Włączone badania: dla opisywanego porównania - 2 badania obejmujące odpowiednio 43 [Simonneau 2012] i 1156 [GRIPHON]</p> <p>Wyniki: na podstawie przeprowadzonej metaanalizy wykazano, iż stosowanie seleksypagu wiązało się z najwyższym prawdopodobieństwem wystąpienia bólu głowy oraz najwyższym wskaźnikiem przerwania leczenia. Natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia nudności oraz duszności było niższe w przypadku stosowania seleksypagu.</p> <p>Wnioski: profil zdarzeń niepożądanych różnił się w zależności od drogi podania i rodzaju zastosowanego leku.</p>



### 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO BADAŃ PIERWOTNYCH

W procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio oceniających efekty leczenia seleksypagiem (Uptravi®) stosowanym doustnie w terapii sekwencyjnej (z PDE-5i+ERA) u pacjentów z PAH w III FC-WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, w porównaniu z:

- epoprostenolem stosowanym dożylnie (i.v.) w terapii skojarzonej z PDE-5i oraz ERA (EPO+PDE-5i+ERA);
- iloprostem stosowanym w formie inhalacji w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 i ERA (ILO+PDE-5i+ERA)
- treprostynilem podawanym dożylnie (i.v.) lub podskórnie (s.c.) w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 i ERA (TRE+PDE-5i+ERA).

Uwzględniając powyższe, nie można było przeprowadzić porównania bezpośredniego.

W wyniku wyszukiwania dla ocenianego schematu terapeutycznego zidentyfikowano:

- 1 badanie RCT II fazy (*Simonneau 2012* [16]) przeprowadzone w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH – SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA;
- 1 badanie RCT III fazy (*GRIPHON* [17]) przeprowadzone w populacji leczonych i nieleczonych wcześniej pacjentów z PAH – SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA;
- analizę *post-hoc* do włączonego do analizy głównej badania RCT III fazy *GRIPHON* przeprowadzoną w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH – SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA, którzy znajdują się w III FC-WHO; (*Coghlan 2018*) [19]. Wyniki dla populacji pacjentów wcześniej leczonych, znajdujących się w klasie III FC-WHO zostaną przedstawione w Rozdziale 4.5.

**Schemat z udziałem seleksypagu jest jedyną terapią PAH z udowodnioną skutecznością potwierdzoną w dużych badaniach randomizowanych w kombinacji trójlekowej stosowaną jako element terapii sekwencyjnej.**

W celu odnalezienia dowodów naukowych dla komparatorów tj. epoprostenolu stosowanego dożylnie w terapii z PDE-5i oraz ERA, iloprostu stosowanego w formie inhalacji w skojarzeniu z PDE-5i oraz ERA oraz treprostynilu stosowanego podskórnie lub dożylnie w terapii łączonej z PDE-5i oraz ERA przeprowadzono oddzielne wyszukiwania systematyczne. Kryteria włączenia/wykluczenia badań z przeglądu dla komparatorów są zbieżne z kryteriami dla ocenianej interwencji pod względem populacji, wyników zdrowotnych, typu badań oraz statusu publikacji. Interwencją w wyszukiwaniu dla komparatorów był odpowiednio epoprostenol i.v. w terapii skojarzonej z PDE-5i oraz ERA, iloprost w formie inhalacji w terapii skojarzonej z PDE-5i i ERA oraz treprostynil s.c. lub i.v. stosowany w terapii skojarzonej z PDE-5i i ERA, choć samo wyszukiwanie przeprowadzono szerzej dla monoterapii EPO i.v., ILO inh. i TRE sc. lub i.v. Natomiast komparator w tych wyszukiwaniach nie był sprecyzowany.

W wyniku wyszukiwania dla EPO+PDE-5i+ERA zidentyfikowano i włączono do analizy 2 badania:

- 1 badanie RCT (*EPITOME-1* [21]), w którym porównywano dwie formy epoprostenolu AM i GM, zawierające różne nieaktywne substancje pomocnicze, w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie grupę pacjentów stosujących produkt leczniczy Veletri®;

- 1 prospektywne badanie obserwacyjne (*Bergot 2014 [20]*).

Dla komparatora TRE+ PDE-5i+ERA odnaleziono i włączono:

- 1 badanie obserwacyjne (*Jacobs 2009 [22]*), dotyczące oceny skuteczności terapii dodanej zawierającej prostanoidy (TRE/EPO) do terapii bosentanem lub bosentanem i sildenafilem);
- 1 badanie retrospektywne (*Olsson 2019 [23]*), w którym analizowano skuteczność treprostynilu i.v. dodanego do dotychczasowej terapii u pacjentów z PAH.

Natomiast w przypadku iloprostu w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań klinicznych poświęconych ocenie efektywności klinicznej schematu ILO+PDE-5i+ERA we wnioskowanej populacji.

**W wyniku tych wyszukiwań nie odnaleziono żadnych badań odpowiednich RCT dla komparatorów (na podstawie badania RCT *EPITOME-1* analizowano wyłącznie jedno ramię terapeutyczne), ani badań nierandomizowanych o charakterze porównawczym, zatem nie możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego ocenianej terapii z żadną z interwencji alternatywnych.**

Analiza efektywności klinicznej została wobec powyższego oparta o zestawienie wyników z dostępnych badań dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatorów w ramach zbieżnych (podobnych) punktów końcowych w zbliżonych okresach leczenia/obserwacji.

Dodatkowe analizy przedstawione w ramach niniejszego przeglądu:

- **Efektywność kliniczna seleksypagu na podstawie faz przedłużonych badań RCT** (dane z fazy *open-label extension* badania *GRIPHON*, dane dla badania *extension Simonneau 2012* prowadzonym w schemacie otwartym pochodzące z dokumentu FDA);
- **Analiza uzupełniająca** seleksypagu (badanie *Tanabe 2017*);
- **Efektywność praktyczna** seleksypagu (dwa badania obserwacyjne, w których opisano wyniki leczenia seleksypagiem pacjentów z PAH w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Berlier 2019* oraz *Barnikel 2019*, dane z doniesień konferencyjnych odnoszące się do stosowania seleksypagu w analizowanym wskazaniu: dane z badania *real-life Franco-Palacios 2017*, dane z rejestru *SPHERE*).
- **Poszerzona ocena bezpieczeństwa:**
- profil bezpieczeństwa wg ChPL;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
- dane pochodzące z analizy *post-hoc* zawierające istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania seleksypagu (*Preston 2017*).

## 4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SELEKSYPAGU U DOROSŁYCH Z PAH W III FC WG WHO/NYHA STOSUJĄCYCH TERAPIĘ ERA + PDE-5I

### 4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 wieloośrodkowe badania randomizowane, w których oceniano efekty leczenia seleksypagu (SEL) w porównaniu do placebo (PL) w populacji pacjentów dorosłych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, w I - IV FC wg WHO (większość III FC-WHO), stosujących wcześniej leczenie ERA i/lub PDE-5i: fazy II (*Simonneau 2012*) [16] oraz fazy III – GRIPHON (*Sitbon 2015*) [17].

W wyniku wyszukiwania dla ocenianego schematu terapeutycznego zidentyfikowano również analizę *post-hoc* do badania RCT III fazy GRIPHON przeprowadzoną w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH – SEL+PDE-5i+ERA) vs PLL+PDE-5i+ERA (*Coghlan 2018*, analiza *post-hoc*) [19]. Analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania *Coghlan 2018* przedstawiono w Rozdziale 4.5.

### 4.2. Ogólna charakterystyka badań

Zarówno próba kliniczna II fazy (*Simonneau 2012*), jak i eksperyment III fazy GRIPHON (publikacja *Sitbon 2015*) są randomizowanymi, prospektywnymi badaniami podwójnie zaślepionymi, oceniającymi leczenie seleksypagiem podawanym doustnie u pacjentów dorosłych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) o różnej etiologii: idiopatyczne (IPAH), dziedziczne (HPAH), związane z HIV (HIV-PAH), związane ze stosowaniem leków lub ekspozycją na toksyny (DT-PAH), związane z chorobami tkanki łącznej (CTD-PAH) oraz związane z wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym po naprawie (CHD-PAH). W próbie *Simonneau 2012* stosowano leczenie seleksypagiem podawanym doustnie w dawkach od 200 do 800 µg dwa razy dziennie w okresie 17 tygodni, natomiast w badaniu GRIPHON seleksypag podawano w dawkach od 200 do 1600 µg dwa razy dziennie w długim okresie czasu (mediana leczenia wynosząca 70,7 tygodni). Ponadto badanie GRIPHON było prowadzone metodą zdarzeniową, w którym skuteczność leczenia seleksypagiem wobec placebo oceniano dla złożonego punktu końcowego obejmującego zachorowania i zgonu w czasie z medianą leczenia równą 70,7 tygodni, a w okresie 26 tygodni oceniano także odpowiedź na leczenie wobec drugorzędowych punktów końcowych.

W badaniu *Simonneau 2012* 43 dorosłych pacjentów z objawowym PAH zrandomizowano w stosunku 3:1 do grup: leczonych seleksypagiem (SEL) oraz placebo (PL), przy zastosowaniu randomizacji z wygenerowanym komputerowo kodem. Pacjentów do eksperymentu GRIPHON rekrutowano w okresie od grudnia 2009 roku do maja 2013 roku w 181 ośrodkach znajdujących się w 39 krajach. Badanie to obejmowało 28 dni okresu skriningu, po którym nastąpił okres leczenia od momentu randomizacji do końca badania (EOS – ang. *end of study*). Spośród 1351 pacjentów, którzy zostali poddani ocenie wg. kryteriów włączenia do badania 1156 pacjentów ostatecznie zostało poddanych randomizacji 1:1 do dwóch grup terapeutycznych: leczonych seleksypagiem (SEL) oraz placebo (PL).

W obu badaniach w obu grupach dozwolone było leczenie antagonistą receptorów endoteliny (ERA) i/lub inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i). Ponad 50% pacjentów uczestniczących w badaniach było w III FC-WHO, a ponad 30% stosowało wcześniej terapię dwulekową ERA+PDE-5i. Z uwagi na fakt, że część pacjentów nie tolerowała innych terapii PAH oraz, że w niektórych ośrodkach dostępność do specyficznego leczenia PAH była ograniczona, część pacjentów w badaniu GRIPHON nie stosowała wcześniej żadnego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (20,4%).

Pacjenci z próby GRIPHON, którzy otrzymywali leczenie w momencie zakończenia badania (EOS) lub którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia komplikacji wskutek PAH, mogli zostać włączeni do badania *open-label extension*, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie seleksypagiem dodatkowo do stosowanej wcześniej terapii podstawowej (ERA, PDE-5i). Podobnie w badaniu *Simonneau 2012* pacjenci, którzy ukończyli fazę podwójnie zaślepioną mogli zostać włączeni do fazy *extension (open-label)* tego badania.

Charakterystyki włączonych badań *Simonneau 2012* i *GRIPHON (Sitbon 2015)* wraz z charakterystyką wyjściową populacji, kryteriami włączenia/wykluczenia z poszczególnych badań i charakterystyką interwencji przedstawiono w Załączniku 1.1.

Kryteria włączenia i wykluczenia do próby klinicznej *GRIPHON* sprecyzowano szczegółowo. Do eksperymentu włączono pacjentów dorosłych w wieku od 18 do 75 lat, z wcześniej zdiagnozowanym w RHC PAH o etiologii: IPAH, HPAH, HIV-PAH, CTD-PAH, DT-PAH oraz CHD-PAH (wrodzony przeciek systemowo-płucny po naprawie), którzy nie stosowali wcześniej leczenia PAH lub byli leczeni z zastosowaniem ERA, PDE-5i lub ERA+PDE-5i oraz u których PVR wynosił co najmniej 5 jednostek Wooda, a wynik dystansu w 6MWT mieścił się w przedziale od 50 do 450 metrów. Do badania *Simonneau 2012* włączono pacjentów dorosłych z PAH (te same etiologie co w *GRIPHON*, poza PAH-HIV), którzy pozostają objawowi pomimo specyficznego leczenia PAH (ERA i/lub SIL) oraz u których PVR >400 dyn\*s/cm<sup>5</sup>.

W próbie *GRIPHON* większość, bo aż 80% pacjentów w grupach stanowiły kobiety 457/574 pts w grupie z SEL i 466/582 pts w grupie z PL. W obu grupach średnia wieku pacjentów wynosiła 48 lat, choć ponad 80% pacjentów było w wieku <65 lat. Z danych z rejestru *clinical trials* można stwierdzić, że większość pacjentów (64 – 65%) była rasy białej (376/574 pts w w grupie z SEL i 375/582 pts w grupie z PL). Średni czas od diagnozy PAH w grupie SEL wyniósł 2,3 lata, natomiast w grupie PL wyniósł 2,5 lat. Ponad 50% pacjentów miało idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne, 29% pacjentów z PAH związane z chorobami tkanki łącznej (CTD-PAH) oraz 9-10% PAH związane z wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym po naprawie. **Ponad 50% pacjentów miało klasę funkcjonalności III FC-WHO**, natomiast 44 – 48% było w II FC-WHO. Na wyjściu leczenie dwulekowe stosowało 31 – 34% pacjentów, natomiast 20-21% nie stosowało na wyjściu żadnej terapii PAH.

W próbie klinicznej *GRIPHON* pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym przyjmowali seleksypag (SEL) w monoterapii (20 - 21% pts) lub w skojarzeniu z innymi lekami (ERA, PDE-5i, ERA+PDE-5i), w zależności od populacji, która stosowała lub nie stosowała wcześniejszej terapii (leczenie podstawowe). W przypadku leczenia skojarzonego SEL podawany był w następujących schematach: SEL+ERA (13 – 16% pacjentów), SEL+PDE-5i (32 - 33%) oraz SEL+PDE-5i+ERA (31 - 34%). Natomiast w badaniu *Simonneau 2012* wszyscy pacjenci otrzymywali SEL w terapii skojarzonej: SEL+ERA (37%), SEL+SIL (28%) oraz SEL+ERA+SIL (35%).

W eksperymencie *GRIPHON* leczenie seleksypagiem (SEL) rozpoczynało się od dawki początkowej równej 200 µg dwa razy/dobę, po czym w okresie pierwszych 12 tygodni dawka była miareczkowana w górę o 200 µg 2x/d co tydzień, aż do maksymalnej dawki równej 1600 µg 2x/d. Jeśli podczas titracji wystąpiły zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla prostacyklin tj. ból głowy czy ból szczęki, które były nie do zniesienia przez pacjenta wówczas następowało zmniejszenie dawki o 200 µg 2x/d i w ten sposób ustalona dawka była zdefiniowana jako najwyższa tolerowana przez pacjenta dawka SEL. Po 12 tygodniowym okresie titracji SEL następowała faza podtrzymująca podczas której pacjenci stosowali SEL w stałej tolerowanej wcześniej dawce do 26 tygodnia. Po 26 tyg. Dawka mogła być zwiększona podczas wizyty. Zmniejszenie dawki mogło następować w dowolnej chwili.

Zarówno SEL jak i PL były podawane w schemacie zaślepionym wobec pacjentów, lekarzy i oceniających wyniki. PL było zatem podawane podobnie jak SEL, obie interwencje były podawane doustnie przez medianę okresu ok. 71 miesięcy (SEL) i 64 miesięcy (PL). Istotne jest, że **31-34% pacjentów stosowało trójlekową terapię SEL+PDE-5i+ERA w czasie badania**. Koniec badania (EOS) był zadeklarowany jako czas, w którym wcześniej określona liczba zdarzeń z pierwszorzędowym punktem końcowym została osiągnięta w populacji badania (331

zdarzenia). Natomiast koniec leczenia (EOT – ang. *end of treatment*) zdefiniowano jako ostatnie przyjęcie zaślepionego leczenia, które nastąpiło, albo w momencie EOS, albo w konsekwencji wystąpienia zgonu lub powikłań wskutek PAH, albo jeszcze wcześniej z innych przyczyn tj. wystąpienie AEs.

W Załączniku 16.9 zestawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy w każdej z grup (SEL i PL) badania GRIPHON stosowali dane dawkowanie w fazie podtrzymującej leczenia w zakresach: z grupy niskich dawek (200 - 400 µg), z grupy średnich dawek (600 - 1000 µg) i z grupy wysokich dawek (1200 - 1600 µg).

### 4.3. Skuteczność kliniczna

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

**Pierwszorzędownym punktem końcowym** w badaniu GRIPHON był złożony punkt końcowy obejmujący: zachorowanie lub zgon (M/M), w analizie czasu do wystąpienia zdarzenia na podstawie krzywych Kaplana-Meiera do końca okresu leczenia (EOT). Zachorowanie (powikłanie związane z PAH) było definiowane jako progresja choroby lub hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH lub rozpoczęcie terapii pozajelitowej prostanoidami lub długotrwałej tlenoterapii, lub konieczność przeszczepienia płuc lub balonowej septosomii przedślonki w ocenie lekarza. Analizowano również liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano złożony punkt końcowy, lub poszczególne jego składowe. Dodatkowo jako **drugorzędowe punkty końcowe** (*exploratory endpoints*) oceniano wystąpienia zgonu związanego z PAH lub hospitalizacji wskutek pogorszenia PAH w okresie do końca leczenia (wraz ze składowymi tego punktu końcowego) oraz wystąpienia zgonu związanego z PAH, a także zgonu z dowolnej przyczyny w okresie do końca badania (EOS).

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceniany w niniejszej analizie złożony punkt końcowy jest zalecany, gdyż został on wcześniej zdefiniowany w protokole badania klinicznego GRIPHON.

Ponadto w badaniu oceniano również inne drugorzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności terapii tj. zmiana dystansu w 6MWT względem wartości wyjściowej oraz brak pogorszenia w zmodyfikowanej klasie czynnościowej wg NYHA/WHO względem wartości wyjściowej, oba punkty dla okresu 26 tygodni.

Ocena kliniczna wyniku dla punktów końcowych 6MWT oraz FC-WHO była przeprowadzana, a dane były gromadzone podczas skryningu, wyjściowo oraz w tygodniach 8, 16, 26 i co każde 6 miesięcy później, a także w przypadku podejrzenia pogorszenia choroby. Analiza ITT została zachowana w ocenie skuteczności za wyjątkiem oceny FC-WHO, 6MWT i zmiany poziomu NT-proBNP.

W badaniu *Simonneau 2012* **pierwszorzędownym punktem końcowym** była zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) oceniona w 17 tygodniu względem wartości wyjściowej przedstawionej w postaci odsetka wartości wyjściowej (zmiana średniej geometrycznej wraz z 95% przedziałem ufności). Dodatkowo jako **drugorzędowe punkty końcowe** analizowano: parametry hemodynamiczne uzyskane podczas cewnikowania prawego serca przeprowadzonego wyjściowo i w 17 tygodniu, zmiana dystansu w teście 6MWT, pogorszenie PAH oraz punkty tzw. *exploratory* tj. stężenie NT-proBNP w płazmie, ocena duszności w skali Borga i status FC-WHO.

Definicje ocenianych punktów końcowych we włączonych badaniach przedstawiono w charakterystyce badań zestawionej w Załączniku 1.1.

#### 4.3.1. Pierwszorzędowe punkty końcowe

W badaniu GRIPHON pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym był czas do wystąpienia zgonu lub zachorowania związanego z PAH, natomiast w badaniu *Simonneau 2012* - zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) w 17 tygodniu względem wartości wyjściowej przedstawionej w postaci odsetka wartości wyjściowej (średnia geometryczna (95% CI)).

Zachorowanie lub zgon nie wystąpiło u 289 pacjentów w grupie SEL (N=574 pts) oraz u 252 pacjentów w grupie PL (N=582 pts), którzy otrzymywali leczenie w czasie do EOS oraz dodatkowo u 130 pacjentów z grupy SEL i 88 pacjentów z grupy PL, którzy przedwcześnie przerwali leczenie.

Dane dla analizowanego złożonego punktu końcowego, jak i komponent składających się na ten punkt końcowy zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: pierwszorzędowy (złożony) punkt końcowy: M/M oraz drugorzędowe punkty końcowe wraz z hazardem względnym dla tych zdarzeń; SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA

Badanie	Punkt końcowy	I	N	n (%)	HR (95% CI)	p-wartość***
<b>Cała populacja – złożony punkt końcowy</b>						
GRIPHON	Zachorowanie lub zgon*	SEL+PDE-5i+ERA	574	155 (27,0)	0,60 (0,46; 0,78)^	<0,001
		PL+PDE-5i+ERA	582	242 (41,6)		
<b>Cała populacja – składowe złożonego punktu końcowego*</b>						
GRIPHON	Hospitalizacja wskutek pogorszenia PAH	SEL+PDE-5i+ERA	574	78 (13,6)	bd	■
		PL+PDE-5i+ERA	582	109 (18,7)		
GRIPHON	Progresja choroby	SEL+PDE-5i+ERA	574	38 (6,6)	bd	■
		PL+PDE-5i+ERA	582	100 (17,2)		
GRIPHON	Zgon z dowolnej przyczyny	SEL+PDE-5i+ERA	574	28 (4,9)	bd	■
		PL+PDE-5i+ERA	582	18 (3,1)		
GRIPHON	Rozpoczęcie pozajelitowej terapii prostanoidami lub długotrwałej terapii tlenem wskutek pogorszenia PAH	SEL+PDE-5i+ERA	574	10 (1,7)	bd	bd
		PL+PDE-5i+ERA	582	13 (2,2)		
GRIPHON	Potrzeba transplantacji płuc lub przedsiionkowej	SEL+PDE-5i+ERA	574	1 (0,2)	bd	■

Badanie	Punkt końcowy	I	N	n (%)	HR (95% CI)	p-wartość***
	septostomii balonowej wskutek pogorszenia PAH**	PL+(PDE-5i+ERA)	582	2 (0,3)		
		PL+PDE-5i+ERA	322	168 (52,2)		
Cała populacja – drugorzędowe punkty końcowe (exploratory endpoints)						
GRIPHON	Zgon związany z PAH lub hospitalizacja wskutek pogorszenia PAH*	SEL+PDE-5i+ERA	574	102 (17,8)	0,70 (0,54; 0,91)	0,003
		PL+PDE-5i+ERA	582	137 (23,5)		
GRIPHON	Hospitalizacja wskutek pogorszenia PAH*	SEL+PDE-5i+ERA	574	86 (15,0)	■	■
		PL+PDE-5i+ERA	582	123 (21,1)		
GRIPHON	Progresja choroby	SEL+PDE-5i+ERA	574	■	■	■
		PL+PDE-5i+ERA	582	■		
GRIPHON	Zgon związany z PAH*	SEL+PDE-5i+ERA	574	16 (2,8)	bd	bd
		PL+PDE-5i+ERA	582	14 (2,4)		
GRIPHON	Zgon związany z PAH#	SEL+PDE-5i+ERA	574	70 (12,2)	■	0,18
		PL+PDE-5i+ERA	582	83 (14,3)		
GRIPHON	Zgon z dowolnej przyczyny#	SEL+PDE-5i+ERA	574	100 (17,4)	0,97 (0,74; 1,28)	0,42
		PL+PDE-5i+ERA	582	105 (18,0)		

\*do końca okresu leczenia, zdefiniowanego jako 7 dni po dacie ostatniego przyjęcia dawki leczenia SEL lub PL;

\*\*potrzeba przeszczepienia płuc lub przedśionkowej septostomii balonowej była ustalana przez lekarza; umieszczenie na liście oczekujących na transplantację świadczyło o ostrym charakterze i było potwierdzone przez komitet do krytycznych zdarzeń, aktualna transplantacja płuc również zaliczała się do tego punktu końcowego;

\*\*\*analiza przeprowadzona przy użyciu log rank test (test jednostronny);

^dla pierwszorzędnego punktu końcowego podano 99% CI;

#w czasie do końca trwania badania (EOS); analiza obejmowała pacjentów, którzy mogli otrzymywać inne leczenie PAH, włączając seleksypag podawany w schemacie *open-label*. Łącznie 155 pts z grupy PL, którzy przerwali leczenie po wystąpieniu pierwszorzędnego punktu końcowego i 63 pts z grupy SEL, którzy przerwali leczenie SEL po wystąpieniu pierwszorzędnego punktu końcowego, otrzymywało SEL w schemacie *open-label*;

W badaniu GRIPHON seleksypag **znacząco redukuje ryzyko wystąpienia zgonu lub powikłania związanego z PAH** w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,6 (99% CI: 0,46; 0,78) świadczy o istotnej statystycznie i klinicznie 40% redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego ( $p < 0,001$ ) w grupie SEL vs PL w okresie do końca trwania leczenia).

Analizując punkty końcowe jako zdarzenia składające się na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy można zauważyć, że efekt leczenia SEL+PDE-5i+ERA w głównej mierze wynikał z różnic między grupami terapeutycznymi w ocenie progresji choroby oraz hospitalizacji wskutek PAH (81,9% zdarzeń).



Wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego badania GRIPHON były zgodne z pierwotną analizą, nieuwzględniającą 45 zdarzeń, które wystąpiły przed zwiększeniem wielkości próby (HR=0,61 (99% CI: 0,46; 0,81); dane dostępne do 36 miesięcy). Autorzy badania przeprowadzili również analizy wrażliwości w celu oceny wpływu na pierwszorzędowy punkt końcowy przedwczesnych przypadków przerwania leczenia. W pierwszej analizie wrażliwości (wcześniej sprecyzowanej w statystycznym planie badania) uwzględniono zachorowania u pacjentów z objawami progresji choroby (ostatnie FC-WHO > wyjściowego F-WHO, ostatni wynik 6MWT obniżony względem wyjściowego o co najmniej 15% wskutek PAH, rozpoczęcie leczenia PAH w okresie 4 tyg. przed przerwaniem leczenia, AE wskazujący na pogorszenie PAH w trakcie przerwania leczenia) w czasie wczesnego przerwania leczenia. W tej analizie uwzględniono 67 dodatkowych pacjentów ze zdarzeniem (35 pts w grupie SEL+PDE-5i+ERA i 32 pts w grupie PL+PDE-5i+ERA) – w efekcie odsetek pacjentów uciętych w czasie przerywania leczenia zmniejszył się z 19% do 13%. Obliczony hazard względny dla pierwszorzędowego punktu końcowego w tej analizie wrażliwości wyniósł 0,65 (95% CI: 0,54; 0,78) i potwierdza tym samym wyniki uzyskane w analizie głównej.

Druga analiza wrażliwości (*post-hoc*) uwzględniała wystąpienie pierwszorzędowego punktu końcowego w czasie EOT u wszystkich 218 pts, którzy przerwali leczenie wcześniej (przerwanie leczenia było oznaką nieskuteczności terapii).

Trzecia analiza wrażliwości również sprecyzowana w planie badawczym była przeprowadzona jako *exploratory end point* dla przypadku gdyby pierwszorzędowy punkt końcowy miał być analizowany w czasie do końca badania (EOS). U 80 pts zgon i przypadki pogorszenia stanu choroby obserwowano po okresie przerwania leczenia, w okresie obserwacji po leczeniu. Otrzymane hazardy względne zarówno w drugiej jak i trzeciej analizie wrażliwości również potwierdziły wyniki uzyskane wcześniej w analizie pierwotnej (HR=0,82 (95% CI: 0,70; 0,96) oraz HR=0,65 (95% CI: 0,54; 0,79)).

Ponadto, przedstawione przez badaczy dane potwierdziły również wyniki istotne statystycznie na korzyść analizowanej interwencji dla pierwszorzędowego punktu końcowego w podziale na podgrupy otrzymujące różne zakresy dawek. W szczególności w podgrupie pacjentów przyjmujących niskie dawki HR wyniósł 0,60 (95% CI: 0,41; 0,88), w podgrupie pacjentów otrzymujących średnie dawki HR=0,53 (95% CI: 0,38; 0,72) oraz w podgrupie z wysokimi dawkami HR=0,64 (95% CI: 0,49; 0,82).





Dane dla pierwszorzędnego punktu końcowego badania *Simonneau 2012* zestawiono poniżej w tabeli dla populacji *per protocol* (PP) oraz wszystkich pacjentów w 17 tygodniowym okresie leczenia i obserwacji.

**Tabela 5. Średnia zmiana PVR w 17 tygodniu względem wartości wyjściowej wraz z obliczonym efektem leczenia (zmiana średniej geometrycznej wyrażona w % wartości wyjściowej); SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA**

Badanie	Punkt końcowy	I	N	Średnia zmiana (SD) <sup>^</sup>	Zmiana średniej geometrycznej (95% CI) [% <sup>^</sup> ]	TE (95% CI) [%]	p-wartość <sup>^^</sup>
<b>Populacja PP</b>							
<i>Simonneau 2012</i>	PVR [dyna*s/cm <sup>5</sup> ]	SEL+PDE-5i+ERA	29	-168,1 (241,6)	80,7 (72,8; 89,6)	-30,3 (-44,7; -12,2)	0,005
		PL+PDE-5i+ERA	6	137,2 (84,9)	115,9 (106,5; 126,1)		
<b>Cała populacja</b>							
<i>Simonneau 2012</i>	PVR [dyna*s/cm <sup>5</sup> ]	SEL+PDE-5i+ERA	32	-129,8 (309,7)	bd	-33,0 (-47,0; -15,2)	0,002
		PL+PDE-5i+ERA	10	223,6 (355,4)	bd		

<sup>^</sup>względem wartości wyjściowej;

<sup>^^</sup>obliczenia z zastosowaniem testu Wilcoxona;

TE – efekt leczenia obliczony w 17 tyg. jako zmiana średniej geometrycznej wyrażona w % wartości wyjściowej

Uzyskany **statystycznie znamieny efekt leczenia seleksypagu** w porównaniu do PL, obliczony przez autorów badania *Simonneau 2012*, jako zmiana średniej geometrycznej w 17 tyg wyrażonej jako odsetek wartości wyjściowych, wyniósł -30,3% (95% CI: -44,7; -12,2) w populacji PP oraz został potwierdzony w całej populacji pacjentów (33% redukcja PVR dla SEL vs PL).

#### 4.3.2. Drugorzędowe punkty końcowe

##### 4.3.2.1. Czas do wystąpienia zgonu wskutek PAH lub hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH w czasie EOT

Szczegółowe dane dotyczące drugorzędowych punktów końcowych badania *GRIPHON* tzw. *exploratory endpoints* - zgon wskutek PAH lub hospitalizacja wskutek pogorszenia PAH oraz zgon z dowolnej przyczyny oceniany w czasie do końca trwania leczenia (EOT, ang. *end of treatment*) oraz zgonu wskutek PAH i z dowolnej przyczyny oceniane dodatkowo w czasie do końca trwania badania (EOS, ang. *end of study*), zostały przedstawione w tabeli 4. Dokładniej, EOT obejmował okres zaślepienia leczenia w odpowiednich grupach do 7 dni po ostatnim przyjęciu leku SEL+PDE-5i+ERA lub PL+PDE-5i+ERA, natomiast EOS okres, w którym pacjenci mogli otrzymywać inne leczenie PAH, włączając seleksypag podawany w schemacie *open-label* (łącznie 155 pts z grupy PL+PDE-5i+ERA, którzy przerwali leczenie po wystąpieniu pierwszorzędnego punktu końcowego i 63 pts z grupy SEL, którzy przerwali leczenie SEL po wystąpieniu pierwszorzędnego punktu końcowego, otrzymywało SEL w schemacie *open-label*).

Hazard względny wystąpienia zgonu związanego z PAH lub hospitalizacji wskutek pogorszenia PAH w czasie do końca leczenia wykazuje istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji, natomiast w ocenie zgonu wskutek PAH i z dowolnej przyczyny w czasie do końca trwania badania wyniki HR wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi. Jak wiadomo, pacjenci, u których wystąpił zgon przerywali leczenie w fazie *double-blind* i byli wykluczeni z dalszych analiz EOT, co stanowi ograniczenie tego punktu końcowego (pacjenci ze zwiększonym ryzykiem zgonu w porównaniu do pacjentów, u których nie wystąpił zgon).

W przeprowadzonej dodatkowo przez autorów badania GRIPHON analizie wrażliwości dla tego punktu końcowego, która uwzględniała zgony u pacjentów, którzy przedwcześnie przerywali leczenie bez uzyskania pierwszorzędowego punktu końcowego lub którzy przerywali leczenie z wystąpieniem pierwszorzędowego punktu końcowego (nie zgonu) i tych z brakiem statusu przeżycia na końcu badania. Uzyskany w tej analizie wrażliwości iloraz szans HR=0,95 (95% CI: 0,74; 1,21) potwierdził wyniki pierwotnej analizy, a więc brak różnic istotnych statystycznie w dwóch porównywanych grupach (p=0,33).

#### 4.3.2.2. Czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny w czasie EOS

Ocena czasu do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny w czasie do końca trwania badania, był kolejnym ważnym punktem końcowym, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że PAH jest chorobą obciążoną wysokim ryzykiem wystąpienia zgonu. Zatem ten punkt końcowy stanowi uzupełnienie oceny zgonu w czasie EOT, który miał ograniczenia opisane wcześniej. Pomimo, że badanie nie zostało zaprojektowane, aby wykazać znaczący wpływ na śmiertelność, ważna jest ocena wystąpienia zgonu w długim okresie obserwacji u pacjentów z PAH.

W tej analizie więcej przypadków zgonów odnotowano w grupie PL+PDE-5i+ERA w porównaniu do pacjentów leczonych seleksypagiem (HR=0,97, p=0,42 dla SEL vs PL), co potwierdzono również w *exploratory analysis*, gdzie pokazano, iż dla zgonów wskutek PAH w czasie EOS więcej zdarzeń odnotowano w grupie PL+PDE-5i+ERA (HR=0,86 (95% CI: 0,63; 1,18)), co przekładało się na 14% redukcję ryzyka wystąpienia zgonu w grupie SEL+PDE-5i+ERA, bez wykazania istotności statystycznej.

Omawiany punkt końcowy oceniany w czasie do końca badania dostarcza istotnych danych dotyczących wpływu leczenia seleksypagiem na wystąpienie zgonu u pacjentów z PAH, gdyż analizowane są wszystkie dostępne dane dla wszystkich pacjentów w okresie do końca trwania badania. Jednak należy mieć na uwadze, że trudności w wykazaniu korzyści seleksypagu vs PL w ocenie tego punktu końcowego mogły być spowodowane innymi terapiami stosowanymi u pacjentów z potwierdzonym pogorszeniem klinicznym z grupy SEL, którzy przerywali leczenie przed zakończeniem badania (np. dożylna terapia). W wyniku tego inne terapie również wpływały na wyniki wystąpienia zgonu w czasie EOS, jednakże nieetycznym byłoby pozostawienie pacjentów z pogorszeniem klinicznym bez odpowiedniego leczenia w celu redukcji błędów dla danych dotyczących tego punktu końcowego.

#### 4.3.2.3. Inne drugorzędowe punkty końcowe

Dodatkowo ocenione punkty końcowe analizowane w obu badaniach tj. pogorszenie/poprawa/brak pogorszenia w klasie czynnościowej wg WHO, pogorszenie PAH (definiowane jako zgon, transplantacja lub hospitalizacja wskutek pogorszenia PAH lub pogorszenie objawów PAH tj.  $\geq 10\%$  pogorszenie wyniku 6MWT lub potrzeba dodatkowej terapii PAH), zmiana w dystansie przebytych w 6MWT, zmiany parametrów hemodynamicznych (Cal, mPAP, RAP, PcwP, SVR, SvO<sub>2</sub>) ocenianymi w okresie do 26 tygodni przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6. Status FC-WHO, pogorszenie PAH, zmiana dystansu w 6MWT, zmiana wartości parametrów hemodynamicznych, zmiana poziomu NT-proBNP w plazmie, zmiana liczby punktów duszności w skali Borga względem baseline; 17 tyg (Simonneau 2012); 26 tyg. (GRIPHON); SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA

Badanie	Punkt końcowy	I	N	n (%)	OR (95% CI) <sup>^</sup>	P
GRIPHON	Brak pogorszenia FC-WHO*	SEL+PDE-5i+ERA	571	444 (77,8)	1,16 (0,81; 1,66)#	0,28
		PL+PDE-5i+ERA	574	430 (74,9)		
Simonneau 2012	Pogorszenie FC-WHO	SEL+PDE-5i+ERA	33	2 (6,0)	0,26 (0,03; 2,13)	0,21
		PL+PDE-5i+ERA	10	2 (20,0)		
Simonneau 2012	Poprawa FC-WHO	SEL+PDE-5i+ERA	32	5 (15,6)	1,67 (0,17; 16,23)	0,66
		PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0)		
Simonneau 2012	Pogorszenie PAH	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0)	0,13 (0,01; 1,56)	0,11
		PL+PDE-5i+ERA	10	2 (20,0)		
Badanie	Punkt końcowy	I	N	% wyjściowo*	% końcowo*	p
GRIPHON	Status FC-WHO/NYHA: I	SEL+PDE-5i+ERA	571	0,7	2,1	bd
		PL+PDE-5i+ERA	574	0,9	2,6	
	Status FC-WHO/NYHA: II	SEL+PDE-5i+ERA	571	48,0	48,0	bd
		PL+PDE-5i+ERA	574	44,4	40,8	
	Status FC-WHO/NYHA: III	SEL+PDE-5i+ERA	571	51,3	31,3	bd
		PL+PDE-5i+ERA	574	54,7	34,3	
	Status FC-WHO/NYHA: IV	SEL+PDE-5i+ERA	571	0,0	1,8	bd
		PL+PDE-5i+ERA	574	0,0	2,4	
	Brak danych	SEL+PDE-5i+ERA	571	0,0	16,8&	bd
		PL+PDE-5i+ERA	574	0,0	19,9&	
Badanie	Punkt końcowy	I	N	Średnia zmiana (SD) [95% CI] <sup>^^</sup>	MD (95% CI) <sup>^^</sup>	P
GRIPHON	Dystans w 6MWT**[m]	SEL+PDE-5i+ERA	574	4,0***	12,0 (1; 24)***	0,003
		PL+PDE-5i+ERA	582	-9,0***		
Simonneau 2012	Dystans w 6MWT**[m]	SEL+PDE-5i+ERA	33	24,7 [-1,6; 50,9]	24,2 (-23,7; 72,2)	NI
		PL+PDE-5i+ERA	10	0,4 [-19,7; 20,5]		

<b>GRIPHON</b>	Stężenie białka NT-proBNP <sup>^^^</sup> [ng/l]	SEL+PDE-5i+ERA	460	-34,5 [-237; 90]###	-123 (-175; -78)##	<0,001
		PL+PDE-5i+ERA	449	18,0 [-87; 325]##		
<b>Simonneau 2012</b>		SEL+PDE-5i+ERA	33	bd	-212,8 (-1012,1; 586,5)	NI
		PL+PDE-5i+ERA	10	bd		
<b>Simonneau 2012</b>	Skala duszności Borga [punkty]	SEL+PDE-5i+ERA	33	bd	-0,1 (-1,4; 1,1)	NI
		PL+PDE-5i+ERA	10	bd		
<b>Parametry hemodynamiczne</b>						
<b>Simonneau 2012</b>	Ciśnienie w prawym przedsionku; RAP [mm Hg]	SEL+PDE-5i+ERA	30	0,3 (3,5)	3,2 (0,8; 5,7)	0,02
		PL+PDE-5i+ERA	10	-2,9 (2,8)		
<b>Simonneau 2012</b>	Średnie ciśnienie tętnicy płucnej mPAP [mm Hg]	SEL+PDE-5i+ERA	32	-1,7 (11,0)	-7,4 (-15,9; 1,1)	0,1
		PL+PDE-5i+ERA	10	5,7 (13,3)		
<b>Simonneau 2012</b>	Ciśnienie zaklinowania we włośniczkach płucnych; PcwP [mm Hg]	SEL+PDE-5i+ERA	31	0,6 (3,4)	2,2 (-0,2; 4,6)	0,07
		PL+PDE-5i+ERA	10	-1,6 (2,7)		
<b>Simonneau 2012</b>	Wskaźnik sercowy; Cal [litr/min/m <sup>2</sup> ]	SEL+PDE-5i+ERA	32	0,3 (0,5)	0,5 (0,13; 0,83)	0,01
		PL+PDE-5i+ERA	10	-0,2 (0,2)		
<b>Simonneau 2012</b>	Ogólnoustrojowy opór naczyń; SVR [dyna*s/cm <sup>5</sup> ]	SEL+PDE-5i+ERA	30	-119,9 (498,8)	-407,8 (-740,2; -75,5)	0,01
		PL+PDE-5i+ERA	10	287,9 (227,8)		
<b>Simonneau 2012</b>	Wysycenie tlenem krwi żyłnej; SvO <sub>2</sub> [%]	SEL+PDE-5i+ERA	26	1,9 (10,6)	4,1 (-3,8; 11,9)	0,3
		PL+PDE-5i+ERA	10	-2,1 (4,1)		

\*Brakujące dane (18,3%) uwzględniono w analizie jako wystąpienie pogorszenia;

\*\*Brakujące dane (21,6%) uwzględniono jako 0m lub 10m w badaniu GRIPHON;

\*\*\*Dotyczy mediany: zmiana mediany i różnica zmiany mediany (99% CI);

^Obliczono na podstawie dostępnych danych

^^względem baseline

^^^uwzględniono jedynie pacjentów z dostępnymi danymi dla tego punktu końcowego;

#OR wraz z 99% CI;

##Dotyczy mediany: zmiana mediany [Q1; Q3] i różnica zmian median (95% CI);

NI – nieistotne;

&Pacjenci, u których nie było danych odnośnie statusu zakwalifikowano jako mających pogorszenie do analizy pogorszenia statusu FC-WHO

#### 4.4. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania seleksypagu w porównaniu z placebo u pacjentów z PAH w II-III FC-WHO stosujących wcześniej terapię dwulekową ERA+PDE-5i przedstawiono wyniki badania RCT III fazy GRIPHON oraz badania RCT II fazy *Simonneau 2012* dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs), zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (TEAEs), ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia/badania przez pacjentów oraz nieprawidłowości wyników parametrów laboratoryjnych i życiowych w okresie obserwacji do 17 tygodnia (*Simonneau 2012*) oraz w długim okresie do końca leczenia (EOT) i do 30 dni po przerwaniu leczenia SEL+PDE-5i+ERA lub PL+PDE-5i+ERA. Analizę zgonów przeprowadzono szczegółowo w części skuteczność kliniczna, gdyż ten punkt końcowy składał się na pierwszorzędkowy złożony punkt końcowy.

Analizę w obu badaniach przeprowadzono dla *safety population*, czyli pacjentów, którzy faktycznie otrzymali leczenie w ramach grupy, do której zostali przydzieleni. Autorzy w badaniu GRIPHON podają, że 4 pacjentów w grupie PL+PDE-5i+ERA nie otrzymało leczenia, i dodatkowo jeden otrzymał seleksypag.

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa wraz z obliczeniami przedstawiono w Załączniku 16.11.

Największa liczba występujących zdarzeń niepożądanych była typowa dla terapii związanej z zastosowaniem seleksypagu (ból głowy, biegunka, nudności, ból szczęki). W ocenie pogorszenia PAH oraz duszności uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu do PL+PDE-5i+ERA. Istotne na niekorzyść interwencji wyniki odnotowano dla następujących poza ww. AEs i TEAEs (wymioty, ból kończyn, ból mięśni i uderzenia gorąca). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie występowania co najmniej 1 AE, co najmniej 1 ciężkiego AEs, czy przedwczesnym przerwaniu leczenia w fazie titracji (do 12 tygodnia), a także w ocenie parametrów życiowych. Wynik istotny statystycznie na korzyść placebo odnotowano w ocenie przedwczesnego przerwania leczenia w okresie z medianą 16,7 i 24 tygodni (NNH=14 (95% CI: 9; 33)) oraz przerwania leczenia wskutek wystąpienia AEs (NNH= 14 (95% CI: 10; 28)). Istotny wynik na korzyść seleksypagu uzyskano w ocenie przerwania leczenia po osiągnięciu M/M (NNT=7 (95% CI: 6; 11)).

Analiza TEAEs (zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem seleksypagiem) wskazuje na istotną tendencję do redukcji odsetka pacjentów z danym TEAEs w czasie od titracji (miareczkowania) do fazy podtrzymującej leczenia. Mianowicie, odnotowane TEAEs tj. ból głowy, biegunka, nudności, ból szczęki, ból mięśni, wymioty, ból kończyn, uderzenia gorąca oraz ból mięśniowo-szkieletowy, występowały częściej w fazie miareczkowania, natomiast w fazie podtrzymującej leczenia seleksypagiem odsetki pacjentów z TEAEs były już mniejsze. Ta obserwacja potwierdza wcześniejsze obserwacje, w których domniemywano, że zdarzenia niepożądane tj. ból głowy, szczęki, czy kończyn, są wynikiem szybkiej titracji w górę przy rozpoczęciu (która jest konieczna, aby określić indywidualną dawkę podtrzymującą leku), gdyż zgodnie z danymi analizy *post hoc* badań klinicznych seleksypagu, występowanie wyżej wymienionych działań maleje z czasem [51, 52].

Większość AEs w badaniu *Simonneau 2012* w grupie leczonych seleksypagiem sklasyfikowano jako łagodne (n=5; 15,2%) lub umiarkowane (n=20; 60,6%). Spośród ciężkich AEs w ocenie badacza do tych, które były możliwie związane z leczeniem SEL zaliczono: ból głowy, nudności, wymioty, bóle mięśni, duszność i ból w klatce piersiowej. W grupie PL+PDE-5i+ERA, żadne z ciężkich AEs nie zostało uznane za związane z leczeniem. Do najczęściej występujących TEAEs należały ból głowy, ból szczęki oraz ból kończyn, przy czym dodatkowo autorzy wykazali, że częstość TEAEs w grupie SEL maleje w czasie (np. dla bólu głowy od 21/33 pts w okresie  $\geq 0 - 27$  dni do 14/31 pts w okresie  $\geq 84$  dni). Dane odnośnie spadku częstości występowania TEAEs w grupie SEL+PDE-5i+ERA w czasie trwania badania *Simonneau 2012* przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Występowanie powszechnych TEAEs w czasie w grupie leczonych SEL; *Simonneau 2012*

Badanie	Punkt końcowy (TEAEs)	n (%)			
		≥0 – 27 dni (N=33)	≥28 – 55 dni (N=32)	≥56 – 83 dni (N=32)	≥84 dni (N=31)
<i>Simonneau 2012</i>	≥1 TEAEs	26 (78,8)	24 (75,0)	22 (68,8)	21 (67,7)
	Ból głowy	21 (63,6)	16 (50,0)	16 (50,0)	14 (45,2)
	Ból w kończynach	10 (30,3)	9 (28,1)	9 (28,1)	4 (12,9)
	Ból szczęki	8 (24,2)	8 (25,0)	6 (18,8)	6 (19,4)
	Nudności	8 (24,2)	6 (18,8)	5 (15,6)	4 (12,9)
	Uderzenia gorąca	4 (12,1)	4 (12,5)	4 (12,5)	4 (12,9)
	Biegunka	5 (15,2)	4 (12,5)	3 (9,4)	2 (6,5)

W badaniu nie odnotowano zgonów, ani znamienych klinicznie odchyłeń parametrów laboratoryjnych i życiowych z uwzględnieniem pomiarów ciśnienia krwi, tętna, parametrów EKG (zmian interwału QT) w czasie 17 tygodni leczenia i obserwacji. Autorzy badania *Simonneau 2012* przeprowadzili dodatkowo analizę *post hoc* w podgrupach stratyfikowanych względem leczenia początkowego (w tym także ERA+PDE-5i) i otrzymali wyniki wskazujące na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami SEL vs PL w występowaniu AEs w okresie do 17 tygodni.

#### 4.5. Analiza efektywności klinicznej seleksypagu na podstawie danych z badania *Coghlan 2018*

Na podstawie danych *post-hoc* pochodzących z publikacji *Coghlan 2018* [19] analizie poddano również subpopulację pacjentów z PAH, znajdujących się wyłącznie w III FC-WHO, leczonych PDE-5i oraz ERA. Wyniki dla populacji pacjentów zostały opracowane na podstawie danych z badania *GRIPHON*.

Należy podkreślić, iż subpopulacja pacjentów z badania *Coghlan 2018* znajdujących się w klasie III FC-WHO jest zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego Programu Lekowego.

Przeprowadzona analiza wykazała, że SEL stosowany w skojarzeniu z ERA i PDE-5i charakteryzuje się efektywnością zbliżoną do tej w populacji ogólnej z badania *GRIPHON* oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Szczegółowa charakterystyka wyjściowa dla subpopulacji pacjentów, znajdujących się w klasie III FC-WHO znajduje się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 16.3.2).

Analizę *post-hoc* (*Coghlan 2018*) przeprowadzono na podgrupie pacjentów wcześniej leczonych antagonistą receptorów endoteliny (ERA) i inhibitorem fosfodiestrazy typu 5 (PDE-5i). Grupa ta obejmowała ogółem 376 pacjentów: 179 w grupie leczonych seleksypagiem oraz 197 w grupie z placebo. Natomiast w przypadku pacjentów w klasie III FC-WHO po stronie seleksypagu znajdowało się 122 pacjentów, po stronie placebo: 133 pacjentów.

W populacji pacjentów w III FC-WHO leczonych PDE-5i+ERA, większość, bo prawie 80% stanowiły kobiety (96/122 pacjentów w grupie z SEL+PDE-5i+ERA i 105/133 w grupie z PL+PDE-5i+ERA). W obu grupach średnia

wieku pacjentów wynosiła ok. 52 lat. Większość pacjentów pochodziło z rejonu Europy Zachodniej/Australii (54-58%). Średni czas od diagnozy PAH w grupie SEL+PDE-5i+ERA wyniósł 3,9 lat, natomiast w grupie PL+PDE-5i+ERA 3,6 lat. 55-59% pacjentów miało idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne, a 24-33% pacjentów PAH związane z chorobami tkanki łącznej (CTD-PAH).

W Załączniku 16.10 zestawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy w każdej z grup (SEL+PDE-5i+ERA i PL+PDE-5i+ERA) badania GRIPHON stosowali dane dawkowanie w fazie podtrzymującej leczenia w zakresach: z grupy niskich dawek (200 - 400 µg), z grupy średnich dawek (600 - 1000 µg) i z grupy wysokich dawek (1200 - 1600 µg) dla subpopulacji pacjentów w III FC-WHO.

#### 4.5.1. Skuteczność kliniczna

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

W poniższej tabeli przedstawiono dane z zakresu skuteczności klinicznej dla populacji pacjentów znajdujących się w III FC-WHO wcześniej stosujących PDE-5i oraz ERA.

Tabela 8. Zgony z jakiegokolwiek przyczyny w okresie do końca badania dla populacji pacjentów w III FC-WHO, wcześniej stosujących PDE-5i+ERA (Coghlan 2018)

Okres obserwacji	Parametr	III FC-WHO	
		SEL+PDE-5i+ERA (N=122)	PL+PDE-5i+ERA (N=133)
12 msc.	Skumulowana liczba pacjentów, u których wystąpił zgon z jakiegokolwiek przyczyny (EOS), n	11	9
	Przeżycie na podstawie krzywych K-M, % (95% CI)	90,8 (84,0; 94,8)	93,1 (87,2; 96,4)
24 msc.	Skumulowana liczba pacjentów, u których wystąpił zgon z jakiegokolwiek przyczyny (EOS), n	19	19
	Przeżycie na podstawie krzywych K-M, % (95% CI)	81,4 (72,1; 87,9)	83,4 (75,0; 89,2)
36 msc.	Skumulowana liczba pacjentów, u których wystąpił zgon z jakiegokolwiek przyczyny (EOS), n	22	28
	Przeżycie na podstawie krzywych K-M, % (95% CI)	75,1 (63,4; 83,6)	68,9 (57,1; 78,1)
48 msc.	Skumulowana liczba pacjentów, u których wystąpił zgon z jakiegokolwiek przyczyny (EOS), n	25	28
	Przeżycie na podstawie krzywych K-M, % (95% CI)	59,7 (40,2; 74,7)	68,9 (57,1; 78,1)

Tabela 9. Punkty końcowe raportowane w badaniu GRIPHON dla populacji pacjentów w III FC-WHO, wcześniej stosujących PDE-5i+ERA (Coghlan 2018)

Punkt końcowy	III FC-WHO
---------------	------------

	SEL+PDE-5i+ERA (N=122)	PL+PDE-5i+ERA (N=133)	HR (95% CI)	p-wartość
<b>Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmujący zachorowanie lub zgon do końca okresu leczenia</b>				
Wszystkie zdarzenia	41 (33,6%)	59 (44,4%)	0,74 0,50; 1,10	bd
Hospitalizacja wskutek pogorszenia PAH	24 (19,7%)	33 (24,8%)	bd	bd
Progresja choroby	10 (8,2%)	16 (12,0%)	bd	bd
Zgon z dowolnej przyczyny	4 (3,3%)	2 (1,5%)	bd	bd
Rozpoczęcie pozajelitowej terapii prostanoidami lub długotrwałej terapii tlenem wskutek pogorszenia PAH	3 (2,5%)	7 (5,3%)	bd	bd
Konieczność przeszczepienia płuc lub przedścionkowej septostomii balonowej wskutek pogorszenia PAH	0	1 (0,75%)	bd	bd
<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>				
Wszystkie zdarzenia	26 (21,3%)	38 (28,6%)	0,71 (0,43; 1,18)	bd
Hospitalizacja wskutek pogorszenia PAH	26 (21,3%)	36 (27,0%)	bd	bd
Zgon z powodu PAH	0	2 (1,5%)	bd	bd

#### Pierwszorzędowy punkt końcowy

Pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym był czas do wystąpienia zgonu lub zachorowania (M/M) związanego z PAH. W grupie chorych z III FC-WHO stosujących terapię dwulekową (ERA+PDE-5i), SEL+PDE-5i+ERA redukuje ryzyko wystąpienia zgonu lub zachorowania o 26% w porównaniu do PL+PDE-5i+ERA (HR=0,74; [95% CI: 0,50; 1,10]), co jest zbliżone z wynikami dla całej populacji (HR=0,60).

Najczęściej raportowane zdarzenia w ramach tego punktu końcowego były związane z hospitalizacją z powodu pogorszenia PAH i progresją choroby.

W zależności od początkowego wyniku w 6MWT, redukcja tego ryzyka wyniosła 33% (HR=0,67; [95% CI: 0,45; 1,01]) w populacji III FC-WHO.



Odsetek pacjentów, u których wystąpiło przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) dla okresu 12 msc. (na podstawie krzywych Kaplana-Meiera) wyniosło 79,5% (95% CI: 70,2; 86,1) i 70,1% (95% CI: 61,1; 77,4) odpowiednio dla SEL+PDE-5i+ERA i PL+PDE-5i+ERA w populacji III FC-WHO.

#### Drugorzędowe punkty końcowe

Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano wystąpienia zgonu związanego z PAH lub hospitalizacji wskutek pogorszenia PAH oraz wystąpienia zgonu związanego z PAH, a także zgonu z dowolnej przyczyny w okresie do końca badania (EOS).

W populacji pacjentów z III FC-WHO ryzyko zgonu związanego z PAH lub hospitalizacji wskutek pogorszenia PAH w grupie przyjmujących SEL+PDE-5i+ERA było o 29% niższe, niż w grupie PL+PDE-5i+ERA (HR=0,71; [95% CI: 0,43; 1,18]).

W zależności od początkowego wyniku w 6MWT, redukcja tego ryzyka wyniosła 37% (HR=0,63; [95% CI: 0,38; 1,05]) w populacji III FC-WHO.

Przez końcem badania zmarło 25 pacjentów w ramieniu SEL+PDE-5i+ERA (20,5%) oraz 28 pacjentów w ramieniu PL+PDE-5i+ERA (21,1%) (HR=1,05; [95% CI: 0,61; 1,81]). W zależności od początkowego wyniku w 6MWT w populacji III FC-WHO HR wyniósł 0,95 (95% CI: 0,55; 1,64).

#### 4.5.2. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania seleksypagu w porównaniu z placebo u pacjentów z PAH w III FC-WHO stosujących wcześniej terapię dwulekową ERA+PDE-5i analizowano częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych i przerwania leczenia/badania przez pacjentów. Analizę zgonów przeprowadzono szczegółowo w części dot. skuteczności klinicznej, gdyż ten punkt końcowy składał się na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy.

Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa SEL+PDE-5i+ERA z publikacji *Coghlan 2018* dla pacjentów z III FC-WHO wcześniej stosujących PDE-5i oraz ERA zamieszczono w Załączniku 16.12.

W grupie pacjentów przyjmujących SEL+PDE-5i+ERA wystąpiło łącznie 1 259 zdarzeń niepożądanych, natomiast w grupie przyjmującej PL 1 181 AEs. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie występowania co najmniej 1 AE, co najmniej 1 SAE, pogorszenia PAH, duszności, zawrotów głowy, infekcji dróg oddechowych, zapalenia nosogardzieli, kaszlu, zmęczenia, zapalenia oskrzeli, niewydolności prawej komory, bólu brzucha, stawów, omdlenia i astenii. Z kolei dla obręzków obwodowych oraz utraty apetytu wykazano mniejszą częstość występowania w grupie SEL+PDE-5i+ERA (wynik istotny statystycznie).

Dane odnośnie wystąpienia TEAE w badaniu *Coghlan 2018* wskazują na to, że w fazie titracji więcej tych zdarzeń niepożądanych obserwuje się w grupie stosującej SEL+PDE-5i+ERA, lecz już w fazie podtrzymującej leczenie częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych zmniejszyła się. Stąd można się spodziewać, że proces dostosowywania dawki jest najbardziej „czuły” na występowanie TEAEs, jednak jak potwierdzają to wyniki badania zdarzenia te ustępują częściowo w fazie podtrzymującej leczenia.

## 5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EPO+PDE-5i+ERA U LECZONYCH WCZEŚNIEJ DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PAH

### 5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 prace, w których oceniano efekty leczenia skojarzonego EPO+PDE-5i+ERA w populacji leczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym: *Bergot 2014* [20] oraz *EPITOME-1* [21]. Należy podkreślić, iż badania zidentyfikowane po stronie komparatora (*Bergot 2014*, *EPITOME-1*) stanowią dowody naukowe o znacznie niższej wiarygodności w porównaniu z dowodami dla ocenianej interwencji.

Praca *Bergot 2014* jest prospektywnym badaniem obserwacyjnym oceniającym pacjentów wcześniej leczonych, z ciężkim, idiopatycznym, dziedzicznym lub związanym ze stosowaniem leków anorektycznych nadciśnieniem tętniczym płucnym włączonych do francuskiego rejestru nadciśnienia tętniczego pomiędzy 2006 a 2010 rokiem, leczonych epoprostenolem. W badaniu *Bergot 2014* analizowana jest również grupa pacjentów nowo zdiagnozowanych, która nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

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

W badaniu *Bergot 2014* 7 pacjentów (20%) otrzymywało leczenie skojarzone EPO+ERA, natomiast 28 pacjentów (80%) przyjmowało schemat: EPO+PDE-5i+ERA. Natomiast w badaniu *EPITOME-1* 10 pacjentów (50%) przyjmowało EPO w skojarzeniu z ERA+PDE-5i. Zarówno w badaniu *Bergot 2014*, jak i w badaniu *EPITOME-1* autorzy prac nie przedstawili informacji, jakie leki z grupy PDE-5i oraz ERA otrzymywali pacjenci. Do badania *EPITOME-1* kwalifikowali się dorośli chorzy z PAH (IPAH, HPAH, CTD-PAH, DT-PAH) oraz z klasą czynnościową FC-NYHA III-IV (klasa III: 80% pacjentów, klasa IV: 15% pacjentów). W badaniu *Bergot 2014* wzięli udział dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym PAH i objawami o natężeniu od II do IV według klasyfikacji NYHA (klasa II: 12% pacjentów, klasa III: 56% pacjentów, klasa IV: 32% pacjentów).

### 5.2. Ogólna charakterystyka badań

Należy podkreślić, iż w badaniu *Bergot 2014* dane dotyczące charakterystyki wyjściowej populacji odnoszą się do populacji pacjentów wcześniej leczonych ogółem (N=35). Pacjenci w tej grupie otrzymywali następujące leczenie: 7 pacjentów (20%) otrzymywało leczenie skojarzone EPO+ERA, natomiast 28 pacjentów (80%) przyjmowało schemat: EPO+PDE-5i+ERA. Natomiast w badaniu *EPITOME-1* 10 pacjentów (50%) przyjmowało EPO w skojarzeniu z ERA+PDE-5i. Zarówno w badaniu *Bergot 2014*, jak i w badaniu *EPITOME-1* autorzy prac nie przedstawili informacji, jakie leki z grupy PDE-5i oraz ERA otrzymywali pacjenci.

Do badania *EPITOME-1* kwalifikowali się dorośli chorzy z PAH (IPAH, HPAH, CTD-PAH, DT-PAH) oraz z klasą czynnościową FC-NYHA III-IV (klasa III: 80% pacjentów, klasa IV: 15% pacjentów). W badaniu *Bergot 2014* wzięli

udział dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym PAH i objawami o natężeniu od II do IV według klasyfikacji NYHA (klasa II: 12% pacjentów, klasa III: 56% pacjentów, klasa IV: 32% pacjentów).

Szczegółowe charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej EPO+PDE-5i+ERA znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 16.4).

Duże ograniczenia zidentyfikowanych badań po stronie epoprostenolu wynikają z faktu problemu zdrowotnego oraz dość mocno sprecyzowanej populacji. Zatem włączone badania obejmują szerszą populację.

### 5.3. Skuteczność kliniczna

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

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku Charakterystyka badań klinicznych (rozdział 16.4).

#### 5.3.1. Analiza przeżycia

W badaniu *Bergot 2014* wyniki przedstawiono jako odsetki pacjentów, którzy przeżyli 1, 2 i 3 rok badania.

Dane dla analizowanego punktu końcowego zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Wskaźniki przeżycia; EPO+PDE-5i+ERA (*Bergot 2014*)

Badania	Punkt końcowy	N	Wskaźnik przeżycia (95% CI)	
<i>Bergot 2014</i>	Całkowite przeżycie	1-roczone	24	76% (bd)
		2-letnie	14	58% (bd)
		3-letnie	3	53% (bd)

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

#### 5.3.2. Zgony oraz przeszczepienia płuc

Częstość występowania zgonów oraz przeszczepienia płuc przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Zgony oraz przeszczepienia płuc; EPO+PDE-5i+ERA (*Bergot 2014*, *EPITOME-1*)

Punkt końcowy	Badania	Okres obserwacji	N	n (%)
Zgony	<i>Bergot 2014</i>	W czasie pierwszych 3 miesięcy	35	3 (8,6)*
		W trakcie leczenia ogółem	35	14 (40)*
	<i>EPITOME-1</i>	W trakcie leczenia	20	2 <sup>^^</sup> (10)*

Punkt końcowy	Badania	Okres obserwacji	N	n (%)
		W trakcie okresu obserwacji po zakończeniu leczenia <sup>^</sup>	18	1** (5,6)*
Przeszczepienia płuc	<i>Bergot 2014</i>	W czasie pierwszych 3 miesięcy	35	1 (2,9)*
		W trakcie leczenia ogółem	35	4 (11,4)*

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

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

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

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

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

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

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

### 5.3.3. Ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA

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

Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Zmiana w klasie czynnościowej NYHA FC; EPO+PDE-5i+ERA (*Bergot 2014*, *EPITOME-1*)

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

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

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

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

### 5.3.4. Pozostałe punkty z zakresu skuteczności klinicznej

Szczegółowe dane dotyczące zmiany w zakresie 6MWT oraz parametrów hemodynamicznych i klinicznych przedstawiono poniżej.

Tabela 13. 6MWT oraz parametry hemodynamiczne oraz kliniczne; EPO+PDE-5i+ERA (*Bergot 2014*, *EPITOME-1*)

Punkt końcowy	Badania	Okres leczenia	N	Średnia (SD)	Wartość p*
6MWT [m]	<i>Bergot 2014</i>	Wartość wyjściowa	19	298 (210)	0,03
		Zmiana po 4 miesiącach	19	+41 (75)	
	<i>EPITOME-1</i>	Wartość wyjściowa	17	339 (45; 465) <sup>^</sup>	bd
		Zmiana po 28 dniach	17	+36 (-127; 210) <sup>&amp;^</sup>	
Ciśnienie w prawym przedsionku [mm Hg]	<i>Bergot 2014</i>	Wartość wyjściowa	18	10,7 (3,9)	0,8
		Zmiana po 4 miesiącach	18	-0,2 (4,0)	
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej [mm Hg]	<i>Bergot 2014</i>	Wartość wyjściowa	20	53,1 (7,4)	0,09
		Zmiana po 4 miesiącach	20	-2,3 (6,0)	
Wskaźnik sercowy [litr/min/m <sup>2</sup> ]	<i>Bergot 2014</i>	Wartość wyjściowa	20	1,9 (0,7)	0,006
		Zmiana po 4 miesiącach	20	0,5 (0,7)	
Naczyniowy opór płucny [dyna/sek/cm <sup>5</sup> ]	<i>Bergot 2014</i>	Wartość wyjściowa	20	1064 (422)	0,009
		Zmiana po 4 miesiącach	20	-299 (461)	
Ogólnoustrojowe skurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mm Hg]	<i>EPITOME-1</i>	Wartość wyjściowa	18	107 (81; 138) <sup>^</sup>	bd
		Zmiana po 28 dniach	18	5 (-20; 51) <sup>^</sup>	
Ogólnoustrojowe rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi [mm Hg]	<i>EPITOME-1</i>	Wartość wyjściowa	18	62 (44; 98) <sup>^</sup>	bd
		Zmiana po 28 dniach	18	4 (-36; 34) <sup>^</sup>	
Częstość akcji serca [uderzeń/min]	<i>EPITOME-1</i>	Wartość wyjściowa	18	83 (61; 104) <sup>^</sup>	bd
		Zmiana po 28 dniach	18	11 (-20; 46) <sup>^</sup>	
Wysycenie tlenem krwi żyłnej [%]	<i>EPITOME-1</i>	Wartość wyjściowa	18	63 (55; 78) <sup>^</sup>	bd
		Zmiana po 28 dniach	18	-2 (-25; 9) <sup>^</sup>	
Masa ciała [kg]	<i>EPITOME-1</i>	Wartość wyjściowa	18	74 (54; 111) <sup>^</sup>	bd
		Zmiana po 28 dniach	18	0,1 (-19; 2) <sup>^</sup>	

\*Względem wartości wyjściowej

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

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

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

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

## 5.4. Bezpieczeństwo

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

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

Dane dotyczące występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych umieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz poszczególne zdarzenia niepożądane; EPO+PDE-5i+ERA (*EPITOME-1*)**

Badanie	Punkt końcowy	N	n (%)
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>			
<i>EPITOME-1</i>	W trakcie leczenia i w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia	20	5 <sup>^</sup> (25)*
<b>Ból szczęki</b>			
	O łagodnym nasileniu	20	14* (70)
<i>EPITOME-1</i>	O umiarkowanym nasileniu	20	0
	O poważnym nasileniu	20	1* (5)
<b>Nudności</b>			
	O łagodnym nasileniu	20	8* (40)
<i>EPITOME-1</i>	O umiarkowanym nasileniu	20	2* (10)
	O poważnym nasileniu	20	0
<b>Ból głowy</b>			
	O łagodnym nasileniu	20	12* (60)
<i>EPITOME-1</i>	O umiarkowanym nasileniu	20	0
	O poważnym nasileniu	20	1* (5)

Badanie	Punkt końcowy	N	n (%)
<b>Biegunka</b>			
<i>EPITOME-1</i>	O łagodnym nasileniu	20	5* (25)
	O umiarkowanym nasileniu	20	1* (5)
	O poważnym nasileniu	20	0
<b>Uderzenia gorąca</b>			
<i>EPITOME-1</i>	O łagodnym nasileniu	20	9* (45)
	O umiarkowanym nasileniu	20	0
	O poważnym nasileniu	20	0
<b>Wymioty</b>			
<i>EPITOME-1</i>	O łagodnym nasileniu	20	2* (10)
	O umiarkowanym nasileniu	20	1* (5)
	O poważnym nasileniu	20	0
<b>Bóle kończyn</b>			
<i>EPITOME-1</i>	O łagodnym nasileniu	20	3* (15)
	O umiarkowanym nasileniu	20	0
	O poważnym nasileniu	20	0

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Infekcje, gorączka, omdlenia (n=2), częstoskurcz nadkomorowy

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

## 6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ILO+PDE-5I+ERA U LECZONYCH WCZEŚNIEJ DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PAH

### 6.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie systematycznego wyszukiwania nie udało się odnaleźć badań o charakterze RCT oceniających efektywność i bezpieczeństwo terapii łączącej iloprost stosowanym w formie inhalacji z inhibitorem PDE-5 i ERA (ILO+PDE-5i+ERA) w populacji leczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym. Nie zidentyfikowano również żadnych nierandomizowanych badań dla tej interwencji, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną pracę *Hoeper 2005* [24], odnoszącą się do oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa iloprostu stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem oraz bosentanem w populacji wcześniej leczonych pacjentów. Do badania *Hoeper 2005* włączono 123 pacjentów z PAH w III-IV FC-NYHA (klasa III: 79,7%, klasa IV: 20,3%). W badaniu 118 pacjentów rozpoczęło przyjmowanie monoterapii przy zastosowaniu bosentanu. W celu osiągnięcia predefiniowanych celów leczenia u 51 pacjentów (43,2%) wdrożone zostało leczenie skojarzone złożone z dwóch leków (bosentan oraz sildenafil), natomiast u 19 pacjentów (16,1%) zastosowano leczenie obejmujące iloprost w formie inhalacji, sildenafil oraz bosentan. U 5 pacjentów (4,2%) nastąpiła zmiana sposobu leczenia na iloprost podawany dożylnie (i.v.). Natomiast 1 pacjent wymagał przeszczepienia płuc. W zidentyfikowanym badaniu populacja pacjentów włączona do badania była porównywana z historyczną grupą kontrolną.

Ze względu na niski odsetek pacjentów otrzymujących terapię trójlekową (poniżej 20%) niniejsze badanie nie spełniło kryteriów włączenia do raportu. Autorzy badania *Hoeper 2005* nie przedstawili również odrębnych wyników odnoszących się do subpopulacji pacjentów otrzymujących iloprost stosowany w formie inhalacji z sildenafilem oraz bosentanem.

W związku z powyższym zestawienie wyników z dostępnych badań dla ocenianego schematu terapeutycznego (SEL+PDE-5i+ERA) z ILO+PDE-5i+ERA jest niemożliwe do przeprowadzenia.



## 7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TRE+PDE-5I+ERA U LECZONYCH WCZEŚNIEJ DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PAH

### 7.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania dla komparatora TRE+PDE-5i+ERA nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań wysokiej wiarygodności spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla schematu TRE+PDE-5i+ERA zidentyfikowano natomiast jedno badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej: *Jacobs 2009* [22] oraz jedno badanie retrospektywne: *Olsson 2019* [23]. Należy podkreślić, iż badanie *Jacobs 2009* oraz badanie *Olsson 2019* stanowią dowody naukowe o znacznie niższej wiarygodności w porównaniu z dowodami dla ocenianej interwencji.

W badaniu *Jacobs 2009* analizowano skuteczność i bezpieczeństwo treprostynilu w terapii łącznej z bosentanem i sildenafilem. W badaniu *Jacobs 2009* oceniano również skuteczność i bezpieczeństwo epoprostenolu zastosowanego w terapii z sildenafilem i bosentanem. Jednakże w niniejszej analizie zdecydowano się nie przedstawiać wyników badania *Jacobs 2009* dla ramienia epoprostenolu ponieważ dotyczyło ono leku Flolan® (epoprostenol buforowany glicyną).

Badanie *Olsson 2019* jest badaniem retrospektywnym, w którym analizowano skuteczność treprostynilu i.v. dodanego do dotychczasowej terapii u pacjentów z PAH. W badaniu analizowano również podgrupy pacjentów posiadających niskie, pośrednie oraz wysokie ryzyko pogorszenia klinicznego lub śmierci wg stratyfikacji poziomów ryzyka w PAH [wytyczne ESC/ERS]. Jednakże analiza punktów końcowych w zależności od poziomu ryzyka nie stanowiła przedmiotu niniejszej analizy i nie została uwzględniona w niniejszym przeglądzie.

Autorzy badania *Jacobs 2009* nie przedstawili danych na temat liczby pacjentów stosujących treprostynil w schemacie trójlekowym: TRE+PDE-5i+ERA. Na podstawie powyższych informacji wiadomo wyłącznie, iż ogółem prostanoidy (TRE lub EPO) zostały dodane do schematu SIL+BOS u 10 pacjentów. W badaniu *Jacobs 2009* nie przedstawiono również informacji na temat wyjściowej klasy NYHA/WHO. Natomiast w przypadku próby klinicznej *Olsson 2019* nie przedstawiono informacji, jakie leki z grupy PDE-5i oraz ERA otrzymywali pacjenci.

### 7.2. Ogólna charakterystyka badania

Badanie *Jacobs 2009* jest obserwacyjnym badaniem prospektywnym obejmującym dorosłych pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym, w którym porównywano efekty leczenia terapii łącznej zawierającej prostanoidy (treprostynil podawany w ciągłym wlewie podskórnym (s.c.)/epoprostenol podawany dożylnie (i.v.) oraz bosentan lub sildenafil i bosentan.

W eksperymencie *Jacobs 2009* 63 pacjentów z idiopatycznym PAH rozpoczęło terapię doustną z zastosowaniem bosentanu, następnie w przypadku pogorszenia stanu klinicznego dodawany był sildenafil (średni czas przyjmowania terapii doustnej wynosił: 32,8 msc. [SD=18,1]), a w razie dalszego braku poprawy dodawane były prostanoidy (i.v. lub s.c.). Na koniec okresu obserwacji 19 pacjentów pozostawało w stabilnym stanie klinicznym na terapii przy zastosowaniu bosentanu, 18 pacjentów pozostawało w stabilnym stanie klinicznym na terapii przy zastosowaniu bosentanu oraz sildenafilu. Natomiast u 16 pacjentów dodane zostały prostanoidy (treprostynil lub epoprostenol). U 10 pacjentów nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego oraz zgon bez rozpoczęcia przyjmowania prostanoidów.

W przypadku 16 pacjentów, u których dodano prostanoidy, u 6 pacjentów zostały one dodane do bosentanu, natomiast u 10 pacjentów prostanoidy zostały dodane do bosentanu i sildenafilu. Epoprostenol dodano u 6 pacjentów, natomiast treprostynil dodano u 10 pacjentów.

Autorzy badania *Jacobs 2009* nie podali danych na temat liczby pacjentów stosujących treprostynil w schemacie trójlekowym: TRE+PDE-5i+ERA. Na podstawie powyższych informacji wiadomo wyłącznie, iż ogółem prostanoidy (TRE lub EPO) zostały dodane do schematu SIL+BOS u 10 pacjentów. W badaniu *Jacobs 2009* nie przedstawiono również informacji na temat wyjściowej klasy NYHA/WHO.

Średni czas pomiędzy rozpoczęciem terapii doustnej a dodaniem prostanoidów wynosił 20,6 msc. (SD=5,0). Średni czas pomiędzy rozpoczęciem terapii doustnej a dodaniem prostanoidów był istotnie statystycznie krótszy ( $p=0,06$ ) w przypadku leczenia bosentanem (8,7 msc., SD=1,8), niż w przypadku leczenia bosentanem i sildenafiliem (27,8 msc., SD=7,0).

W badaniu *Olsson 2019* wzięło udział 126 dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym PAH. Pochodzili oni z populacji niemieckiej, dane do tej retrospektywnej analizy zaczerpnięto z 3 ośrodków klinicznych z lat 2009-2018. W badaniu tym wzięli udział pacjenci dorośli ze zdiagnozowanym PAH i w klasie czynnościowej od I do IV według klasyfikacji WHO. Pacjenci zakwalifikowani do klasy III na początku badania stanowili 77% całkowitej liczebności próby. Do badania włączano pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie TRE i.v. jako terapię *add-on* do innych leków stosowanych w PAH.

Autorzy badania *Olsson 2019* nie przedstawili informacji, jakie leki z grupy PDE-5i oraz ERA otrzymywali pacjenci.

Szczegółowa charakterystyka badania *Jacobs 2009* oraz badania *Olsson 2019* wraz z charakterystyką wyjściową pacjentów, interwencji stosowanej w badaniach oraz definicjami analizowanych w przeglądzie punktów końcowych została przedstawiona w formie tabelarycznej w Załączniku 16.5.

### 7.3. Skuteczność kliniczna

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

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku Charakterystyka badań klinicznych (rozdział 16.5).

#### 7.3.1. Analiza przeżycia

W badaniu *Olsson 2019* analizowano szacowany wskaźnik przeżycia wolnego od przeszczepienia płuc. Wyniki przedstawiono dla pacjentów, którzy przeżyli bez konieczności przeszczepienia płuc po 1, 3 i 5 roku od rozpoczęcia stosowania TRE.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Wskaźniki przeżycia wolnego od przeszczepienia płuc; TRE+PDE-5i+ERA (*Olsson 2019*)

Badania	Punkt końcowy	N	Wskaźnik przeżycia (95% CI)	
<i>Olsson 2019</i>	Przeżycie wolne od przeszczepienia płuc	1-roczone	88	81% (bd)
		3-letnie	33	53% (bd)
		5-letnie	6	42% (bd)

W pracy *Olsson 2019* wskaźniki przeżycia wolnego od przeszczepienia płuc dla 1, 3 i 5 lat wyniosły odpowiednio 81%, 53% oraz 42%.

### 7.3.2. Zgony oraz przeszczepienie płuc

Częstość występowania zgonów oraz przeszczepienia płuc przedstawiono w poniższej tabeli. Analizę tych punktów końcowych przedstawili autorzy badania *Olsson 2019*.

Tabela 16. Zgony oraz przeszczepienia płuc; TRE+PDE-5i+ERA (*Olsson 2019*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	N	n (%)
Zgony	<i>Olsson 2019</i>	35 miesięcy (17; 56)*	126	40 (32)
Przeszczepienia płuc	<i>Olsson 2019</i>	35 miesięcy (17; 56)*	126	15 (12)

\*Mediana, zakres międzykwartylowy

W badaniu *Olsson 2019* u 40 pacjentów (32%) odnotowano zgon. Natomiast 15 pacjentów (12%) przeszło przeszczepienie płuc w okresie obserwacji wynoszącym 35 miesięcy.

### 7.3.3. Ocena stanu sprawności wg klasyfikacji WHO

Szczegółowe dane dotyczące oceny stanu sprawności wg WHO zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Zmiana w klasie czynnościowej WHO FC; TRE+PDE-5i+ERA (*Olsson 2019*)

Badanie	Okres leczenia	N	WHO FC, n (%)		
			I/II	III	IV
<i>Olsson 2019</i>	Wartość wyjściowa	126	8 (6)	97 (77)	21 (17)
	Okres follow-up <sup>A</sup>	126	30 (24)	71 (58)	22 (18)
	Wartość p	-	0,0094*	0,1686*	0,12*

\*Zmiana w okresie follow-up względem wartości wyjściowej (przed rozpoczęciem leczenia TRE);

<sup>A</sup>Mediana okresu obserwacji: 10 miesięcy (zakres: 6; 12).

W badaniu *Olsson 2019* u pacjentów nastąpiła poprawa w zakresie klasy czynnościowej wg klasyfikacji WHO w przypadku pacjentów znajdujących się w klasie I/II FC oraz pacjentów znajdujących się w klasie III FC. Autorzy publikacji podkreślają, że w przypadku pacjentów znajdujących się w klasie I/II FC uzyskany wynik był istotny statystycznie ( $p=0,0094$ ). Nastąpił natomiast wzrost odsetka pacjentów w IV FC-WHO o 1%.

### 7.3.4. Pozostałe punkty z zakresu skuteczności klinicznej

Szczegółowe dane dotyczące zmiany w zakresie 6MWT oraz parametrów hemodynamicznych i klinicznych przedstawiono poniżej.

Tabela 18. 6MWT, oraz parametry hemodynamiczne oraz kliniczne; TRE+PDE-5i+ERA [*Jacobs 2009, Olsson 2019*]

Punkt końcowy	Badania	Okres leczenia	N	Mediana (zakres międzykwartylowy)	Wartość p*
6MWT [m]	<i>Jacobs 2009</i>	Wartość wyjściowa	10	421 (93)*	8; 107&
		Zmiana po 4 miesiącach	10	+57*	

Punkt końcowy	Badania	Okres leczenia	N	Mediana (zakres międzykwartylowy)	Wartość p*
	<i>Olsson 2019</i>	Wartość wyjściowa	126	331 (220; 434)	0,3384
		Okres <i>follow-up</i> #	126	346 (228; 455)	
Stężenie białka NT-proBNP [ng/l]	<i>Olsson 2019</i>	Wartość wyjściowa	51	2468 (1289; 4459)	0,7199
		Okres <i>follow-up</i> #	51	804 (252; 3873)	
Ciśnienie w prawym przedsionku; RAP [mm Hg]	<i>Olsson 2019</i>	Wartość wyjściowa	126	8 (6; 12)	0,248
		Okres <i>follow-up</i> #	126	9 (6; 13)	
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; mPAP [mm Hg]	<i>Olsson 2019</i>	Wartość wyjściowa	126	55 (48; 64)	0,0059
		Okres <i>follow-up</i> #	126	51 (45; 58)	
Ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, PAWP [mm Hg]	<i>Olsson 2019</i>	Wartość wyjściowa	126	10 (8; 13)	0,1443
		Okres <i>follow-up</i> #	126	10 (8; 13)	
Wskaźnik sercowy; CI [litr/min/m <sup>2</sup> ]	<i>Olsson 2019</i>	Wartość wyjściowa	126	2,2 (1,7; 2,7)	0,0039
		Okres <i>follow-up</i> #	126	2,6 (2,2; 3,0)	
Naczyniowy opór płucny; PVR [dyna*sek*cm <sup>-5</sup> ]	<i>Olsson 2019</i>	Wartość wyjściowa	126	935 (687; 1413)	0,0001
		Okres <i>follow-up</i> #	126	695 (525; 930)	
Wysycenie krwi żyłnej tlenem, SvO <sub>2</sub> [%]	<i>Olsson 2019</i>	Wartość wyjściowa	126	61 (55; 66)	0,9438
		Okres <i>follow-up</i> #	126	64 (56; 68)	

\*Średnia (SD);

^Zmiana względem wartości wyjściowej;

&95% CI;

#Mediana okresu obserwacji: 10 miesięcy (zakres: 6; 12).

W przypadku analizy skuteczności jedynym punktem końcowym w badaniu *Jacobs 2009* odnoszącym się do terapii TRE+PDE-5i+ERA była zmiana w zakresie 6MWT. Ocenę przeprowadzono po 4 miesiącach terapii. W badaniu *Jacobs 2009* średnia zmiana dystansu przebytego w 6MWT wśród pacjentów leczonych TRE wyniosła 57 metrów, zatem pacjenci uzyskali znaczną poprawę sprawności wysiłkowej.

Natomiast w badaniu *Olsson 2019* odnotowano znamiennej statystycznie poprawę po 10 miesiącach okresu *follow-up* względem wartości wyjściowych w przypadku następujących parametrów: średniego ciśnienia w tętnicy płucnej ( $p=0,0059$ ), wskaźnika sercowego ( $p=0,0039$ ) oraz naczyniowego oporu płucnego ( $p=0,0001$ ).

## 7.4. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *Jacobs 2009* przedstawili w ramach profilu bezpieczeństwa dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w okresie *follow-up*, wynoszącym 18,4 msc. [SD=3,9].

W badaniu *Olsson 2019* nie przedstawiono danych z zakresu oceny bezpieczeństwa.

Poniżej w tabeli zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa podczas okresu obserwacji na podstawie badania *Jacobs 2009*.

**Tabela 19. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa; TRE+PDE-5i+ERA (*Jacobs 2009*)**

Badanie	AE	Okres obserwacji	N	n (%)
AEs				
<i>Jacobs 2009</i>	Zgony związane z leczeniem	18,4 msc.	10	0
	Podrażnienie w miejscu wkłucia		10	4 (40)*
	Ból głowy		10	2 (20)*
	Nudności		10	1 (10)*
	Biegunka		10	1 (10)*

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Jacobs 2009* odnotowano, że najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było podrażnienie w miejscu wkłucia (40%), jednakże objawy zwykle ustępowały. U jednego pacjenta, u którego występowało podrażnienie w miejscu wkłucia, zmieniono leczenie na terapię z zastosowaniem epoprostenolu.

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

Zestawienie wyników dla analizowanej interwencji i komparatorów było podyktowane brakiem badań bezpośrednio porównujących te interwencje oraz brakiem odpowiednio zaprojektowanych badań randomizowanych po stronie komparatorów, co uniemożliwiło również przeprowadzenie porównania pośredniego terapii z seleksypagiem względem EPO+PDE-5i+ERA, TRE+ PDE-5i+ERA oraz ILO+PDE-5i+ERA.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem: III fazy (*GRIPHON*) oraz II fazy (*Simonneau 2012*), oba porównujące leczenie seleksypagiem z placebo u dorosłych pacjentów z PAH w II i III FC-WHO, którzy wcześniej stosowali (lub nie) specyficzne leczenie ERA i/lub PDE-5i. W badaniu *GRIPHON* analizowano również populację pacjentów z PAH, znajdujących się w III FC-WHO, wcześniej leczonych PDE-5i oraz ERA (analiza *post-hoc Coghlan 2018*).

Oba badania są badaniami wysokiej wiarygodności (zgodnie z klasyfikacją AOTMiT podtyp IIA), które ocenione zgodnie z *Cochrane Collaboration* wykazują niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego. Badanie II fazy jest badaniem 17 tygodniowym, natomiast ***GRIPHON* jest największym (obejmującym 1156 pacjentów) i jedynym długoterminowym badaniem RCT z okresem obserwacji nawet do 4,5 lat** (mediana czasu trwania leczenia: 70,7 tygodni dla SEL i 63,7 tygodni dla PL). **Schemat z udziałem seleksypagu jest jedyną terapią PAH z udowodnioną skutecznością w kombinacji trójlekowej stosowaną jako element terapii sekwencyjnej, potwierdzoną w dużych randomizowanych badaniach klinicznych.**

**Obecnie stosowane w warunkach polskich technologie alternatywne nie posiadają równie wiarygodnych jak w przypadku terapii z seleksypagiem dowodów naukowych odnoszących się do efektywności klinicznej.**

Badania odnalezione podczas systematycznego wyszukiwania dla EPO+PDE-5i-ERA są badaniami o znacznie niższej wiarygodności. Badanie *Bergot 2014* było nierandomizowanym badaniem obserwacyjnym oceniającym pacjentów wcześniej leczonych z PAH. Natomiast badanie *EPITOME-1* było badaniem randomizowanym, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym nie zastosowano zaślepienia (*open-label*). W badaniu przeprowadzono eksploracyjną analizę danych. Ze względu na powyższe analiza statystyczna próby przedstawionej w tym badaniu ma charakter jedynie opisowy. Celem pracy *EPITOME-1* było porównanie bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki oraz skuteczności produktów leczniczych Veletri® (epoprostenol AM) i Flolan® (epoprostenol GM). W badaniu *Bergot 2014* 7 pacjentów (20%) otrzymywało leczenie skojarzone EPO+ERA, natomiast 28 pacjentów (80%) przyjmowało schemat: EPO+PDE-5i+ERA. Natomiast w badaniu *EPITOME-1* 10 pacjentów (50%) przyjmowało EPO w skojarzeniu z ERA+PDE-5i. Zarówno w badaniu *Bergot 2014*, jak i w badaniu *EPITOME-1* autorzy prac nie przedstawili informacji, jakie leki z grupy PDE-5i oraz ERA otrzymywali pacjenci. Do badania *EPITOME-1* kwalifikowali się dorośli chorzy z PAH (IPAH, HPAH, CTD-PAH, DT-PAH) oraz z klasą czynnościową FC-NYHA III-IV (klasa III: 80% pacjentów, klasa IV: 15% pacjentów). W badaniu *Bergot 2014* wzięli udział dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym PAH i objawami o natężeniu od II do IV według klasyfikacji NYHA (klasa II: 12% pacjentów, klasa III: 56% pacjentów, klasa IV: 32% pacjentów).

W przypadku dowodów naukowych dla komparatora TRE+PDE-5i+ERA, nie odnaleziono żadnych badań randomizowanych oceniających skuteczność terapii w populacji pacjentów z PAH w III FC-WHO. Jedyne dowody dla tego komparatora opierają się na badaniu obserwacyjnym *Jacobs 2009*, w którym porównywano efekty leczenia terapii łącznej zawierającej prostanoidy (treprostynil podawany w ciągłym wlewie podskórnym (s.c.)/epoprostenol podawany dożylnie (i.v.) oraz bosentan lub sildenafil i bosentan, oraz na badaniu retrospektywnym *Olsson 2019*, w którym analizowano skuteczność treprostynilu i.v. dodanego do dotychczasowej terapii u pacjentów z PAH.

Autorzy badania *Jacobs 2009* nie podali danych na temat liczby pacjentów stosujących treprostynil w schemacie trójlekowym: TRE+PDE-5i+ERA. Na podstawie powyższych informacji wiadomo wyłącznie, iż ogółem prostanoidy

(TRE lub EPO) zostały dodane do schematu SIL+BOS u 10 pacjentów. W badaniu *Jacobs 2009* nie przedstawiono również informacji na temat wyjściowej klasy NYHA/WHO. Natomiast w przypadku próby klinicznej *Olsson 2019* nie przedstawiono informacji, jakie leki z grupy PDE-5i oraz ERA otrzymywali pacjenci.

Do badania *Olsson 2019* kwalifikowali się dorośli chorzy z PAH (IPAH, HPAH, PAH w przebiegu twardziny układowej, mieszane CTD-PAH, CHD-PAH oraz inne postaci PAH) oraz z klasą czynnościową FC-WHO I/II-IV (klasa I/II: 6%, klasa III: 77% pacjentów, klasa IV: 17% pacjentów).

Należy podkreślić, iż w przypadku terapii łączącej iloprost stosowanym w formie inhalacji z sildenafilem oraz bosentanem (ILO+PDE-5i+ERA) w populacji leczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i nierandomizowanych, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

### 8.1. Zestawienie wyników dla seleksypagu (SEL+PDE-5i+ERA) vs EPO+ PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA u wcześniej leczonych pacjentów z PAH w III FC-WHO/NYHA

Poniżej zestawiono wyniki z badań dla ocenianego schematu terapeutycznego z seleksypagiem z wynikami badań dla komparatorów (EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA) dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa. Analizę przeprowadzono dla zbieżnych punktów końcowych w zbliżonych okresach obserwacji (8-17 tygodni, 16 – 40 tygodni, 20 msc.-4,5 lat, 70,7 tyg.-80 tyg., 70,7 tyg.-140 tyg.).

Należy podkreślić, że z uwagi na dużą różnorodność badań (pod względem typu badań, metodologii, definicji punktów końcowych, wielkości prób) postanowiono zestawzić wszystkie dane dla istotnych punktów końcowych, nawet jeśli nie znaleziono zbieżności tych punktów końcowych między interwencjami, oraz punkty końcowe, które uznano za zbliżone lub wykazujące jakiekolwiek podobieństwo, celem wyciągnięcia pełniejszych wniosków (z naciskiem na wyniki dla zbieżnych punktów końcowych pod względem definicji oraz okresu obserwacji).

Poniżej w tabeli zestawiono dane odnośnie punktów końcowych istotnych klinicznie dotyczących przeżycia, wystąpienia zgonów i przeszczepienia płuc (lub ich potrzeby).

Tabela 20. Zachorowanie lub zgon (M/M), zgony z dowolnej przyczyny, całkowite przeżycie i transplantacje – zestawienie danych; SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+PDE-5i+ERA oraz vs TRE+PDE-5i+ERA

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%) lub wskaźnik przeżycia w %
<b>Zestawienie danych dla 70,7-80 tygodniowego okresu obserwacji: zgony</b>					
<b>GRIPHON</b>	Zachorowanie lub zgon (M/M) <sup>^</sup>	SEL+PDE-5i+ERA	Mediana: 70,7 tyg.+7 dni	574	155 (27,0)
		PL+PDE-5i+ERA		582	242 (41,6)
		SEL+PDE-5i+ERA		122 <sup>&amp;</sup>	41 (33,6)
		PL+PDE-5i+ERA		133 <sup>&amp;</sup>	59 (44,4)
<b>GRIPHON</b>	Zgon ogółem (z dowolnej przyczyny)	SEL+PDE-5i+ERA	Mediana: 70,7 tyg.+7 dni	574	28 (4,9)
		SEL+PDE-5i+ERA		122 <sup>&amp;</sup>	4 (3,3)
		SEL+PDE-5i+ERA		do 4,5 lat	574

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%) lub wskaźnik przeżycia w %
<i>Bergot 2014</i>		EPO+PDE-5i+ERA	80 tyg. (20 msc.)	35	14 (40)
<i>Olsson 2019</i>		TRE+PDE-5i+ERA	140 tyg. (35 msc.)	126	40 (32)
<i>Bergot 2014</i>	Całkowite przeżycie	EPO+PDE-5i+ERA	1-roczone	24	76% (bd)
		EPO+PDE-5i+ERA	2-letnie	14	58% (bd)
		EPO+PDE-5i+ERA	3-letnie	3	53% (bd)
<i>Olsson 2019</i>	Przeżycie wolne od przeszczepienia płuc	TRE+PDE-5i+ERA	1-roczone	88	81% (bd)
		TRE+PDE-5i+ERA	3-letnie	33	53% (bd)
		TRE+PDE-5i+ERA	5-letnie	6	42% (bd)
<b>Zestawienie danych dla 70,7-80 tygodniowego okresu obserwacji: przeszczepienia płuc</b>					
<i>GRIPHON</i>	Potrzeba transplantacji płuc lub przedśionkowej septosomii balonowej	SEL+PDE-5i+ERA	Mediana: 70,7 tyg.+7 dni	574	1 (0,2)
		SEL+PDE-5i+ERA		122 <sup>&amp;</sup>	0
<i>Bergot 2014</i>	Przeszczepienia płuc	EPO+PDE-5i+ERA	80 tyg. (20 msc.)	35	4 (11,4)
<i>Olsson 2019</i>		TRE+PDE-5i+ERA	140 tyg. (35 msc.)	126	15 (12)

<sup>^</sup>zachorowanie (powikłanie związane z PAH) było zdefiniowane jako progresja choroby lub hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH lub rozpoczęcie terapii pozajelitowej prostanoidami lub długotrwałej tlenoterapii, lub konieczność przeszczepienia płuc lub balonowej septosomii przedśionka w ocenie lekarza;

<sup>&</sup>Populacja pacjentów III FC-WHO przyjmujących PDE-5i+ERA (*Coghlan 2018*)

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+PDE-5i+ERA vs TRE+PDE-5i+ERA w ocenie innych analizowanych w badaniach punktów końcowych w okresie obserwacji 16 - 40 tygodni.

**Tabela 21. Inne punkty końcowe skuteczności - zestawienie danych dla zbieżnych okresów obserwacji 16-40 tyg; SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+PDE-5i+ERA vs TRE+PDE-5i+ERA**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	I	N	% wyjściowo	% końcowo	
<i>GRIPHON</i>	Status FC-WHO/NYHA	I	26	SEL+PDE-5i+ERA	571	0,7	2,1
<i>Bergot 2014</i>			16	EPO+PDE-5i+ERA	25	-	4,0
<i>GRIPHON</i>		II	26	SEL+PDE-5i+ERA	571	48,0	48,0
<i>Bergot 2014</i>			16	EPO+PDE-5i+ERA	25	12,0	40,0



Olsson 2019		I/II	40	TRE+PDE-5i+ERA	126	6,0	24,0
GRIPHON			26	SEL+PDE-5i+ERA	571	51,3	31,3
Bergot 2014		III	16	EPO+PDE-5i+ERA	25	56,0	56,0
Olsson 2019			40	TRE+PDE-5i+ERA	126	77,0	58,0
GRIPHON			26	SEL+PDE-5i+ERA	571	0,0	1,8
Bergot 2014		IV	16	EPO+PDE-5i+ERA	25	32,0	0
Olsson 2019			40	TRE+PDE-5i+ERA	126	17,0	18,0
GRIPHON		Brak danych	26	SEL+PDE-5i+ERA	571	0,0	16,8&
Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	I	N	Średnia zmiana (SD) [95% CI]^		
GRIPHON		26	SEL+PDE-5i+ERA	574	4,0***		
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	24,7 MD=[-1,6; 50,9]		
Bergot 2014	Dystans w 6MWT**[m]	16	EPO+PDE-5i+ERA	19	41 (75)		
Jacobs 2009		16	TRE+PDE-5i+ERA	10	57 (8; 107)		
Olsson 2019		40	TRE+PDE-5i+ERA	126	331 (220; 434)#; 346 (228; 455)\$		
GRIPHON		26	SEL+PDE-5i+ERA	460	-34,5 [-237; 90]		
Simonneau 2012	Stężenie białka NT-proBNP [ng/l]	17	SEL+PDE-5i+ERA		MD= -212,8 (-1012,1; 586,5)		
Olsson 2019		40	TRE+PDE-5i+ERA	126	2468 (1289; 4459)#; 804 (252; 3873)\$		
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	32	-129,8 (309,7)		
Bergot 2014	PVR [dyna*s/cm <sup>5</sup> ]	16	EPO+PDE-5i+ERA	20	-299 (461)		
Olsson 2019		40	TRE+PDE-5i+ERA	126	935 (687; 1413)#; 695 (525; 930)\$		
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	32	-1,7 (11,0)		
Bergot 2014	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; mPAP [mm Hg]	16	EPO+PDE-5i+ERA	20	-2,3 (6,0)		
Olsson 2019		40	TRE+PDE-5i+ERA	126	55 (48; 64)#; 51 (45; 58)\$		

<i>Simonneau 2012</i>	Ciśnienie w prawym przedsionku; RAP [mm Hg]	17	SEL+PDE-5i+ERA	30	0,3 (3,5)
<i>Bergot 2014</i>		16	EPO+PDE-5i+ERA	18	-0,2 (4,0)
<i>Olsson 2019</i>		40	TRE+PDE-5i+ERA	126	8 (6; 12)#; 9 (6; 13)\$
<i>Simonneau 2012</i>	Wskaźnik sercowy; [litr/min/m <sup>2</sup> ]	17	SEL+PDE-5i+ERA	32	0,3 (0,5)
<i>Bergot 2014</i>		16	EPO+PDE-5i+ERA	20	0,5 (0,7)
<i>Olsson 2019</i>		40	TRE+PDE-5i+ERA	126	2,2 (1,7; 2,7)#; 2,6 (2,2; 3,0)\$
<i>Simonneau 2012</i>	Wysycenie krwi żyłnej tlenem, SvO <sub>2</sub> [%]	17	SEL+PDE-5i+ERA	26	1,9 (10,6)
<i>Olsson 2019</i>		40	TRE+PDE-5i+ERA	126	61 (55; 66)#; 64 (56; 68)\$

\*\*Brakujące dane (21,6%) uwzględniono jako 0m lub 10m w badaniu GRIPHON;

^^Względem baseline;

#Wartość początkowa (mediana; zakres międzykwartylowy);

\$Wartość końcowa (mediana, zakres międzykwartylowy).

W kolejnej tabeli zestawiono wyniki dla ocenianej interwencji w porównaniu do interwencji alternatywnych EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA w ocenie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Tabela 22. Bezpieczeństwo; zestawienie danych dla zbieżnych okresów obserwacji; SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+PDE-5i+ERA vs TRE+PDE-5i+ERA

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg./msc.]	I	N	n (%)
Zestawienie danych dla 8-17 tygodniowego okresu obserwacji					
<i>Simonneau 2012</i>	≥1 ciężkie AE	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	6 (18,2)
<i>EPITOME-1<sup>^</sup></i>		8	EPO+PDE-5i+ERA	20	5 (25)
<i>Simonneau 2012</i>	Ból głowy	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	22 (66,7)
<i>EPITOME-1<sup>^</sup></i>		8	EPO+PDE-5i+ERA	20	13 (65)
<i>Simonneau 2012</i>	Ból szczęki	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	12 (36,4)
<i>EPITOME-1<sup>^</sup></i>		8	EPO+PDE-5i+ERA	20	15 (75)
<i>Simonneau 2012</i>	Nudności	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	9 (27,3)
<i>EPITOME-1<sup>^</sup></i>		8	EPO+PDE-5i+ERA	20	10 (50)
<i>Simonneau 2012</i>	Biegunka	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	6 (18,2)
<i>EPITOME-1<sup>^</sup></i>		8	EPO+PDE-5i+ERA	20	6 (30)
<i>Simonneau 2012</i>	Uderzenia gorąca	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	6 (18,2)
<i>EPITOME-1<sup>^</sup></i>		8	EPO+PDE-5i+ERA	20	9 (45)

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg./msc.]	I	N	n (%)
<i>Simonneau 2012</i>	Bóle kończyn	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	10 (30,3)
<i>EPITOME-1<sup>A</sup></i>		8	EPO+PDE-5i+ERA	20	3 (15)
<b>Zestawienie danych dla ok. 15,3 - 18,4 miesięcznego okresu obserwacji</b>					
<i>GRIPHON</i>	Ból głowy	70,7 tyg. (ok. 17,7 msc.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	375 (65,2)
		61,3 tyg. (ok. 15,3 msc.)	SEL+PDE-5i+ERA	122 <sup>&amp;</sup>	91 (74,6)
<i>Jacobs 2009</i>		18,4 msc.	TRE+PDE-5i+ERA	10	2 (20)
<i>GRIPHON</i>	Biegunka	70,7 tyg. (ok. 17,7 msc.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	244 (42,4)
		61,3 tyg. (ok. 15,3 msc.)	SEL+PDE-5i+ERA	122 <sup>&amp;</sup>	66 (54,1)
<i>Jacobs 2009</i>		18,4 msc.	TRE+PDE-5i+ERA	10	1 (10)
<i>GRIPHON</i>	Nudności	70,7 tyg. (ok. 17,7 msc.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	193 (33,6)
		61,3 tyg. (ok. 15,3 msc.)	SEL+PDE-5i+ERA	122 <sup>&amp;</sup>	53 (43,4)
<i>Jacobs 2009</i>		18,4 msc.	TRE+PDE-5i+ERA	10	1 (10)

<sup>A</sup>W przypadku badania *EPITOME-1* autorzy niniejszej analizy przedstawili zsumowane dane dla częstości występowania poszczególnych zdarzeń ogółem

<sup>&</sup>Populacja pacjentów III FC-WHO przyjmujących PDE-5i+ERA (*Coghlan 2018*)

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

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

Należy podkreślić, iż jedynie w badaniu *GRIPHON* analizowano pierwszorzędowy punkt końcowy obejmujący: zachorowanie lub zgon (M/M). Seleksypag znacząco redukował ryzyko wystąpienia zgonu lub powikłania związanego z PAH w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,6 (99% CI: 0,46; 0,78) świadczy o istotnej statystycznie i klinicznie 40% redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego ( $p < 0,001$ ) w grupie SEL vs PL w okresie do końca trwania leczenia).

Natomiast w żadnym z włączonych do analizy po stronie komparatorów badań nie oceniano złożonego punktu końcowego M/M, który zgodnie z wytycznymi EMA stanowi istotny klinicznie punkt końcowy.

Pod względem metodologicznym badania cechują się znaczną heterogenicznością, gdyż są badaniami różnego typu. Skuteczność kliniczna ocenianej interwencji została potwierdzona w podwójnie zaślepionym (*double-blind*) randomizowanym badaniu klinicznym *GRIPHON*, obejmującym 1156 pacjentów, podczas gdy obecnie stosowane w warunkach polskich technologie alternatywne nie posiadają równie wiarygodnych dowodów naukowych odnoszących się do efektywności klinicznej. Różnice metodologiczne zostały opisane na wstępie niniejszego rozdziału.

Interpretując wyniki, należy też rozpatrzyć różnice między badaniami pod względem charakterystyk pacjentów włączonych do odpowiednich porównywanych ramion terapeutycznych. Przede wszystkim uwzględniono

stopień zaawansowania PAH, na podstawie posiadanej klasy funkcjonalności FC-WHO/NYHA czy wartości parametrów hemodynamicznych na wyjściu tj. PVR, czy test wysiłkowy.

W badaniach po stronie interwencji SEL+PDE-5i+ERA większość pacjentów miało klasę funkcjonalności PAH III, ok. 45% pts II FC-WHO, a jedynie niespełna 1% i 1% uczestników największego badania było odpowiednio w I i IV FC-WHO. Należy podkreślić, że w badaniu *Coghlan 2018* (analiza *post-hoc* do badania *GRIPHON*) analizie poddano populację pacjentów w III klasie FC-WHO, wcześniej leczonych PDE-5i oraz ERA.

W badaniach dla EPO+PDE-5i+ERA w klasie III FC-NYHA było powyżej 50% pacjentów, jednakże duży odsetek pacjentów był w bardzo zaawansowanym stadium (IV FC-WHO/NYHA). Do badania *EPITOME-1* kwalifikowali się dorośli chorzy z PAH z klasą czynnościową FC-NYHA III-IV (klasa III: 80% pacjentów, klasa IV: 15% pacjentów). W badaniu *Bergot 2014* wzięli udział dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym PAH i objawami o natężeniu od II do IV według klasyfikacji NYHA (klasa II: 12% pacjentów, klasa III: 56% pacjentów, klasa IV: 32% pacjentów).

Podobnie w badaniu *Olsson 2019* dla treprostynilu, przewaga pacjentów (77%) była w III FC-WHO, 6% w I/II FC-WHO oraz 17% w IV FC-WHO.

Natomiast w badaniu *Jacobs 2009* po stronie TRE+PDE-5i+ERA nie przedstawiono informacji na temat wyjściowej klasy NYHA/WHO.

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach można wnioskować, iż populacje wyjściowe w nich analizowane są zbliżone pod względem większości cech demograficznych (tj. płeć, wiek, rasa). Większość włączonych pacjentów do badań (54,3 – 81,8%) stanowiły kobiety. Średnia wieku we wszystkich badaniach wahała się od 37 do 54,8 lat. Na podstawie dostępnych danych stwierdza się, że większość pacjentów była rasy białej. W badaniach *Bergot 2014*, *Jacobs 2009* oraz *Olsson 2019* nie przedstawiono informacji na temat rasy pacjentów.

Analizując cechy kliniczne charakterystyk pacjentów włączonych do badań należy zauważyć pewne różnice odnośnie stopnia zaawansowania choroby. W badaniach włączonych po stronie EPO+PDE-5i+ERA włączeni pacjenci byli ogólnie w „gorszym” stanie klinicznym (duży odsetek pacjentów w IV FC-WHO/NYHA) w porównaniu do pozostałych badań. Również w badaniu *Olsson 2019* wyjściowo 17% pacjentów było w IV klasie FC-WHO.

Większe zaawansowanie choroby jest widoczne również porównując parametry hemodynamiczne np. PVR, czy wynik 6MWT, który dla pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA wynosił 257 m (*Bergot 2014*), natomiast dla uczestników eksperymentów z SEL wynosił od 342 m do 396 m.

W badaniu po stronie TRE+PDE-5i+ERA nie przedstawiono informacji na temat wyjściowej klasy NYHA/WHO. Jednak biorąc pod uwagę wyjściowy wynik parametru 6MWT (421 m) dla pacjentów stosujących TRE+PDE-5i+ERA można przypuszczać, iż byli oni w mniejszym zaawansowaniu choroby.

**Zestawiając wyniki z badań dla ocenianej interwencji i komparatorów należy, zatem wyciągać konkluzje uwzględniając dość istotną heterogeniczność pod względem metodologii badań oraz charakterystyk pacjentów włączonych do niniejszej analizy.**

Wyniki randomizowanego badania klinicznego *GRIPHON* wskazują, że zastosowanie monoterapii SEL (20%) lub dodanie seleksypagu do stosowanej wcześniej terapii (kombinacja ERA+PDE-5i (33%) albo ERA (15%) albo PDE-5i (32%)) istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzenia typu zachorowanie/zgon (M/M - pierwszorzędkowy złożony punkt końcowy badania) w stosunku do grupy placebo (40% redukcja ryzyka M/M,  $p < 0,0001$ ).

W grupie chorych z III FC-WHO stosujących terapię dwulekową (ERA+PDE-5i), SEL+PDE-5i+ERA redukuje ryzyko wystąpienia zgonu lub zachorowania o 26% w porównaniu do PL+PDE-5i+ERA (HR=0,74; [95% CI: 0,50; 1,10]), co jest zbliżone z wynikami dla całej populacji (HR=0,60).

**W żadnym z włączonych do analizy po stronie komparatorów badań nie oceniano złożonego punktu końcowego M/M, który zgodnie z wytycznymi EMA stanowi istotny klinicznie punkt końcowy. Brak oceny**

kluczowego dla tej analizy punktu końcowego zawierającego zgon uniemożliwia zestawienie wyników z badania GRIPHON z wynikami badań dla komparatorów odnośnie M/M.

Natomiast możliwe było zestawienie wyników dla zgonu z dowolnej przyczyny dla okresu obserwacji wynoszącego 70,7 tyg. - 140 tyg. dla porównania interwencji z EPO+PDE-5i+ERA oraz z TRE+PDE-5i+ERA. Odsetek zgonów ogółem był większy u pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA (40%) oraz u pacjentów stosujących TRE+PDE-5i+ERA (32%) w porównaniu do stosujących SEL+PDE-5i+ERA (3,3% w populacji pacjentów w III-FC-WHO; 4,9% w populacji ogółem), lecz w przypadku porównania z epoprostenolem należy mieć na uwadze z jednej strony duże rozbieżności odnośnie wielkości porównywanych prób oraz z drugiej - bardziej zaawansowane PAH w badaniu dla epoprostenolu oraz treprostynilu (stan kliniczny pacjentów był gorszy od pacjentów z badaniem GRIPHON), co pociąga za sobą wyższe odsetki zgonów.

W ocenie całkowitego przeżycia przedstawione dane dotyczą jedynie komparatorów EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA, ale poglądowo z uwagi na istotność kliniczną tego punktu końcowego zostały one przytoczone. U pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA w okresach obserwacji dla 1 roku, 2, i 3 lat można zaobserwować wskaźniki całkowitego przeżycia malejące od 76% do 53% (Bergot 2014). W pracy Olsson 2019 odnoszącym się do TRE+PDE-5i+ERA wskaźniki przeżycia wolnego od przeszczepienia płuc dla 1, 3 i 5 lat wyniosły odpowiednio 81%, 53% oraz 42%.

Możliwe było również zestawienie wyników dla przeszczepienia płuc lub potrzeby przeszczepienia płuc dla okresu obserwacji również wynoszącego 70,7 tyg. - 140 tyg. dla porównania interwencji z EPO+PDE-5i+ERA oraz z TRE+PDE-5i+ERA. Zestawiając wyniki dla transplantacji, można zaobserwować, że są one zdecydowanie wyższe po stronie komparatorów (11,4% w przypadku epoprostenolu, 12% w przypadku treprostynilu) w porównaniu z ocenianą interwencją (SEL+PDE-5i+ERA). Jednak i tu mamy do czynienia z praktycznie różnym punktem końcowym, gdzie dla analizowanej interwencji oceniano potrzebę wykonania transplantacji, a dla EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA realnie przeprowadzony zabieg.

W przypadku analizy drugorzędowych punktów końcowych porównując ocenianą interwencję z EPO+ PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA w 16-40 tyg. okresie obserwacji, wyniki porównawcze odnośnie statusu FC-WHO/NYHA można odnieść w ocenie wyjściowego i końcowego statusu FC-WHO/NYHA, pamiętając, że wyjściowo pacjenci w badaniu po stronie komparatorów byli w bardziej zaawansowanym stadium choroby (32% IV FC-WHO-NYHA w badaniu po stronie epoprostenolu oraz 17% IV FC-WHO w badaniu po stronie treprostynilu) w porównaniu do eksperymentu z SEL (gdzie jedynie 3 pts (0,5%) było IV FC i nie uwzględniono ich w analizie dla tego punktu końcowego). Zarówno w badaniu GRIPHON, jak i badaniach po stronie EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i-ERA, obserwuje się poprawę stanu klinicznego pacjentów względem ich wyjściowego stanu (redukcja o 20% odsetka pacjentów w III FC-WHO w badaniu dla SEL vs redukcja o 32% odsetka pacjentów w IV FC-WHO/NYHA w badaniu dla EPO+PDE-5i+ERA vs redukcja o 19% odsetka pacjentów w III FC-WHO w badaniu dla TRE). Jednakże w badaniu po stronie TRE nastąpił wzrost odsetka pacjentów w IV FC-WHO o 1%.

Zestawienie parametrów hemodynamicznych było możliwe dla PVR, mPAP, RAP, wskaźnika sercowego oraz SvO2 dla 16-40 tyg. okresu obserwacji. W przypadku parametru PVR odnotowano większe zmiany na korzyść komparatora EPO+PDE-5i w porównaniu do SEL+PDE-5i+ERA, istotne jednak jest, że uwzględniając fakt, że duża część pacjentów leczonych EPO+PDE-5i była w IV FC-WHO/NYHA łatwiej jest u tych pacjentów uzyskać większą poprawę parametrów hemodynamicznych. W badaniu Olsson 2019 ocena parametrów hemodynamicznych oraz stężenie białka NT-proBNP zostało wyrażone w postaci mediany (wartość początkowa oraz wartość końcowa), dlatego nie można było przeprowadzić porównania z ocenianą interwencją. Zmiany w przypadku pozostałych parametrów hemodynamicznych były zbliżone pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem EPO+PDE-5i+ERA.

W ocenie sprawności wysiłkowej (6MWT) największą zmianę na odnotowano na korzyść dla TRE+PDE-5i+ERA. Jednak ten punkt końcowy nie może być oceniany jako pierwszorzędowy dla tego typu analiz i nie jest

rekomendowany jako istotny klinicznie zgodnie z EMA [5]. Z punktu widzenia rokowania dla pacjenta z PAH istotna jest wartość bezwzględna, jaką osiąga pacjent w teście 6-minutowego marszu w wyniku leczenia, a nie zmiana ( $\Delta$ 6MWT) w stosunku do wartości wyjściowej.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA (25%) w porównaniu do ocenianej interwencji (18,2%) w 8-17 tyg. okresie obserwacji. Dla krótkiego okresu obserwacji wynoszącego 8-17 tyg. ból szczęki, nudności, biegunka, uderzenia gorąca zdecydowanie częściej występowały w przypadku komparatora EPO+PDE-5i+ERA niż w przypadku ocenianej interwencji i wynosiły odpowiednio: 36,4% vs 75%, 27,3% vs 50%, 18,2% vs 30%, 18,2% vs 45% (interwencja vs komparator). Natomiast częściej po stronie ocenianej interwencji występował ból kończyn w porównaniu do EPO+PDE-5i+ERA (30,3% vs 15%) w 8-17 tyg. okresie obserwacji. Częstość występowania bólu głowy była zbliżona pomiędzy SEL+PDE-5i-ERA oraz EPO+PDE-5i+ERA.

Porównując interwencję vs TRE+PDE-5i+ERA w długim okresie obserwacji (17,7-18,4 msc.) w analizie zdarzeń niepożądanych mniej korzystne wyniki dla ocenianej interwencji uzyskano dla występowania bólu głowy, biegunki oraz nudności. Jednak należy mieć na uwadze dość znaczące różnice w wielkości porównywanych prób, gdzie N=575 pacjentów w populacji ogółem oraz N=122 pacjentów w populacji w III FC-WHO vs 10 pacjentów odpowiednio dla SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+PDE-5i+ERA. Zatem wyniki mogą być niemiarodajne.

Należy mieć również na uwadze, że do częstych miejscowych zdarzeń niepożądanych spowodowanych podawaniem treprostynilu drogą infuzji podskórnej należą ból i reakcje odczynowe w miejscu podania infuzji. Infuzja podskórna wymaga zapewnienia ciągłego dostępu do rezerwowej pompy infuzyjnej i zestawów do podskórnej infuzji. W badaniu *Jacobs 2009*, w przypadku TRE+PDE-5i+ERA najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było podrażnienie w miejscu wkłucia (40%). Jest to spowodowane inwazyjną drogą podania TRE pacjentowi, czego możemy uniknąć stosując doustną terapię z seleksypagiem i zapewniając tym samym wydajniejszy *compliance* wśród pacjentów leczonych SEL, co w następstwie przekłada się na lepszą skuteczność kliniczną u tych pacjentów.

## 9. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA SELEKSYPAGU NA PODSTAWIE FAZ PRZEDŁUŻONYCH BADAŃ RCT

W ramach niniejszego rozdziału zostały przedstawione dane z fazy przedłużonej do badania *Simonneau 2012* (dane zaczerpnięte z dokumentu FDA [34]) oraz dane z fazy przedłużonej do badania *GRIPHON* (doniesienie konferencyjne [33]).

### 9.1. Faza przedłużona do badania *GRIPHON* [33]

Celem fazy *open-label extension* badania *GRIPHON* była długoterminowa ocena wyników dotyczących bezpieczeństwa i tolerancji seleksypagu u pacjentów z PAH.

Łącznie 953 pacjentów w badaniu *GRIPHON* zostało włączonych do fazy *extension* tego badania prowadzonej w schemacie otwartym, z czego 574 pts wcześniej otrzymywało SEL (SEL/SEL), a 379 pts – placebo (PL/SEL) w czasie odcięcia do 20 czerwca 2018 roku.

Poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów.

Tabela 23. Charakterystyka pacjentów (*GRIPHON-OLE*)

Cecha populacji/parametr		PL/SEL*	SEL/SEL^	SEL ogółem
Liczebność populacji		379	574	953
Kobiety, n (%)		313 (82,6)	457 (79,6)	770 (80,8)
Wiek w latach, średnia (SD)		47,7 (15,5)	42,8 (15,19)	48,0 (15,31)
Czas od diagnozy PAH w latach, średnia [SD]		4,3 (4,3)	2,3 (3,48)	3,1 (3,95)
6MWT w m, średnia (SD)		328,1 (124,06)	358,5 (76,31)	346,4 (99,18)
FC-WHO, I/II/III/IV (%)		2,1/37,5/48,8/11,6	0,7/47,7/51,0/0,5	1,3/43,7/50,2/4,9
Etiologia PAH, n (%)	IPAH, HPAH, HIV-PAH, indukowane lekami/toksynami	237 (62,5)	347 (60,5)	584 (61,3)
	CTD-PAH	106 (28,0)	167 (29,1)	273 (28,6)
	CHD-PAH	36 (9,5)	60 (10,5)	96 (10,1)
Leczenie PAH, n (%)	Brak	70 (18,5)	112 (19,5)	182 (19,1)
	Monoterapia	174 (45,9)	283 (49,3)	457 (48,0)
	Terapia skojarzona	135 (35,6)	179 (31,2)	314 (32,9)
Zdarzenia chorobowe podczas fazy <i>double-blind</i> , n (%)	Tak	151 (39,8)	127 (22,1)	278 (29,2)
	Nie	228 (60,2)	447 (77,9)	675 (70,8)

\*Spośród 582 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej PL podczas fazy *double-blind*, 379 pacjentów przeszło do fazy *open-label*;

^Spośród 574 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej SEL podczas fazy *double-blind*, 330 pacjentów przeszło do fazy *open-label*

Dane z fazy *open-label extension* (OLE) badania *GRIPHON* wskazują, że **przeżycie pacjentów leczonych**

seleksypagiem od początku terapii (SEL/SEL) po 5 latach wyniosło 75,7%, natomiast leczonych PL/SEL wyniosło 64,9%. Natomiast w przypadku populacji ogółem (N=953 pacjentów) przeżycie po 5 latach wyniosło 72,6%. Obecnie raportowane przeżycie 5-letnie w ramach francuskiego rejestru pacjentów wynosi ok. 57% [39]. Co więcej, najdłuższe przeżycie pacjentów z PAH w badaniu GRIPHON z OLE, wiązało się z korzystnym profilem bezpieczeństwa terapii SEL. Wyniki te mogą stanowić podstawę do stosowania SEL w ramach długoletniej terapii.

Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa (GRIPHON-OLE)

Punkt końcowy	Wszyscy pacjenci leczeni SEL, N=953	
Czas ekspozycji na SEL, mediana w tygodniach (Q1; Q3)	135,0 (48,43; 235,86)	
Zdarzenia niepożądane	Liczba AEs/pacjenta/rok	Pacjenci z ≥ 1 AE, n (%)
Ból głowy	0,40529	642 (67,4)
Biegunka	0,23843	422 (44,3)
Nudności	0,16056	310 (32,5)
PAH	0,14054	291 (30,5)
Ból szczęki	0,12496	266 (27,9)
<b>Punkt końcowy</b>		
≥ 1 AE, n (%)	-	947 (99,4)
≥ 1 SAE, n(%)	-	548 (57,5)
≥ 1 AE prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	-	304 (31,9)

Co najmniej 1 AE wystąpiło u 947 (99,4%) pacjentów. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 ciężkie AE wynosił 57,5% (548/953 pts). Wystąpienie co najmniej 1 AE prowadzącego do przerwania leczenia odnotowano u 31,9% (304/953) pts leczonych SEL w fazie *extension* badania GRIPHON.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy, biegunka, nudności, PAH oraz ból szczęki.

Dane z fazy *open-label extension* (OLE) badania GRIPHON wskazują, że przeżycie pacjentów leczonych seleksypagiem od początku terapii (SEL/SEL) po 5 latach wyniosło 75,7%, natomiast leczonych PL/SEL wyniosło 64,9%. Natomiast w przypadku populacji ogółem (N=953 pacjentów) przeżycie po 5 latach wyniosło 72,6%. Co więcej, najdłuższe przeżycie pacjentów z PAH w badaniu GRIPHON z OLE, wiązało się z korzystnym profilem bezpieczeństwa terapii SEL. Wyniki te mogą stanowić podstawę do stosowania SEL w ramach długoletniej terapii.

## 9.2. Faza przedłużona do badania *Simonneau 2012* [34]

Dostępne dane fazy przedłużonej badania *Simonneau 2012* w schemacie otwartym dotyczą okresu z punktem odcięcia 10 marca 2014 roku. Do tej fazy włączono 39 pacjentów, którzy rozpoczęli/kontynuowali leczenie seleksypagiem, z czego 18 pacjentów było leczonych w punkcie odcięcia. W przypadku analizy fazy przedłużonej do badania *Simonneau 2012* wykorzystano dane pochodzące z dokumentu FDA [34].



W ocenie bezpieczeństwa terapii SEL dostępne dane dotyczą oceny przerwania leczenia, ciężkich AEs i zgonów w okresie do daty odcięcia.

Główną przyczyną przerwania *extension* badania *Simonneau 2012* była progresja choroby (30,8%) oraz zdarzenia niepożądane (15,4%).

Łącznie u 25 pacjentów (64,1%) wystąpiło co najmniej 1 ciężkie AE. A najczęściej raportowanym ciężkim AE było pogorszenie PAH (10 pts; 25,6%) oraz niewydolność prawej komory (4 pts; 10,3%). Dodatkowe ciężkie AE dotyczące niewydolności prawej komory zaobserwowano u 1 pacjenta 3 miesiące po przerwaniu leczenia SEL.

Do daty odcięcia zgon odnotowano u łącznie 8 pacjentów w fazie *extension*.

## 10. ANALIZA UZUPEŁNIAJĄCA

W toku systematycznego przeszukiwania zidentyfikowano również dodatkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji (SEL+PDE-5i+ERA), które nie spełnia wprawdzie kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na typ badania (badanie nierandomizowane, jednoramienne) ale pozwala na pełne odzwierciedlenie dostępnego zakresu dowodów naukowych i dostarcza istotnych informacji przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa leku (badanie *Tanabe 2017* [35]).

Próba kliniczna *Tanabe 2017* jest 1 jednoramiennym badaniem eksperymentalnym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo seleksypagu stosowanego w terapii skojarzonej u pacjentów z PAH w populacji azjatyckiej. Należy dodać, że powyższe badanie zostało przeprowadzone w populacji azjatyckiej, a więc nie w pełni odpowiada warunkom polskim.

Szczegółowa charakterystyka badania *Tanabe 2017* została przedstawiona w Rozdziale 16.6.

### Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące analizy skuteczności zaprezentowane w badaniu *Tanabe 2017* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Analiza skuteczności; SEL+PDE-5i+ERA (*Tanabe 2017*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia	N	Średnia (SD)	Wartość p
Naczyniowy opór płucny, PVR [dyna/sek/cm <sup>5</sup> ] w populacji ogółem	<i>Tanabe 2017</i>	Wartość wyjściowa	33	560,3 (238,7)	<0,0001
		Zmiana w 16 tygodniu <sup>^</sup>	33	-122,9 (115,2)	
Naczyniowy opór płucny, PVR [dyna/sek/cm <sup>5</sup> ] w populacji stosującej SEL+ERA+PDE-5i		Wartość wyjściowa	25	694,8 (251,6)	bd
		Zmiana w 16 tygodniu <sup>^</sup>	25	-114,4 (-320; -90,1)	
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mPAP [mmHg]		Wartość wyjściowa	33	41,8 (9,2)	0,0091
		Zmiana w 16 tygodniu <sup>^</sup>	33	-3,1 (6,0)	
Pojemność minutowa, CO [L/min]		Wartość wyjściowa	33	4,137 (0,870)	0,0034
		Zmiana w 16 tygodniu <sup>^</sup>	33	0,502 (0,936)	
Średnie ciśnienie w prawym przedsionku, mRAP [mmHg]		Wartość wyjściowa	33	4,5 (2,5)	0,7010
		Zmiana w 16 tygodniu <sup>^</sup>	33	0,2 (3,7)	
Wskaźnik sercowy (CI)[litr/min/m <sup>2</sup> ]	Wartość wyjściowa	33	2,63 (0,50)	0,0025	

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia	N	Średnia (SD)	Wartość p	
Wysycenie krwi żyłnej tlenem, SvO2 [%]		Zmiana w 16 tygodniu^	33	0,33 (0,57)	0,9771	
		Wartość wyjściowa	33	70,46 (6,96)		
6MWT [m] w populacji ogółem		Zmiana w 16 tygodniu^	33	-0,41 (5,38)	-	
		Wartość wyjściowa	30	445,0 (102,2)		
		Wartość w 16 tygodniu	30	459,1 (112,8)		0,0324^
		Wartość w 24 tygodniu	29	453,3 (106,4)		bd
		Wartość w 48 tygodniu	25	471,9 (94,3)		bd
		Wartość w 72 tygodniu	21	498,5 (92,6)		bd
		Wartość w 96 tygodniu	10	530,2 (68,0)		bd
		Wartość w 120 tygodniu	4	549,8 (88,7)		bd
6MWT [m] w populacji stosującej SEL+ERA+PDE-5i		Wartość wyjściowa	23	446,8 (115,7)	bd	
		Wartość w 16 tygodniu	23	455,8 (126,8)		
Ocena duszności w skali Borga		Wartość wyjściowa	33	2,7 (2,1)	bd	
		Wartość w 16 tygodniu	33	2,5 (2,0)		
Stężenie białka NT-proBNP [pg/ml]		Wartość wyjściowa	33	111,1 (71,4; 172,8)*	0,5634	
		Wartość w 16 tygodniu	33	105,7 (66,4; 168,4)		
Okres leczenia	N	WHO FC, n (%)				
		I	II	III	IV	
Wartość wyjściowa	33	2	20	11	0	
Po 16 tygodniach	33	3 (9,1)&	22 (66,7)&	8 (24,2)	0	

^Względem wartości wyjściowej; \*95% CI; &Obliczono na podstawie dostępnych danych

## Bezpieczeństwo

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa zaprezentowane w badaniu *Tanabe 2017* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Ocena bezpieczeństwa; SEL+PDE-5i+ERA (*Tanabe 2017*)

Badanie	Punkt końcowy (AEs)	n (%)	
		Ocena skuteczności (N=37)	Długoterminowe leczenie (N=33)
<i>Tanabe 2017</i>	≥1 AEs	35 (94,6)	25 (75,8)
	Ból głowy	23 (62,2)	9 (27,3)
	Biegunka	16 (43,2)	2 (6,1)
	Ból szczęki	16 (43,2)	2 (6,1)
	Nudności	11 (29,7)	6 (18,2)
	Zaczerwienienie	9 (24,3)	3 (9,1)
	Ból mięśni	7 (18,9)	-
	Uderzenia gorąca	6 (16,2)	1 (3,0)
	Ból w kończynach	5 (13,5)	-
	Wymioty	4 (10,8)	-
	Złe samopoczucie	4 (10,8)	3 (9,1)
	Ból stawów	4 (10,8)	2 (6,1)

**Wnioski:** Skuteczność i tolerancja seleksypagu stosowanego w populacji azjatyckiej (Japończycy) została potwierdzona na podstawie uzyskanej poprawy w zakresie parametrów hemodynamicznych, wydolności wysiłkowej (6MWT), objawów. Seleksypag stanowi skuteczną opcję leczenia PAH w populacji azjatyckiej.

## 11. EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA

W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono dodatkowe dane dla seleksypagu pochodzące z badań obserwacyjnych, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa badania obserwacyjne, w których opisano wyniki leczenia seleksypagiem pacjentów z PAH w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Berlier 2019* [36] oraz *Barnikel 2019* [37].

Ponadto przedstawiono dane z doniesień konferencyjnych odnoszące się do stosowania seleksypagu w analizowanym wskazaniu: dane z badania *real-life Franco-Palacios 2017* [38] oraz dane na temat rejestru *SPHERE* [40, 41].

Obecnie raportowane przeżycie 5-letnie w ramach francuskiego rejestru pacjentów wynosi ok. 57% [39].

Na podstawie badania prowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej *Berlier 2019* wykazano, iż wczesne rozpoczęcie potrójnej doustnej terapii skojarzonej SEL+PDE-5i+ERA u pacjentów z PAH z umiarkowanym nasileniem choroby przyczynia się do ustabilizowania klasy funkcjonalnej WHO-NYHA oraz przyczynia się do poprawy wydolności wysiłkowej i hemodynamiki płucnej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Ponadto wykazano, iż zastosowanie terapii skojarzonej SEL+PDE-5i+ERA wpływa na poprawę jakości życia. Natomiast w przypadku badania *real-life Barnikel 2019* wykazano, iż większość pacjentów z PAH leczonych SEL+PDE-5i+ERA wykazała stabilizację lub poprawę w zakresie oceny ryzyka.

Stosowanie leku Upravi® (seleksypag) jest monitorowane poprzez utworzony rejestr pacjentów (*SPHERE*), w ramach którego gromadzone są informacje na temat: dawkowania i schematów miareczkowania, charakterystyki choroby i przebiegu leczenia pacjentów. Rejestr docelowo ma objąć 800 pacjentów z 80 ośrodków w USA. W pierwszych 6 msc. od uruchomienia rejestru włączono 150 pacjentów z 46 ośrodków. W momencie rozpoczęcia prowadzenia rejestru, średnia wieku pacjentów wynosiła 59 lat, większość (72%) stanowiły kobiety, a ok. połowa chorych miała III FC-WHO. Średni wynik 6MWD wynosił 327 m, a średni czas od diagnozy PAH – 6,7 lat. W momencie rozpoczęcia terapii SEL 27% chorych przyjmowało jeden lek na PAH, 44% przyjmowało schemat ERA+PDE-5i, a 33 pacjentów (24%) przyjmowało prostanoid (28 zmieniło terapię na SEL, 5 łączyło prostanoid z SEL). Mediana dawki SEL w punkcie odcięcia wynosiła 1 200 µg 2x/d, a u 38% osób osiągnięto dawkę maksymalną 1 600 µg 2x/d. Zdarzenia niepożądane były zbliżone do tych, obserwowanych w ramach badania *GRIPHON*.

### 11.1. *Berlier 2019* [36]

W badaniu *real-life Berlier 2019* 23 pacjentów z PAH/CTEPH (20/3 pacjentów) otrzymywało terapię SEL+PDE-5+ERA. Mediana dawki seleksypagu wynosiła 2000 µg (zakres: 1600; 3100) podczas 221 (zakres: 113; 359) dni.

Szczegółowa charakterystyka badania *Berlier 2019* została przedstawiona w Rozdziale 16.7.

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze punkty końcowe analizowane w badaniu *Berlier 2019*.

Tabela 27. Ocena stosowania SEL+PDE-5i+ERA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*Berlier 2019*)

Punkt końcowy	Wartość wyjściowa	Ocena po 2-4 msc.	Ocena podczas ostatniej wizyty
6MWT [m], mediana (zakres)	440 (420; 490), N=23	447 (420; 507); N=19	464 (420; 526); N=19
Ocena duszności w skali Borga	5 (4; 7); N=23	4 (3; 5); N=19	4 (4; 6); N=19
Stężenie białka NT-proBNP [ng/l], mediana (zakres)	326 (167; 1725); N=22	243 (130; 892); N=20	568 (135; 1856); N=22

<b>FC-NYHA, I/II/III/IV; n</b>	<b>1/8/13/1; N=23</b>	<b>1/7/12/0; N=20</b>	<b>1/13/8/0; N=22</b>
--------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

W badaniu prowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej następujące parametry ustabilizowały się na koniec okresu obserwacji względem wartości wyjściowych: 6MWT [wartość początkowa, mediana: 440 m (zakres: 420; 490), wartość końcowa: 464 m (zakres: 420; 526)], klasa NYHA (poprawa z III do II FC), NT-proBNP [wartość początkowa, mediana: 326 ng/l (zakres: 167; 1725), wartość końcowa: 568 ng/l (zakres: 135; 1856)]. U pacjentów nastąpiła istotna poprawa w zakresie objawów oraz jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza CAMPHOR (ang. *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review*), podczas gdy aktywność wg skali CAMPHOR pozostała stabilna. Efekt zmiany wg skali CAMPHOR wynosił od 0,4 do 0,8. Ponadto nastąpiła istotna statystycznie poprawa w wizualnej skali analogowej EuroQoL z 55 do 65 (wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia), z dobrym rozmiarem efektu 0,8. Większa liczba pacjentów oceniła swój stan zdrowia jako lepszy podczas terapii seleksypagiem.

Sześciu pacjentów zaprzestało terapii seleksypagiem w okresie obserwacji. U dwóch pacjentów nastąpiła zmiana leczenia na dożylną prostacyklinę, odpowiednio po 345 i 111 dniach z powodu niewystarczającej stabilizacji klinicznej i zgłoszenia na listę do transplantacji płuc. U jednego pacjenta z wrodzoną wadą serca zaprzestano leczenia seleksypagiem z powodu intensywnego bólu głowy i mięśni oraz pogorszenia parametru SpO2. Jeden pacjent z PAH zaprzestał przyjmowania seleksypagu ze względu na utrzymującą się biegunkę i świąd oraz z powodu braku subiektywnych korzyści.

**Wnioski: wczesne rozpoczęcie potrójnej doustnej terapii skojarzonej SEL+PDE-5i+ERA u pacjentów z PAH z umiarkowanym nasileniem choroby przyczynia się do ustabilizowania klasy funkcjonalnej WHO-NYHA oraz przyczynia się do poprawy wydolności wysiłkowej i hemodynamiki płucnej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Ponadto zastosowanie terapii skojarzonej SEL+PDE-5i+ERA wpływa na poprawę jakości życia.**

## 11.2. *Barnikel 2019* [37]

Podczas badania *Barnikel 2019*, 26 pacjentów leczono seleksypagiem w Klinice Medycyny Wewnętrznej (Uniwersytet w Monachium) od lipca 2016 r. do kwietnia 2018 r., z czego 23 pacjentów miało zdiagnozowane PAH (głównie IPA), natomiast 3 pacjentów: CTEPH.

Szczegółowa charakterystyka badania *Barnikel 2019* została przedstawiona w Rozdziale 16.7.

Większość pacjentów była zaklasyfikowana do II FC-WHO (42%) lub III FC (54%). Większość z nich (76%) miała podwójną terapię inhibitorami fosfodiesterazy-5 (inhibitory PDE-5) i antagonistami receptora endoteliny (ERA).

Okres *follow-up* został osiągnięty u 20 pacjentów w  $149 \pm 80$  dni po rozpoczęciu leczenia seleksypagiem. Parametry Nt-proBNP [wartość wyjściowa (mediana): 1641pg/mL, wartość końcowa (mediana): 1185 pg/mL,  $p=0,05$ ] oraz PVR [wartość wyjściowa (średnia oraz SD): 8,5 (4,3) WU, wartość końcowa: 5,6 (1,1) WU,  $p<0,05$ ] uległy istotnej statystycznie poprawie. RAPm, PAPm i CI poprawiły się numerycznie, nie osiągając istotności statystycznej. Klasa WHO-FC poprawiła się u 7 pacjentów, u 11 pacjentów została na tym samym poziomie, pogorszenie nastąpiło u 2 pacjentów.

Patrząc na poszczególnych pacjentów, stwierdzono, że ocena ryzyka poprawiła się u 9 pacjentów (45%), u 7 pacjentów stan pozostał stabilny (35%) i pogorszył się u 4 pacjentów (20%). Ocena ryzyka na podstawie mierzonych parametrów została zaprezentowana w poniższej tabeli.

**Tabela 28. Ocena ryzyka na początku i pod koniec leczenia seleksypagiem (*Barnikel 2019*)**

Kryteria niskiego ryzyka (WHO-FC)	Stan początkowy	Pod koniec obserwacji (FU)
Brak	2	1

Kryteria 1	3	3
Kryteria 2	4	4
Kryteria 3	3	-
Kryteria 4	4	5
Kryteria 5	-	1

W badaniu *Barnikel 2019* u 19 pacjentów odnotowano wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego. Natomiast u 7 pacjentów nie wystąpiły zdarzenia niepożądane. 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy, biegunka i nudności/wymioty. Nie zgłoszono żadnych nieznanymi zdarzeń niepożądanych.

**Wnioski:** w badaniu prowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej większość pacjentów z PAH leczonych SEL+PDE-5i+ERA wykazała stabilizację lub poprawę w zakresie oceny ryzyka.

### 11.3. *Franco-Palacios 2017* [38]

W badaniu *real-life* dotyczącym stosowania SEL, analizie poddano kohortę 30 pacjentów z nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii (10 IPAHA, 10 CTD-PAHA, 3 CHD-PAHA, 2 wrotne PH, 1 HIV-PAHA, 1 DT-PAHA, 3 SAPH). W analizowanej grupie 70% stanowiły kobiety, średni wiek pacjentów wynosił 60 lat, a średni czas od diagnozy 3,8±7 lat. Wszyscy pacjenci stosowali wcześniej inne terapie, a 53% z nich przyjmowało terapię dwulekową. U 63% chorych określono klasę czynnościową WHO na III stopień. Wyjściowy wynik testu 6MWT wyniósł średnio 285±126m. W momencie analizy 57% pacjentów (17/30) przyjmowało nadal SEL (8 w dawce <1000µ 2x/d oraz 9 w dawce ≥1000µ 2x/d) ze średnim czasem terapii wynoszącym 8 miesięcy. W tej grupie 82,3% stanowiły kobiety, a połowa pacjentów stosowała monoterapię przed rozpoczęciem leczenia z SEL. Pozostałych 13 pacjentów (43%) przerwało stosowanie SEL ze względu na zdarzenia niepożądane. W grupie chorych dobrze tolerujących terapię, dystans w teście 6MWT zwiększył się o 27,9 m, a 64% pacjentów zwiększyło dystans o ponad 30m (mediana wzrostu w grupie kobiet wyniosła 14 m, a w grupie mężczyzn 91 m). Nie wykazano różnic w zakresie testu 6MWT w zależności od wieku. Dwóch pacjentów (1 w grupie dobrze tolerujących SEL i 1 w grupie źle tolerujących SEL) doświadczyło progresji choroby podczas przyjmowania SEL. W grupie źle tolerujących SEL odnotowano 3 zgony, przy braku zgonów w grupie dobrze tolerujących SEL. Autorzy badania wskazują, że przeanalizowana przez nich kohorta pacjentów była starsza i prawdopodobnie z bardziej zaawansowaną chorobą niż pacjenci włączeni do badania *GRIPHON*, co może tłumaczyć większy odsetek zdarzeń niepożądanych i przerwania leczenia w analizowanej grupie.

### 11.4. Rejestr *SPHERE* [40,41]

Stosowanie leku Uptravi (seleksypag) jest monitorowane poprzez utworzony rejestr pacjentów (*SPHERE – SelexiPag the usErs dRug rEgistry*), w ramach którego gromadzone są informacje na temat: dawkowania i schematów miareczkowania (ang. *titration*), charakterystyki choroby i przebiegu leczenia pacjentów. Rejestr docelowo ma objąć 800 pacjentów z 80 ośrodków w USA. W ramach rejestru *SPHERE* analizowane są punkty końcowe dotyczące:

- zmian hemodynamicznych, FC-WHO, 6MWT,
- dawkowania i schematów miareczkowania,
- bezpieczeństwa.

W momencie rozpoczęcia prowadzenia rejestru, średnia wieku pacjentów wynosiła 61,0 lat, większość (73%) stanowiły kobiety, a ok. połowa chorych miała III FC-WHO. Średni wynik 6MWT wynosił 314 m, a średni czas od diagnozy PAH – 4,2 lat. W momencie rozpoczęcia terapii SEL 28% chorych przyjmowało jeden lek na PAH, 47% przyjmowało schemat ERA+PDE-5i. Mediana dawki SEL w punkcie odcięcia wynosiła 1 200 µg 2x/d. Zdarzenia niepożądane były zbliżone do tych, obserwowanych w ramach badania GRIPHON.



## 12. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA SELEKSYPAGU

### 12.1. Cel poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest produkt leczniczy Uptravi® (substancja czynna: seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 i antagonistą receptorów endoteliny (ERA), poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Uptravi® (substancja czynna: seleksypag) stosowanego w terapii sekwencyjnej z inhibitorem PDE-5 i ERA u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH), będących w III klasie czynnościowej wg. klasyfikacji WHO/NYHA, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Uptravi® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 14.11.2019 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA) oraz Centrum Monitorującego Upsali (*WHO Uppsala Monitoring Centre*).

### 12.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

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

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Uptravi®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* [42], *Food and Drug Administration* [43], Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [44] oraz Centrum Monitorującego Upsali (*WHO Uppsala Monitoring Centre*) [45].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

Uzupełniając w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa zaprezentowano także dane pochodzące z analizy *post-hoc* badania GRIPHON (Preston 2017), w której opisywano m.in. przyczyny przerwania leczenia seleksypagiem.

### 12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Uptravi®

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

Częstość występowania działań niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji: bardzo często  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ); często  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  i  $< 10\%$ ); niezbyt często  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  i  $< 1\%$ ).

Tabela 29. Częstość występowania działań związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Uptravi® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [1]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania		
		Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość		+	
	Zmniejszenie poziomu hemoglobiny		+	
Zaburzenia endokrynologiczne	Nadczynność tarczycy		+	
	Zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego		+	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie		+	
	Zmniejszenie masy ciała		+	
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	+		
Zaburzenia serca	Tachykardia zatokowa			+
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie twarzy	+		
	Niedociśnienie		+	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej (pochodzenia niezakaźnego)	+		
	Niedrożność nosa		+	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka	+		
	Bóle brzucha		+	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		+	
	Pokrzywka		+	
	Rumień		+	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból szczęki	+		
	Bóle stawów	+		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania		
		Bardzo często	Często	Niezbyt często
	Bóle mięśni	+		
	Ból w kończynach	+		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból (nieokreślony)		+	

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [1]:

##### Niedociśnienie

Produkt leczniczy Uptravi® ma własności rozszerzające naczynia krwionośne, co może powodować zmniejszenie ciśnienia krwi. Przed przepisaniem produktu leczniczego Uptravi®, lekarze powinni dokładnie rozważyć, czy działanie rozszerzające naczynia krwionośne może wywierać niekorzystny wpływ u pacjentów z określonymi współistniejącymi chorobami (np. pacjenci przyjmujący leki przeciwnadciśnieniowe lub z niedociśnieniem spoczynkowym, hipowolemią, ciężkim zwężeniem drogi odpływu lewej komory lub dysfunkcją autonomiczną).

##### Nadczynność tarczycy

Obserwowano nadczynność tarczycy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Uptravi®. Zaleca się przeprowadzanie badań czynnościowych tarczycy jako wskazanie kliniczne w przypadku obecności objawów podmiotowych lub przedmiotowych nadczynności tarczycy.

##### Zarostowa choroba żył płucnych

Zgłaszano przypadki obrzęku płucnego podczas podawania leków rozszerzających naczynia (przede wszystkim prostacyklin) pacjentom z zarostową chorobą żył płucnych. Dlatego też w przypadku wystąpienia objawów obrzęku płucnego podczas podawania produktu leczniczego Uptravi® chorym z PAH, należy uwzględnić możliwość wystąpienia zarostowej choroby żył płucnych. Jeśli zostanie to potwierdzone, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Uptravi®.

##### Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania seleksypagu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone, dlatego w tej populacji należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Uptravi®.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczenia klinicznego w zakresie stosowania seleksypagu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (grupa C w skali Child-Pugha), dlatego produktu leczniczego Uptravi nie należy stosować u tych pacjentów. Ekspozycja na seleksypag i jego czynne metabolity jest zwiększona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa B w skali Child-Pugha) produkt leczniczy Uptravi® należy podawać raz na dobę.

##### Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas dobierania dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Nie ma doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Uptravi® u pacjentów dializowanych, dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Uptravi® u tych pacjentów.

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas stosowania seleksypagu kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Działania niepożądane związane z dobieraniem dawki i leczeniem podtrzymującym w ramach badania III fazy (*GRIPHON*) opisane zostały w poprzednich rozdziałach niniejszej analizy.

#### **12.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMIpB i WHO-UMC**

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

Na stronie FDA odnaleziono charakterystykę leku opublikowaną w grudniu 2015. Dokument ten zawiera ocenę bezpieczeństwa stosowania terapii seleksypagiem [46]. Ocena ta oparta jest o badanie *GRIPHON* i nie zawiera dodatkowych informacji nie przedstawionych dotąd w bieżącej analizie.

Na stronie FDA [53] odnaleziono ponadto informację dotyczącą potencjalnych sygnałów odnośnie poważnych zagrożeń bądź nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych w systemie raportowania zdarzeń niepożądanych FDA za okres lipiec - wrzesień 2017 dla leku Uptravi®. Stosowanie leku Uptravi® może spowodować wystąpienie niedociśnienia. ChPL dla leku Uptravi® została zaktualizowana o zidentyfikowane zdarzenie niepożądane.

Na stronach *European Medicines Agency* odnaleziono informację z dnia 14 lutego 2017 [47] na temat dodatkowej oceny leku Uptravi® wykonywanej przez EMA w związku ze śmiercią 5 pacjentów leczonych seleksypagiem we Francji. Agencja zaleca jednak na podstawie wstępnej analizy dostępnych danych stosowanie leku, zarówno u już leczonych, jak i nowych pacjentów, zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL. Podczas, gdy Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) EMA dokona całkowitej analizy danych i do czasu opublikowania wniosków końcowych z tej analizy EMA radzi, aby lekarze przepisujący preparat Uptravi® ściśle przestrzegali zaleceń i środków ostrożności zawartych w ChPL, a pacjenci stosowali się do zaleceń lekarza. Dnia 7 kwietnia 2017 roku EMA opublikowało ostateczne podsumowanie ukończonego przeglądu bezpieczeństwa dla Uptravi® [48], w którym agencja potwierdza, że seleksypag może być dalej stosowany zarówno u nowych jak i u wcześniejszych pacjentów, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Uptravi®. PRAC wnioskuje, że analizowane dane wskazują, że lek Uptravi® nie wpływa na wzrost umieralności, a wskaźnik zgonów u pacjentów leczonych tym lekiem nie różni się od wskaźników obserwowanych dla innych leków PAH.

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych opublikowano informację z dnia 20 lutego 2017 i 14 kwietnia 2017 r. zawierającą tłumaczenie powyższego komunikatu EMA [49, 50]. Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*) stwierdził, że dane poddane analizie nie sugerują wzrostu śmiertelności związanej ze stosowaniem produktu leczniczego Uptravi®, a współczynnik umieralności wśród pacjentów przyjmujących lek Uptravi® jest porównywalny z danymi dotyczącymi innych leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Nie odnaleziono natomiast żadnych informacji odnośnie bezpieczeństwa analizowanej interwencji na stronie WHO-UMC odnoszącej się bezpośrednio do ocenianej interwencji.

Warto wspomnieć, że domniemywa się, że zdarzenia niepożądane tj. ból głowy, szczyki, czy kończyn, są wynikiem szybkiej titracji w górę przy rozpoczęciu stosowania seleksypagu (która jest konieczna, aby określić indywidualną

dawkę podtrzymującą leku), lecz zgodnie z danymi analizy *post hoc* badań klinicznych seleksypagu, występowanie wyżej wymienionych działań maleje z czasem [51, 52].

Istnieją przesłanki, że profil bezpieczeństwa seleksypagu może być nawet lepszy od profilu bezpieczeństwa treprostynilu podawanego tą samą drogą (doustnie, forma niedopuszczona do rejestracji w Polsce), na podstawie analizy wyników prób klinicznych *GRIPHON* i *FREEDOM C2*. Jednak brak jest dowodów bezpośrednio porównujących te dwie opcje terapeutyczne [51].

## 12.5. Poszerzona ocena bezpieczeństwa na podstawie badania *Preston 2017* [54]

Szczegółowa charakterystyka badania *Preston 2017* została przedstawiona w Rozdziale 16.8.

W badaniu *Preston 2017* wykazano, że ogółem u 14,6% pacjentów (19,3% w grupie seleksypagu, 10% w grupie placebo) nastąpiło co najmniej 1 przerwanie leczenia.

Tabela 30. Przyczyny przerwania terapii seleksypagiem (*Preston 2017*)

Punkt końcowy	Faza titracji		Faza podtrzymująca		
	Przerwanie terapii (ang. <i>treatment interruption</i> )		Przerwanie terapii (ang. <i>treatment interruption</i> )		
	<3 dni	≥3 dni	<3 dni	≥3 dni	
Pacjenci ≥ 1 przerwaniem terapii	38	30	23	34	
Przerwanie terapii ogółem	44	32	26	40	
Przyczyny przerwania terapii	AEs	41	30	20	33
	Rodzaj prostacykliny	22	17	6	11
	Inne	15	14	12	19
	Nieznane	12	4	4	6
	Administracyjne/Inne	3	2	6	7

Najczęstszym powodem przerwania leczenia w grupie pacjentów leczonych SEL były zdarzenia niepożądane, stanowiły one ok. 87% (124/142) wszystkich powodów przerwania leczenia. W fazie titracji zdarzenia niepożądane stanowiły 93% wszystkich przerwania (71/76), natomiast w fazie podtrzymującej: 80% wszystkich przerwania (53/66). Pozostałe przyczyny przerwania leczenia w przypadku seleksypagu były związane z przyczynami administracyjnymi bądź innymi powodami.

Częstość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas przerw w leczeniu była niska w obu grupach leczenia. Na 142 przypadki przerwania leczenia zgłoszono 50 zdarzeń niepożądanych i 11 ciężkich zdarzeń niepożądanych, z czego odpowiednio 17 i 3 zostało uznanych za związane z badanym lekiem.

Spośród 11 ciężkich zdarzeń niepożądanych 9 zgłoszono w pierwszym dniu przerwania leczenia (2 uważano za związane z badanym lekiem: zawroty głowy i zespół hiponatremiczny) i prawdopodobnie były one przyczyną przerwania.

Nie odnotowano doniesień o ostrym pogorszeniu podczas tymczasowego przerwania seleksypagu. W większości przypadków (97,2%) podstawowe leczenie PAH pozostało niezmienione podczas przerwania leczenia - zgłoszono tylko 4 przypadki zmiany w terapii podstawowej.

Wśród pacjentów, którzy wznowili leczenie w tej samej dawce, co przed przerwaniem leczenia, w ciągu 3 dni od ponownego rozpoczęcia leczenia zgłoszono bardzo niewiele zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych. Zgłoszono tylko 2 zdarzenia niepożądane oznaczające progresję PAH w ciągu pierwszych 3 dni reintrodukcji - PAH (grupa placebo) i obrzęk obwodowy (grupa seleksypag).

## 13. WNIOSKI

### 13.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Uptravi® (seleksypag) stosowanego doustnie w dawkach w zakresie od 200 do 1600 µg podawanych dwa razy na dobę w leczeniu sekwencyjnym (terapia skojarzona z PDE-5i i ERA) dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) będących w klasie czynnościowej III, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, w porównaniu z terapią trójlekową:

- epoprostenol stosowany dożylnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (EPO+PDE-5i+ERA),
- iloprost stosowany wziewnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (ILO+ PDE-5i+ERA),
- treprostynil stosowanym podskórnie lub dożylnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (TRE+PDE-5i+ERA).

Docelowa populacja wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu Uptravi® obejmuje dorosłych pacjentów z PAH w III klasie czynnościowej WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.

Leczenie seleksypagiem ma być realizowane w ramach programu lekowego (B.31. *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego*). Zgodnie z kryteriami włączenia do programu seleksypag powinien być dołączany do skojarzonej terapii sildenafilem i bosentanem w przypadku:

- nieskutecznego lub źle tolerowanego dotychczasowego leczenia jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej;
- III klasy czynnościowej pomimo dotychczasowego leczenia.

Możliwe jest dodanie seleksypagu do skojarzonej terapii sildenafilem i macytentanem, jeśli macytentan włączono zamiast bosentanu z powodu wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AsPAT lub ALAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy), które ustąpiło po jego odstawieniu oraz w przypadku, gdy leczenie w schemacie seleksypag + sildenafil + bosentan było nieskuteczne.

W procesie systematycznego wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) nie zidentyfikowano badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (SEL+PDE-5i+ERA) z wybranymi komparatorami (EPO+PDE-5i+ERA, ILO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA). Zidentyfikowano dwa wysokiej wiarygodności randomizowane badania kliniczne (*GRIPHON* i *Simonneau 2012*), które stanowiły badania odpowiednio III i II fazy i dotyczyły porównania seleksypagu stosowanego w monoterapii lub terapii skojarzonej z ERA i/lub PDE-5i (SEL+ERA+PDE-5i) z placebo w populacji pacjentów z PAH w I-IV FC-WHO (przy czym w obu badaniach ponad 50% pacjentów było w III FC-WHO oraz ponad 30% stosowało wcześniej duoterapię ERA+PDE-5i). Zidentyfikowano również analizę *post-hoc* do badania *GRIPHON* (*Coghlan 2018*), w którym analizowano populację pacjentów w III FC-WHO, wcześniej leczonych ERA oraz PDE-5i.

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 dowodów naukowych dla wybranych komparatorów: EPO+PDE-5i+ERA, ILO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA, w wyniku którego nie odnaleziono odpowiednich badań typu RCT spełniających kryteria włączenia dla komparatora. Odnaleziono wprawdzie jedno badanie RCT dotyczące komparatora EPO+PDE-5i+ERA (badanie *EPITOME-1*), ale dotyczyło ono porównania leku Veletri® oraz leku Flolan®. Z badania wyciągnięto jedynie ramię z produktem leczniczym Veletri®. Do analizy głównej

włączono również zatem badania nierandomizowane, w celu przedstawienia dostępnych dowodów i pełnego profilu efektywności klinicznej ocenianych technologii medycznych.

W wyniku wyszukiwania dla ocenianego schematu terapeutycznego zidentyfikowano:

- 1 badanie RCT II fazy (*Simonneau 2012*) przeprowadzone w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH będących w II – III FC-WHO – SEL(+ERA+PDE-5i) vs PL(+ERA+PDE-5i);
- 1 badanie RCT III fazy (*GRIPHON*) przeprowadzone w populacji leczonych i nieleczonych wcześniej pacjentów z PAH I-IV FC-WHO – SEL(+ERA+PDE-5i) vs PL(+ERA+PDE-5i);
- analizę *post-hoc* (*Coghlan 2018*) do włączonego do analizy głównej badania RCT III fazy *GRIPHON* przeprowadzoną w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH – SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA, którzy znajdują się w III FC-WHO.

W wyniku wyszukiwania dla EPO+PDE-5i+ERA zidentyfikowano i włączono do analizy 2 badania:

- 1 badanie RCT (*EPITOME-1*), w którym porównywano dwie formy epoprostenolu AM i GM, zawierające różne nieaktywne substancje pomocnicze, w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie grupę pacjentów stosujących produkt leczniczy Veletri®;
- 1 prospektywne badanie obserwacyjne (*Bergot 2014*).

Dla komparatora TRE+PDE-5i+ERA odnaleziono i włączono:

- 1 badanie obserwacyjne (*Jacobs 2009*) dotyczące oceny skuteczności terapii dodanej zawierającej prostanoidy (TRE/EPO) do terapii bosentanem lub bosentanem i sildenafilem);
- 1 badanie retrospektywne (*Olsson 2019*), w którym analizowano skuteczność treprostynilu i.v. dodanego do dotychczasowej terapii u pacjentów z PAH.

Natomiast w przypadku iloprostu w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań klinicznych poświęconych ocenie efektywności klinicznej schematu ILO+PDE-5i+ERA we wnioskowanej populacji.

W obliczu braku komplementarnych danych (badań RCT i badań nierandomizowanych o charakterze porównawczym) po stronie komparatora i braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego omawianych technologii, zdecydowano się zaprezentować wyniki analizy efektywności klinicznej poprzez zestawienie wyników w ramach zbieżnych (podobnych) punktów końcowych w zbliżonych okresach leczenia/obserwacji, uwzględniając różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do poszczególnych badań.

**Analiza efektywności klinicznej SEL+PDE-5i+ERA u dorosłych z PAH w III FC-WHO/NYHA, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.**

**Należy podkreślić, iż jedynie w badaniu *GRIPHON* analizowano pierwszorzędowy punkt końcowy obejmujący: zachorowanie lub zgon (M/M). Seleksypag znacząco redukuje ryzyko wystąpienia zgonu lub powikłania związanego z PAH w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,6 (99% CI: 0,46; 0,78) świadczy o istotnej statystycznie i klinicznie 40% redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (p<0,001) w grupie SEL vs PL w okresie do końca trwania leczenia).**

Efekt leczenia SEL+PDE-5i+ERA w głównej mierze wynikał z różnic między grupami terapeutycznymi w ocenie dwóch składowych pierwszorzędowego punktu końcowego tj. progresji choroby oraz hospitalizacji wskutek PAH (81,9% zdarzeń). W ocenie hospitalizacji wskutek PAH seleksypag znacząco wpływał na wzrost czasu do wystąpienia tego zdarzenia – wzrost o 35% (p=0,0011) w porównaniu do placebo. Natomiast w ocenie progresji



choroby odnotowuje się dla ocenianej interwencji wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby o 57% względem placebo ( $p < 0,0001$ ).

W ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego PVR wyznaczonego przez autorów badania *Simonneau 2012* statystycznie znamienne efekty leczenia seleksypagu w porównaniu do PL+PDE-5i+ERA, obliczony, jako zmiana średniej geometrycznej w 17 tyg. i wyrażonej przez odsetek wartości wyjściowych, wyniósł -30,3% (95% CI: -44,7; -12,2) w populacji *per protocol* oraz został potwierdzony w całej populacji pacjentów (statystycznie znamienne 33% redukcja PVR dla SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA).

Choć w badaniu *GRIPHON* nie odnotowano istotności statystycznej w ocenie braku pogorszenia FC-WHO względem placebo (78% vs 75%) kierunek zmian przemawiał na korzyść SEL+PDE-5i+ERA w 26-tygodniowym okresie obserwacji. W badaniu 17-tygodniowym odnotowano również wyższe odsetki pacjentów z pogorszeniem klasy czynnościowej wg WHO, jak i pogorszeniem PAH w grupie placebo (dla SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA odpowiednio 6% vs 20% i 3% vs 20%) oraz wyższy odsetek pacjentów z poprawą w FC-WHO w grupie SEL+PDE-5i+ERA (dla SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA odpowiednio 15,6% vs 10%), co wskazuje na przewagę skuteczności ocenianej interwencji względem kontroli.

W przypadku oceny 6MWT u pacjentów otrzymujących seleksypag nastąpiło wydłużenie dystansu przebytego w czasie sześciominutowego marszu w obu analizowanych badaniach. Różnica median zmian 6MWT względem wartości wyjściowych dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA w badaniu *GRIPHON* wyniosła 12 metrów (99% CI: 1; 24) i wykazywała istotność statystyczną, a w badaniu *Simonneau 2012* wyniosła 24,2 metry (95% CI: -23,7; 72,2), a więc też przemawiała na korzyść ocenianej interwencji.

Istotne ( $p < 0,001$ ) różnice na korzyść terapii z SEL+PDE-5i+ERA względem PL+PDE-5i+ERA uzyskano w ocenie stężenia białka NT-proBNP, dla którego różnica median zmian wyniosła -123 (Q1; Q3: -175; -78). Leczenie ocenianym schematem terapeutycznym związane jest również z poprawą wartości większości analizowanych parametrów hemodynamicznych: RAP ( $p = 0,02$ ), wskaźnika sercowego ( $p = 0,01$ ) oraz SVR ( $p = 0,01$ ). Nie odnotowano natomiast różnic istotnych statystycznie między seleksypagiem a kontrolą w ocenie duszności w skali Borga oraz ocenie parametrów hemodynamicznych tj. mPAP, PcwP i SvO<sub>2</sub>.

Leczenie ocenianym schematem terapeutycznym charakteryzuje dobry i akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Analiza TEAEs (zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem seleksypagiem) wskazuje na istotną tendencję do redukcji odsetka pacjentów z danymi TEAEs w czasie od titracji (miareczkowania) do fazy podtrzymującej leczenia. Mianowicie, odnotowane TEAEs tj. ból głowy, biegunka, nudności, ból szczęki, ból mięśni, wymioty, ból kończyn, uderzenia gorąca oraz ból mięśniowo-szkieletowy, występowały częściej w fazie miareczkowania, natomiast w fazie podtrzymującej leczenia seleksypagiem odsetki pacjentów z TEAEs były już mniejsze.

Wyniki z analizy *post-hoc* badania *GRIPHON* (*Coghlan 2018*) dostarczają bardziej szczegółowych danych na temat efektywności klinicznej i bezpieczeństwa seleksypagu w subpopulacji pacjentów po nieskuteczności leczenia schematem ERA+PDE-5i i będących w III klasie czynnościowej wg WHO. Przeprowadzona analiza wykazała, że SEL stosowany w skojarzeniu z ERA i PDE-5i charakteryzuje się efektywnością zbliżoną do tej w populacji ogólnej z badania *GRIPHON* oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

W badaniu *Coghlan 2018* pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym był czas do wystąpienia zgonu lub zachorowania (M/M) związanego z PAH. W grupie chorych z III FC-WHO stosujących terapię dwulekową (ERA+PDE-5i), SEL+PDE-5i+ERA redukuje ryzyko wystąpienia zgonu lub zachorowania o 26% w porównaniu do PL+PDE-5i+ERA (HR=0,74; [95% CI: 0,50; 1,10]), co jest zbliżone z wynikami dla całej populacji (HR=0,60). Najczęściej raportowane zdarzenia w ramach tego punktu końcowego były związane z hospitalizacją z powodu pogorszenia PAH i progresją choroby. W zależności od początkowego wyniku w 6MWT, redukcja tego ryzyka wyniosła 33% (HR=0,67; [95% CI: 0,45; 1,01]) w populacji III FC-WHO. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło

przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) dla okresu 12 msc. (na podstawie krzywych Kaplana-Meiera) wyniosło 79,5% (95% CI: 70,2; 86,1) i 70,1% (95% CI: 61,1; 77,4) odpowiednio dla SEL+PDE-5i+ERA i PL+PDE-5i+ERA w populacji III FC-WHO.

W populacji pacjentów z III FC-WHO ryzyko zgonu związanego z PAH lub hospitalizacji wskutek pogorszenia PAH w grupie przyjmujących SEL+PDE-5i+ERA było o 29% niższe, niż w grupie PL+PDE-5i+ERA (HR=0,71; [95% CI: 0,38; 1,05]). W zależności od początkowego wyniku w 6MWT, redukcja tego ryzyka wyniosła 37% (HR=0,63; [95% CI: 0,38; 1,05]) w populacji III FC-WHO. Przez końcem badania zmarło 25 pacjentów w ramieniu SEL+PDE-5i+ERA (20,5%) oraz 28 pacjentów w ramieniu PL+PDE-5i+ERA (21,1%) (HR=1,05; [95% CI: 0,61; 1,81]). W zależności od początkowego wyniku w 6MWT w populacji III FC-WHO HR wyniósł 0,95 (95% CI: 0,55; 1,64).

Dane odnośnie wystąpienia TEAE w badaniu *Coghlan 2018* wskazują na to, że w fazie titracji więcej tych zdarzeń niepożądanych obserwuje się w grupie stosującej SEL+PDE-5i+ERA, lecz już w fazie podtrzymującej leczenie częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych zmniejszyła się. Stąd można się spodziewać, że proces dostosowywania dawki jest najbardziej „czuły” na występowanie TEAEs, jednak jak potwierdzają to wyniki badania zdarzenia te ustępują częściowo w fazie podtrzymującej leczenia.

#### **Zestawienie wyników dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatorów: EPO+PDE-5i+ERA, TRE+ PDE-5i+ERA oraz ILO+PDE-5i+ERA**

Zestawiając wyniki z badań dla ocenianej interwencji i komparatorów należy wyciągać konkluzje uwzględniając dość istotną heterogeniczność pod względem metodologii badań oraz charakterystyk pacjentów włączonych do niniejszej analizy.

W żadnym z włączonych do analizy po stronie komparatorów badań nie oceniano złożonego punktu końcowego M/M, który zgodnie z wytycznymi EMA stanowi istotny klinicznie punkt końcowy. Brak oceny kluczowego dla tej analizy punktu końcowego zawierającego zgon uniemożliwia zestawienie wyników z badania *GRIPHON* z wynikami badań dla komparatorów odnośnie M/M.

Możliwe było zestawienie wyników dla zgonu z dowolnej przyczyny dla okresu obserwacji wynoszącego 70,7 tyg. - 140 tyg. dla porównania interwencji z EPO+PDE-5i+ERA oraz z TRE+PDE-5i+ERA. Odsetek zgonów ogółem był większy u pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA (40%) oraz u pacjentów stosujących TRE+PDE-5i+ERA (32%) w porównaniu do stosujących SEL+PDE-5i+ERA (3,3% w populacji pacjentów w III-FC-WHO, 4,9% w populacji ogółem), lecz należy mieć na uwadze z jednej strony duże rozbieżności odnośnie wielkości porównywanych prób (w przypadku epoprostenolu) oraz z drugiej - bardziej zaawansowane PAH w badaniu dla komparatorów (stan kliniczny pacjentów był gorszy od pacjentów z badaniu *GRIPHON*), co pociąga za sobą wyższe odsetki zgonów.

W ocenie całkowitego przeżycia przedstawione dane dotyczą jedynie EPO+PDE-5i+ERA, ale poglądowo z uwagi na istotność kliniczną tego punktu końcowego zostały one przytoczone. U pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA w okresach obserwacji dla 1 roku, 2, i 3 lat można zaobserwować wskaźniki całkowitego przeżycia malejące od 76% do 53% (*Bergot 2014*). W pracy *Olsson 2019* odnoszącym się do TRE+PDE-5i+ERA wskaźniki przeżycia wolnego od przeszczepienia płuc dla 1, 3 i 5 lat wyniosły odpowiednio 81%, 53% oraz 42%.

Zestawiając wyniki dla transplantacji, można zaobserwować, że są one zdecydowanie wyższe po stronie komparatorów (11,4% w przypadku epoprostenolu, 12% w przypadku treprostynilu) w porównaniu z ocenianą interwencją (SEL+PDE-5i+ERA). Jednak i tu mamy do czynienia z praktycznie różnym punktem końcowym, gdzie dla analizowanej interwencji oceniano potrzebę wykonania transplantacji, a dla EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA realnie przeprowadzony zabieg. W przypadku analizy drugorzędowych punktów końcowych porównując ocenianą interwencję z EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA w 16-40 tyg. okresie obserwacji, wyniki porównawcze odnośnie statusu FC-WHO/NYHA można odnieść w ocenie wyjściowego i końcowego statusu FC-WHO/NYHA, pamiętając, że wyjściowo pacjenci w badaniu po stronie komparatora byli w bardziej

zaawansowanym stadium choroby (32% IV FC-WHO-NYHA w badaniu po stronie epoprostenolu oraz 17% IV FC-WHO w badaniu po stronie treprostynilu) w porównaniu do eksperymentu z SEL (gdzie jedynie 3 pts (0,5%) było IV FC i nie uwzględniono ich w analizie dla tego punktu końcowego). Zarówno w badaniu GRIPHON, jak i badaniach po stronie EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i-ERA, obserwuje się poprawę stanu klinicznego pacjentów względem ich wyjściowego stanu (redukcja o 20% odsetka pacjentów w III FC-WHO w badaniu dla SEL vs redukcja o 32% odsetka pacjentów w IV FC-WHO/NYHA w badaniu dla EPO+PDE-5i+ERA vs redukcja o 19% odsetka pacjentów w III FC-WHO w badaniu dla TRE). Jednakże w badaniu po stronie TRE nastąpił wzrost odsetka pacjentów w IV FC-WHO o 1%.

Zestawienie parametrów hemodynamicznych było możliwe dla PVR, mPAP, RAP wskaźnika sercowego oraz SvO<sub>2</sub> dla 16-40 tyg. okresu obserwacji. W przypadku parametru PVR odnotowano większe zmiany na korzyść komparatora EPO+PDE-5i+ERA w porównaniu do SEL+PDE-5i+ERA, istotne jednak jest, że uwzględniając fakt, że duża część pacjentów leczonych EPO+PDE-5i była w IV FC-WHO/NYHA łatwiej jest u tych pacjentów uzyskać większą poprawę parametrów hemodynamicznych. W badaniu *Olsson 2019* ocena parametrów hemodynamicznych oraz stężenie białka NT-proBNP zostało wyrażone w postaci mediany (wartość początkowa oraz wartość końcowa), dlatego nie można było przeprowadzić porównania z interwencją. Zmiany w przypadku pozostałych parametrów hemodynamicznych były zbliżone pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem EPO+PDE-5i+ERA.

W ocenie sprawności wysiłkowej (6MWT) największą zmianę na odnotowano na korzyść dla TRE+PDE-5i+ERA. Jednak ten punkt końcowy nie może być oceniany jako pierwszorzędowy dla tego typu analiz i nie jest rekomendowany jako istotny klinicznie zgodnie z EMA [5]. Z punktu widzenia rokowania dla pacjenta z PAH istotna jest wartość bezwzględna, jaką osiąga pacjent w teście 6-minutowego marszu w wyniku leczenia, a nie zmiana ( $\Delta$ 6MWT) w stosunku do wartości wyjściowej.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA (25%) w porównaniu do ocenianej interwencji (18,2%) w 8-17 tyg. okresie obserwacji. Dla krótkiego okresu obserwacji wynoszącego 8-17 tyg. ból szczęki, nudności, biegunka, uderzenia gorąca zdecydowanie częściej występowały w przypadku komparatora EPO+PDE-5i+ERA niż w przypadku ocenianej interwencji i wynosiły odpowiednio: 36,4% vs 75%, 27,3% vs 50%, 18,2% vs 30%, 18,2% vs 45% (interwencja vs komparator). Natomiast częściej po stronie ocenianej interwencji występował ból kończyn w porównaniu do EPO+PDE-5i+ERA (30,3% vs 15%) w 8-17 tyg. okresie obserwacji. Częstość występowania bólu głowy była zbliżona pomiędzy SEL+PDE-5i-ERA oraz EPO+PDE-5i+ERA.

Porównując interwencję vs TRE+PDE-5i+ERA w długim okresie obserwacji (17,7-18,4 msc.) w analizie zdarzeń niepożądanych mniej korzystne wyniki dla ocenianej interwencji uzyskano dla występowania bólu głowy, biegunki oraz nudności. Jednak należy mieć na uwadze dość znaczące różnice w wielkości porównywanych prób, gdzie N=575 pacjentów w populacji ogółem oraz N=122 pacjentów w populacji w III FC-WHO vs 10 pacjentów odpowiednio dla SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+PDE-5i+ERA. Zatem wyniki mogą być niemiarodajne.

Należy mieć również na uwadze, że do częstych miejscowych zdarzeń niepożądanych spowodowanych podawaniem treprostynilu drogą infuzji podskórnej należą ból i reakcje odczynowe w miejscu podania infuzji. Infuzja podskórna wymaga zapewnienia ciągłego dostępu do rezerwowej pompy infuzyjnej i zestawów do podskórnej infuzji. W badaniu *Jacobs 2009*, w przypadku TRE+PDE-5i+ERA najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było podrażnienie w miejscu wkłucia (40%). Jest to spowodowane inwazyjną drogą podania TRE pacjentowi, czego możemy uniknąć stosując doustną terapię z seleksypagiem i zapewniając tym samym wydajniejszy *compliance* wśród pacjentów leczonych SEL, co w następstwie przekłada się na lepszą skuteczność kliniczną u tych pacjentów.

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

### 13.2. Wnioski z dodatkowych analiz

Dane z fazy *open-label extension* (OLE) badania *GRIPHON* wskazują, że przeżycie pacjentów leczonych seleksypagiem od początku terapii (SEL/SEL) po 5 latach wyniosło 75,7%, natomiast leczonych PL/SEL wyniosło 64,9%. Natomiast w przypadku populacji ogółem (N=953 pacjentów) przeżycie po 5 latach wyniosło 72,6%.

Obecnie raportowane przeżycie 5-letnie w ramach francuskiego rejestru pacjentów wynosi ok. 57% [39]. Co więcej, najdłuższe przeżycie pacjentów z PAH w badaniu *GRIPHON* z OLE, wiązało się z korzystnym profilem bezpieczeństwa terapii SEL. Wyniki te mogą stanowić podstawę do stosowania SEL w ramach długoletniej terapii.

Przeanalizowane w ramach oceny efektywności praktycznej najnowsze doniesienia konferencyjne [38, 40], jak również przeanalizowane badania obserwacyjne podkreślają wagę terapii seleksypagiem w populacji pacjentów z PAH. Przytaczane są obiecujące dane dotyczące efektywności praktycznej SEL oraz dane z rejestru pacjentów *SPHERE*, które potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa terapii SEL+PDE-5i+ERA. Doniesienia konferencyjne wskazują, że istnieje duże zapotrzebowanie na nowe skuteczne terapie dla pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą: bóle głowy, zaczerwienienie twarzy, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, nudności, wymioty, biegunka, oraz ból: szczęki, stawów, mięśni, kończyn. W wyniku wyszukiwania na stronach internetowych URLPWiPB oraz EMA zidentyfikowano komunikaty o zakończonej dodatkowej analizie bezpieczeństwa leku Uptravi®. Agencje te na podstawie przeanalizowanych danych zalecają dalsze stosowanie leku zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL. EMA podsumowuje, że leczenie seleksypagiem nie powoduje wzrostu umieralności u pacjentów z PAH.

## 14. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [2].

### Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest **brak badań *head to head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Uptravi® (seleksypag) stosowanego doustnie w terapii sekwencyjnej (z ERA+PDE-5i) u pacjentów z PAH w III FC-WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, z komparatorami tj. epoprostenolem stosowanym dożylnie z inhibitorem PDE-5 i antagonistą receptorów endotelinowych ERA (EPO+PDE-5i+ERA), z iloprostem stosowanym wziewnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (ILO+PDE-5i+ERA) oraz z terapią treprostynilem stosowanym podskórnym lub dożylnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (TRE+PDE-5i+ERA). Zatem przeprowadzenie porównania bezpośredniego nie było możliwe.**

**Docelowa populacja wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu Uptravi® obejmuje dorosłych pacjentów z PAH w III klasie czynnościowej WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane.** Autorzy raportu, z uwagi na charakter jednostki chorobowej i zrozumiałą trudność przeprowadzenia badań RCT dotyczących bardzo specyficznej populacji pacjentów z PAH, do analizy głównej niniejszego raportu włączyli publikacje dostępne również jako pełnotekstowe nierandomizowane badania prospektywne i retrospektywne, celem ukazania możliwie pełnego profilu efektywności klinicznej ocenianych interwencji.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem wysokiej wiarygodności: III fazy (*GRIPHON*) oraz II fazy (*Simonneau 2012*), oba porównujące leczenie seleksypagiem z placebo u dorosłych pacjentów z PAH w II i III FC-WHO, którzy wcześniej stosowali (lub nie) specyficzne leczenie ERA i/lub PDE-5i. Zidentyfikowano również analizę *post-hoc* do badania *GRIPHON* (*Coghlan 2018*), w którym analizowano populację pacjentów w III FC-WHO, wcześniej leczonych ERA oraz PDE-5i.

Jednocześnie **nie zidentyfikowano żadnych odpowiednio zaprojektowanych randomizowanych badań z placebo, ani porównawczych badań z placebo po stronie komparatorów**, co w konsekwencji uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego terapii SEL+ERA+PDE-5i względem EPO+PDE-5i+ERA, TRE+PDE-5i+ERA oraz ILO+PDE-5i+ERA.

Badania odnalezione podczas systematycznego wyszukiwania dla EPO+PDE-5i-ERA są badaniami o znacznie niższej wiarygodności. Badanie *Bergot 2014* było nierandomizowanym badaniem obserwacyjnym oceniającym pacjentów wcześniej leczonych z PAH. Natomiast badanie *EPITOME-1* było badaniem randomizowanym, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych (brak porównania z placebo, porównanie z lekiem Flolan®).

W przypadku dowodów naukowych dla komparatora TRE+PDE-5i+ERA, nie odnaleziono żadnych badań randomizowanych oceniających skuteczność terapii w populacji pacjentów z PAH w III FC-WHO. Jedyne dowody dla tego komparatora opierają się na badaniu obserwacyjnym *Jacobs 2009*, w którym porównywano efekty leczenia terapii łącznej zawierającej prostanoidy (treprostynil podawany w ciągłym wlewie podskórnym (s.c.)/epoprostenol podawany dożylnie (i.v.) oraz bosentan lub sildenafil i bosentan, oraz na badaniu retrospektywnym *Olsson 2019*, w którym analizowano skuteczność treprostynilu i.v. dodanego do dotychczasowej terapii u pacjentów z PAH.

Należy podkreślić, iż w przypadku terapii łączącej iloprost stosowanym w formie inhalacji z inhibitorem PDE-5 i ERA (ILO+PDE-5i+ERA) w populacji leczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i nierandomizowanych, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

**Analiza efektywności klinicznej została wobec powyższego oparta o proste zestawienie wyników z dostępnych badań dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatorów w ramach zbliżonych (podobnych) punktów końcowych w zbliżonych okresach leczenia/obserwacji.** W celu uniknięcia ryzyka przedstawienia niepełnych wniosków zestawienie i omówienie wyników zostało podsumowane w odniesieniu do ewentualnych różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do poszczególnych badań.

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

Dlatego warto w tym miejscu również podkreślić duże zaangażowanie naukowe i finansowe Wnioskodawcy w przygotowanie i przeprowadzenie największego w historii badania w populacji PAH, jakim było randomizowane badanie kliniczne *GRIPHON*, które mimo ww. trudności metodologicznych zaprojektowano i przeprowadzono w długim okresie obserwacji na bardzo dużej populacji chorych (1156 pacjentów włączonych i obserwowanych w czasie nawet do 4,5 lat (mediana czasu trwania leczenia: 70,7 tygodni dla SEL i 63,7 tygodni dla PL)).

W niniejszym raporcie nie analizowano subpopulacji pacjentów o różnej etiologii PAH, np. subpopulacja pacjentów z CTD-PAH, subpopulacja pacjentów z CHD-PAH, bowiem wnioskowane wskazanie dotyczy populacji ogółem z PAH.

#### **Ograniczenia dostępnych danych**

Jak wspomniano wcześniej, trudność prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach w chorobach rzadkich, była główną przyczyną włączenia do analizy głównej (przeglądu systematycznego) nie tylko badań randomizowanych, ale również badań analizujących efektywność praktyczną w PAH (badania nierandomizowane, retrospektywne czy obserwacyjne).

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

Poniżej wypunktowano ograniczenia danych na podstawie włączonych do przeglądu badań:

- Badanie *Coghlan 2018*, włączone do analizy głównej dotyczące ocenianej interwencji, jest analizą typu *post-hoc*;
- Podstawowe ograniczenie danych analizowanych w przeglądzie jest wynikiem różnic odnośnie typu włączonych badań; z uwagi na brak odpowiednich badań RCT (jedyne dostępne i uwzględnione badanie RCT dotyczyło porównania leku Veletri® z lekiem Flolan®) po stronie komparatora włączone badania dla EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA są niższej wiarygodności, niekontrolowane z niską liczebnością populacji, co z kolei pociąga za sobą różnice wynikające z metodyki badań, rozbieżności w charakterystyce populacji, definicji punktów końcowych czy nawet braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych; badanie RCT *EPITOME-1* również było badaniem niższej wiarygodności o małej liczebności;

- Zestawienie wyników z włączonych badań, które było konsekwencją niemożności przeprowadzenia analizy bezpośredniej i pośredniej, również było utrudnione z uwagi na różnice w analizowanych punktach końcowych, ich definicji i sposobie przedstawienia wyników;
- W badaniach po stronie EPO+PDE-5i+ERA autorzy publikacji (*EPITOME-1*, *Bergot 20154*) nie przedstawili informacji na temat rodzaju zastosowanych leków ERA oraz PDE-5i;
- W badaniach po stronie EPO+PDE-5i+ERA ocenianą interwencję przyjmowało 28 pacjentów (80%) (*Bergot 2014*) oraz 10 pacjentów (50%) (*EPITOME-1*);
- W badaniach włączonych po stronie EPO+PDE-5i+ERA analizowano głównie pacjentów z klasy III-IV FC-WHO/NYHA (badanie *EPITOME-1*: 80% pacjentów było w III klasie FC-NYHA, 15% pacjentów było w klasie IV FC-NYHA, badanie *Bergot 2014*: klasa II: 12% pacjentów, klasa III: 56% pacjentów, klasa IV: 32% pacjentów);
- Autorzy badania *Jacobs 2009* nie podali danych na temat liczby pacjentów stosujących treprostynil w schemacie trójlekowym: TRE+PDE-5i+ERA. W badaniu *Jacobs 2009* nie przedstawiono również informacji na temat wyjściowej klasy NYHA/WHO;
- W przypadku próby klinicznej *Olsson 2019* włączonej po stronie treprostynilu nie przedstawiono informacji, jakie leki z grupy PDE-5i oraz ERA otrzymywali pacjenci;
- W przypadku terapii łączącej iloprost stosowanym w formie inhalacji z inhibitorem PDE-5 i ERA (ILO+PDE-5i+ERA) w populacji leczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i nierandomizowanych, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu;
- Z uwagi na fakt, że część pacjentów nie tolerowała innych terapii PAH oraz, że w niektórych ośrodkach dostępność do specyficznego leczenia PAH była ograniczona, część pacjentów (21,3%) w badaniu *GRIPHON* nie stosowała wcześniej żadnego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego;
- Populacje w badaniach włączonych po stronie interwencji pod względem etiologii PAH nieznacznie odbiegały od populacji wnioskowanej (zgodnym z ChPL): jedynie 1% pts w badaniu *GRIPHON* miało PAH związane z HIV, a 2-3% (*GRIPHON*) i 6% (*Simonneau 2012*) miało PAH związane z przyjmowaniem leków lub toksyn.

## 15. DYSKUSJA

### 15.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących terapii skojarzonej dwu czy trójlekowej z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania (wyszukiwanie przeprowadzono szeroko na interwencję „podstawową” – seleksypag). Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również zawężeń wyszukiwania w odniesieniu do rodzaju punktów końcowych, czy rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, przeglądnięto również piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Uptravi® zastosowano jedynie ograniczenie co do jednostki chorobowej: „nadciśnienie płucne”, w celu ograniczenia liczby rekordów w bazach informacji medycznej.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)).

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

W niniejszej analizie w przypadku nie odnalezienia przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICO(s), dopuszczono możliwość włączenia przeglądów systematycznych spełniających jedynie kryterium populacji oraz interwencji.

Odnaleziono łącznie 8 publikacji: *Lajoie 2016, Liu 2016, Badiani 2015, Jain 2017, Fox 2016, Wang 2018, Lin 2018* oraz *Picken 2019*.

Żaden z odnalezionych przeglądów systematycznych nie spełniał jednak kryterium PICOS odnośnie komparatora, mianowicie w żadnym z odnalezionych przeglądów systematycznych nie oceniano analizowanej terapii w porównaniu do wybranych opcji alternatywnych: EPO+PDE-5i+ERA, ILO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA. Przeprowadzone oceny seleksypagu dodanego do terapii podstawowej oceniano jedynie względem placebo lub terapii konwencjonalnej, a także w przypadku metaanalizy wszystkich badań względem poszczególnych monoterapii. Wyniki i wnioski płynące z włączonych do analizy przeglądów systematycznych przedstawiono w Rozdziale 2.

W procesie systematycznego wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) nie zidentyfikowano badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (SEL+PDE-5i+ERA) z wybranymi komparatorami (EPO+PDE-5i+ERA, ILO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA). Zidentyfikowano jedynie dwa wysokiej wiarygodności randomizowane badania kliniczne (*GRIPHON* i *Simonneau 2012*), które stanowiły badania odpowiednio III i II fazy i dotyczyły porównania seleksypagu stosowanego w monoterapii lub terapii skojarzonej z ERA i/lub PDE-5i (SEL+ERA+PDE-5i) z placebo w populacji pacjentów z PAH w I-IV FC-WHO (przy czym w obu badaniach ponad 50% pacjentów było w III FC-WHO oraz ponad 30% stosowało wcześniej duoterapię ERA+PDE-5i). Zidentyfikowano również analizę *post-hoc* do badania *GRIPHON* (*Coghlan 2018*), w którym analizowano populację pacjentów w III FC-WHO, wcześniej leczonych ERA oraz PDE-5i.



Warto dodać, że seleksypag jest jedynym lekiem skierowanym na ścieżkę PGI<sub>2</sub>, którego skuteczność i bezpieczeństwo zostało ocenione na podstawie randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego w długim okresie obserwacji - próba kliniczna *GRIPHON* jest największym badaniem klinicznym przeprowadzonym w PAH i obejmującym 1156 pacjentów poddanych obserwacji w okresie nawet do 4,5 roku.

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 dowodów naukowych dla wybranych komparatorów: EPO+PDE-5i+ERA, ILO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA, w wyniku którego nie odnaleziono odpowiednich badań typu RCT spełniających kryteria włączenia dla komparatora. Odnaleziono wprawdzie jedno badanie RCT dotyczące komparatora EPO+PDE-5i+ERA (badanie *EPITOME-1*), ale dotyczyło ono porównania leku Veletri® oraz leku Flolan®. Z badania wyciągnięto jedynie ramię z produktem leczniczym Veletri®. Do analizy głównej włączono również zatem badania nierandomizowane, w celu przedstawienia dostępnych dowodów i pełnego profilu efektywności klinicznej ocenianych technologii medycznych.

W wyniku wyszukiwania dla ocenianego schematu terapeutycznego zidentyfikowano:

- 1 badanie RCT II fazy (*Simonneau 2012*) przeprowadzone w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH będących w II – III FC-WHO – SEL(+ERA+PDE-5i) vs PL(+ERA+PDE-5i);
- 1 badanie RCT III fazy (*GRIPHON*) przeprowadzone w populacji leczonych i nieleczonych wcześniej pacjentów z PAH I-IV FC-WHO – SEL(+ERA+PDE-5i) vs PL(+ERA+PDE-5i);
- analizę *post-hoc* (*Coghlan 2018*) do włączonego do analizy głównej badania RCT III fazy *GRIPHON* przeprowadzoną w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH – SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA, którzy znajdują się w III FC-WHO.

**Schemat z udziałem seleksypagu jest jedyną terapią PAH z udowodnioną skutecznością w kombinacji trójlekowej stosowaną jako element terapii sekwencyjnej, potwierdzoną w dużych randomizowanych badaniach klinicznych.**

W wyniku wyszukiwania dla EPO+PDE-5i+ERA zidentyfikowano i włączono do analizy 2 badania:

- 1 badanie RCT (*EPITOME-1*), w którym porównywano dwie formy epoprostenolu AM i GM, zawierające różne nieaktywne substancje pomocnicze, w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie grupę pacjentów stosujących produkt leczniczy Veletri®;
- 1 prospektywne badanie obserwacyjne (*Bergot 2014*).

Dla komparatora TRE+PDE-5i+ERA odnaleziono i włączono:

- 1 badanie obserwacyjne (*Jacobs 2009*) dotyczące oceny skuteczności terapii dodanej zawierającej prostanoidy (TRE/EPO) do terapii bosentanem lub bosentanem i sildenafilem);
- 1 badanie retrospektywne (*Olsson 2019*), w którym analizowano skuteczność treprostynilu i.v. dodanego do dotychczasowej terapii u pacjentów z PAH. Należy mieć na uwadze, iż w przypadku próby klinicznej *Olsson 2019* nie przedstawiono informacji, jakie konkretne leki z grupy PDE-5i oraz ERA otrzymywali pacjenci.

Natomiast w przypadku iloprostu w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań klinicznych poświęconych ocenie efektywności klinicznej schematu ILO+PDE-5i+ERA we wnioskowanej populacji.

W obliczu braku komplementarnych danych (badań RCT i badań nierandomizowanych o charakterze porównawczym) po stronie komparatora i braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego

omawianych technologii, zdecydowano się zaprezentować wyniki analizy efektywności klinicznej poprzez zestawienie wyników w ramach zbieżnych (podobnych) punktów końcowych w zbliżonych okresach leczenia/obserwacji, uwzględniając różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do poszczególnych badań.

W niniejszym przeglądzie przedstawiono również dane dla seleksypagu na podstawie faz przedłużonych badań RCT (dane z fazy *open-label extension* badania *GRIPHON: Galie 2018* [33] oraz dane pochodzące z dokumentu FDA dla badania *extension Simonneau 2012* prowadzonym w schemacie otwartym [34]).

W ramach analizy uzupełniającej uwzględniono badanie *Tanabe 2017* [35]: badanie nierandomizowane, jednoramienne, przeprowadzone w populacji azjatyckiej.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zidentyfikowano możliwe działania/zdarzenia niepożądane na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Przedstawiono również wyniki badania *Preston 2017* [54].

W ramach oceny efektywności praktycznej uwzględniono:

- dwa badania obserwacyjne, w których opisano wyniki leczenia seleksypagiem pacjentów z PAH w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Berlier 2019* [36] oraz *Barnikel 2019* [37];
- dane z doniesień konferencyjnych odnoszące się do stosowania seleksypagu w analizowanym wskazaniu: badanie *real-life Franco-Palacios 2017* [38] oraz rejestr *SPHERE* [40, 41].

## 15.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3, 55] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [2].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [2]. Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3, 55].

Z uwagi na fakt, że **docelowa populacja** obejmuje dorosłych pacjentów z PAH w III klasie czynnościowej wg. WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, a **wnioskowana interwencja dotyczy terapii trójlekowej SEL+PDE-5i+ERA, w wyborze komparatora zgodnie z wytycznymi klinicznymi rozpatrywano wyłącznie trójlekowe opcje terapeutyczne (prostacykliny/analogi prostacyklin w skojarzeniu z PDE-5i oraz ERA), co zostało również wskazane przez ekspertów klinicznych** ( ).

W opinii powyżej wymienionych ekspertów klinicznych w praktyce obecna ścieżka terapeutyczna u tych pacjentów prowadzi do zmiany leczenia w momencie nieskuteczności terapii z zastosowaniem dwulekowej

terapii skojarzonej ERA+PDE-5i i dodania trzeciego leku o odmiennym mechanizmie działania, a mianowicie leku działającego na szlaku prostacykliny (treprostynil, iloprost, epoprostenol). **Jest to postępowanie zgodne z wytycznymi klinicznymi, które w momencie nieskuteczności leczenia PDE-5i+ ERA, zalecają dołączenie trzeciego leku ukierunkowanego na szlak prostacyklinowy.**

W oparciu o dane przytoczone w analizie problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Uptravi® uwzględniające aktualną praktykę kliniczną, stan refundacji technologii zarejestrowanych w Polsce, wytyczne postępowania klinicznego, jak i wypowiedzi ekspertów medycznych, właściwymi komparatorami dla seleksypagu (SEL) podawanego doustnie w skojarzeniu z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA), w populacji pacjentów z PAH III FC-WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, są:

- iloprost stosowany w formie inhalacji w terapii skojarzonej z sildenafilem oraz bosentanem;
- treprostynil podawany dożylnie (i.v.) lub podskórnie (s.c.) w terapii skojarzonej z sildenafilem oraz bosentanem;
- epoprostenol stosowany dożylnie (i.v.) w terapii skojarzonej z sildenafilem oraz macytentanem.

Należy podkreślić, iż obecnie obowiązujący Program Lekowy dopuszcza także stosowanie macytentanu w trójlekowym skojarzeniu z treprostynilem i sildenafilem oraz iloprostem i sildenafilem w przypadku spełnienia następującego warunku: wystąpienie cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AsPAT lub AIAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy), pod warunkiem uzyskania zmniejszenia wartości transaminaz po odstawieniu bosentanu.

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

### 15.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Rozważana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa dotyczyła dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH): IPAHA, HPAHA, CTD-PAHA oraz CHD-PAHA będących w III FC-WHO/NYHA, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane. Z uwagi na ograniczoną dostępność dowodów naukowych w populacjach z chorobami rzadkimi oraz z uwagi na bardzo ściśle sprecyzowaną wąską populację pacjentów, do przeglądu systematycznego włączono także badania obejmujące szerszą populację, mianowicie pacjentów z PAH w I-IV FC-WHO, o różnej etiologii PAH, nawet jeśli nie wszyscy włączeni pacjenci stosowali wcześniej leczenie ERA+PDE-5i, jeżeli:

- badanie obejmowało populację z PAH pacjentów z różną klasą funkcjonalności FC-WHO/NYHA, lecz >35% stanowili pacjenci w III FC-WHO/NYHA;
- pacjenci z PAH o etiologii zgodnej z wnioskowaną stanowili większość analizowanej populacji;
- pomimo, że badanie obejmowało pacjentów stosujących wcześniej różne schematy (ERA i/lub PDE-5i) lub nie stosujących wcześniej leczenia ok. 30% stanowili pacjenci stosujący uprzednio terapię dwulekową (w przypadku ocenianej interwencji);

- w przypadku badań po stronie komparatorów uwzględniano jedynie próby kliniczne, w których odsetek pacjentów otrzymujących terapię trójlekową wynosił >20%;
- w przypadku iloprostu oraz treprostynilu uwzględniano również badania, w których ILO oraz TRE stosowane były z lekami z grupy PDE-5i oraz ERA, bez szczegółowej informacji w badaniu, który konkretny lek z grupy PDE-5i oraz ERA był podawany.

W badaniach RCT włączonych po stronie ocenianej interwencji włączone populacje obejmowały dorosłych pacjentów z PAH w klasie czynnościowej I-IV wg. WHO (*GRIPHON*) oraz pacjentów z PAH w II i III FC-WHO (*Simonneau 2012*), przy czym w obu badaniach ponad 50% pacjentów było w III FC-WHO. **Natomiast w badaniu *Coghlan 2018* analizowano populację pacjentów w III FC-WHO, którzy wcześniej leczeni byli PDE-5i oraz ERA.**

Populacje włączone do eksperymentów po stronie ocenianej interwencji praktycznie pokrywały się z populacją wnioskowaną (zgodnej z ChPL Uptravi®) pod względem etiologii PAH: jedynie 1% pts w badaniu *GRIPHON* miało PAH związane z HIV, a 2-3% (*GRIPHON*) i 6% (*Simonneau 2012*) miało PAH związane z przyjmowaniem leków lub toksyn (DT-PAH).

W obu badaniach RCT w obu grupach dozwolone było leczenie antagonistą receptorów endoteliny (ERA) i/lub inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i). Ponad 30% stosowało wcześniej terapię dwulekową ERA+PDE-5i (przy czym w badaniu *GRIPHON* wykonano również analizę danych dla pierwszorzędnego punktu końcowego dla subpopulacji leczonych SEL+ERA+PDE-5i vs PL+ERA+PDE-5i). Z uwagi na fakt, że część pacjentów nie tolerowała innych terapii PAH oraz, że w niektórych ośrodkach dostępność do specyficznego leczenia PAH była ograniczona, część pacjentów (21,3%) tego badania nie stosowała wcześniej żadnego leczenia PAH.

Zestawiając wyniki badań dla ocenianej interwencji i komparatorów należy świadomie wyciągać konkluzje w otrzymanych wyników w kontekście charakterystyk pacjentów włączonych do tych badań, a więc należy uwzględnić dość istotną heterogeniczność badań.

Badania odnalezione podczas systematycznego wyszukiwania dla EPO+PDE-5i-ERA są badaniami o znacznie niższej wiarygodności. Badanie *Bergot 2014* było nierandomizowanym badaniem obserwacyjnym oceniającym pacjentów wcześniej leczonych z PAH. Natomiast badanie *EPITOME-1* było badaniem randomizowanym, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym nie zastosowano zaślepienia (*open-label*). W badaniu przeprowadzono eksploracyjną analizę danych. Ze względu na powyższe analiza statystyczna próby przedstawionej w tym badaniu ma charakter jedynie opisowy. Celem pracy *EPITOME-1* było porównanie bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki oraz skuteczności produktów leczniczych Veletri® (epoprostenol AM) i Flolan® (epoprostenol GM). W badaniu *Bergot 2014* 7 pacjentów (20%) otrzymywało leczenie skojarzone EPO+ERA, natomiast 28 pacjentów (80%) przyjmowało ocenianą interwencję: EPO+PDE-5i+ERA. Natomiast w badaniu *EPITOME-1* 10 pacjentów (50%) przyjmowało EPO w skojarzeniu z ERA+PDE-5i. Zarówno w badaniu *Bergot 2014*, jak i w badaniu *EPITOME-1* autorzy prac nie przedstawili informacji, jakie leki z grupy PDE-5i oraz ERA otrzymywali pacjenci. Do badania *EPITOME-1* kwalifikowali się dorośli chorzy z PAH (IPAH, HPAH, CTD-PAH, DT-PAH) oraz z klasą czynnościową FC-NYHA III-IV (klasa III: 80% pacjentów, klasa IV: 15% pacjentów). W badaniu *Bergot 2014* wzięli udział dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym PAH i objawami o natężeniu od II do IV według klasyfikacji NYHA (klasa II: 12% pacjentów, klasa III: 56% pacjentów, klasa IV: 32% pacjentów).

W przypadku dowodów naukowych dla komparatora TRE+PDE-5i+ERA, nie odnaleziono żadnych badań randomizowanych oceniających skuteczność terapii w populacji pacjentów z PAH w III FC-WHO. Jedyne dowody dla tego komparatora opierają się na 1 badaniu obserwacyjnym *Jacobs 2009*, w którym porównywano efekty leczenia terapii łącznej zawierającej prostanoidy (treprostynil podawany w ciągłym wlewie podskórnym (s.c.)/epoprostenol podawany dożylnie (i.v.) oraz bosentan lub sildenafil i bosentan, oraz na 1 badaniu retrospektywnym (*Olsson 2019*), w którym analizowano skuteczność treprostynilu i.v. dodanego do dotychczasowej terapii u pacjentów z PAH.

Autorzy badania *Jacobs 2009* nie podali danych na temat liczby pacjentów stosujących treprostynil w schemacie trójlekowym: TRE+PDE-5i+ERA. Na podstawie powyższych informacji wiadomo wyłącznie, iż ogółem prostanoidy (TRE lub EPO) zostały dodane do schematu SIL+BOS u 10 pacjentów. W badaniu *Jacobs 2009* nie przedstawiono również informacji na temat wyjściowej klasy NYHA/WHO. Natomiast w przypadku próby klinicznej *Olsson 2019* nie przedstawiono informacji, jakie leki z grupy PDE-5i oraz ERA otrzymywali pacjenci.

Do badania *Olsson 2019* kwalifikowali się dorośli chorzy z PAH (IPAH, HPAH, PAH w przebiegu twardziny układowej, mieszane CTD-PAH, CHD-PAH oraz inne postaci PAH) oraz z klasą czynnościową FC-WHO I/II-IV (klasa I/II: 6%, klasa III: 77% pacjentów, klasa IV: 17% pacjentów).

Należy podkreślić, iż w przypadku terapii łączącej iloprost stosowanym w formie inhalacji z inhibitorem PDE-5 i ERA (ILO+PDE-5i+ERA) w populacji leczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i nierandomizowanych, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

Zatem, jak przedstawiono powyżej, populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych i obserwacyjnych jest nieco szersza i zawiera populację docelową, zdefiniowaną w APD. W miarę możliwości, jeśli wyniki były przedstawiane dla subpopulacji zbliżonej do docelowej populacji pacjentów, były one analizowane w pierwszej kolejności.

Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych z badań były przedstawione szczegółowo. W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach można wnioskować, iż populacje wyjściowe w nich analizowane są zbliżone pod względem większości cech demograficznych (tj. płeć, wiek, rasa).

Analizując cechy kliniczne charakterystyk pacjentów włączonych do badań należy zauważyć pewne różnice odnośnie stopnia zaawansowania choroby.

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach można wnioskować, iż populacje wyjściowe w nich analizowane są zbliżone pod względem większości cech demograficznych (tj. płeć, wiek, rasa). Większość włączonych pacjentów do badań (54,3 – 81,8%) stanowiły kobiety. Średnia wieku we wszystkich badaniach wahała się od 37 do 54,8 lat. Na podstawie dostępnych danych stwierdza się, że większość pacjentów była rasy białej. W badaniach *Bergot 2014*, *Jacobs 2009* oraz *Olsson 2019* nie przedstawiono informacji na temat rasy pacjentów.

Analizując cechy kliniczne charakterystyk pacjentów włączonych do badań należy zauważyć pewne różnice odnośnie stopnia zaawansowania choroby. W badaniach włączonych po stronie EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA włączeni pacjenci byli ogólnie w „gorszym” stanie klinicznym (duży odsetek pacjentów w IV FC-WHO/NYHA) w porównaniu do pozostałych badań. Większe zaawansowanie choroby jest widoczne również porównując parametry hemodynamiczne np. PVR, czy wynik 6MWT, który dla pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA wynosił 257 m (*Bergot 2014*), natomiast dla uczestników eksperymentów z SEL wynosił od 342 m do 396 m. Nie należy jednak zapominać, że 80% pacjentów w badaniu *GRIPHON* przyjmowało już inną terapię (w tym 30% ERA i PDE-5i). W badaniu *Jacobs 2009* uwzględnionym po stronie TRE+PDE-5i+ERA nie przedstawiono informacji na temat wyjściowej klasy NYHA/WHO. Jednak biorąc pod uwagę wyjściowy wynik parametru 6MWT (421 m) dla pacjentów stosujących TRE+PDE-5i+ERA można przypuszczać, iż byli oni w mniejszym zaawansowaniu choroby.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili wytyczne praktyki klinicznej *Galie 2013*, *wyniki metaanalizy Saverse 2012*, wytyczne *EMA* oraz inne dane literaturowe [5]. W badaniach fazy III dotyczących PAH rekomenduje się, by jako pierwszorzędowny punkt

końcowy oceniać złożony kliniczny punkt końcowy obejmujący zgony. We włączonych próbach klinicznych RCT po stronie seleksypagu jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano predefiniowany w protokole badania złożony punkt końcowy obejmujący zachorowanie/zgon (*morbidity/mortality*; M/M) oceniany w czasie do końca trwania leczenia (EOT), zdefiniowanego jako okres zaślepienia fazy leczenia do 7 dni od ostatniej dawki SEL lub PL. Należy zauważyć, że autorzy badania przedstawiają również drugorzędowe punkty końcowe i tzw. *exploratory endpoints*, m.in. zgony wskutek PAH i zgony z dowolnej przyczyny, oceniane w długim okresie obserwacji do końca trwania badania (EOS). Jednak należy mieć na uwadze fakt, iż w okresie EOS, pacjenci mogli otrzymywać inne leczenie PAH, w tym pacjenci z grupy PL otrzymywali SEL w schemacie *open-label*, co wpływa na wyniki i utrudnia uzyskanie istotności statystycznej między grupami.

W badaniu II fazy jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano PVR. Jako inne (drugorzędowe) punkty końcowe w badaniach (również po stronie komparatorów) oceniano: hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH, pogorszenie PAH, zastosowanie terapii dodatkowych wskutek pogorszenia PAH, poprawę stanu sprawności (mierzoną jako zmiana w klasie FC-WHO/NYHA), potrzebę transplantacji wskutek pogorszenia PAH, poprawę wydolności wysiłkowej (6MWT), parametry hemodynamiczne (tj. PVR, mPAP, RAP, SvO<sub>2</sub>, SVR), stężenie NT-proBNP w plazmie oraz bezpieczeństwo (przerwanie badania/leczenia, AEs, ciężkie AEs, TEAEs i parametry laboratoryjne i życiowe). Jednak zróżnicowanie ocenianych punktów końcowych we włączonych badaniach jest duże, co stanowiło trudność w ocenie wyników w zestawieniu danych.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, w tym oceniane istotne punkty końcowe zawierające zgon, długości okresów leczenia/obserwacji oraz liczebności badanych populacji można uznać, iż wyniki uzyskane na podstawie badania RCT GRIPHON (*Sitbon 2015, Coghlan 2018*) włączonego dla ocenianej interwencji mają bardzo duże odniesienie do populacji generalnej, co świadczy o jego wysokiej wiarygodności zewnętrznej. Wyniki drugiego badania RCT II fazy włączonego po stronie seleksypagu z uwagi na niższą liczebność i krótszy okres obserwacji mają średnie odniesienie do populacji generalnej (badanie umiarkowanej wiarygodności). Jednakże wyniki otrzymane na podstawie badań retrospektywnych i niekontrolowanych po stronie obu komparatorów w małym stopniu odnoszą się do docelowej populacji, zatem można mówić o ich niskiej wiarygodności zewnętrznej.

#### 15.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z Wytycznymi ESC/ERS schemat z udziałem seleksypagu jest jedyną terapią PAH z udowodnioną skutecznością w kombinacji trójlekowej stosowaną jako element terapii sekwencyjnej, potwierdzoną w dużych randomizowanych badaniach klinicznych.

Seleksypag jest jedynym lekiem skierowanym na ścieżkę PGI<sub>2</sub>, którego skuteczność i bezpieczeństwo zostało ocenione na podstawie randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego w długim okresie obserwacji (GRIPHON).

Wcześniejsze badania tej klasy leków były jedynie eksperymentami przeprowadzonymi dla krótkich okresów obserwacji, których pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły zmiany dystansu 6MWT. Jednak na podstawie innych badań i metaanaliz wnioskuje się, że wydolność wysiłkowa nie stanowi predykcyjnego punktu końcowego dla skuteczności ocenianej w długim okresie obserwacji z uwagi na pewne ograniczenia, m.in. związane z interpretacją wyników dla tego punktu końcowego u pacjentów w różnym stadium zaawansowania PAH (mniej i bardziej objawowych pacjentów) oraz stosujących wyjściowo specyficzne terapie podstawowe PAH.

Zgodnie z wynikami niniejszego przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej w procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio oceniających efekty leczenia seleksypagiem (Upravi®) stosowanym doustnie w

terapii sekwencyjnej (z ERA+PDE-5i) u pacjentów z PAH w III FC-WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, w porównaniu z terapią trójlekową epoprostenolem stosowanym dożylnie z inhibitorem PDE-5 i antagonistą receptorów endotelinowych ERA (EPO+PDE-5i+ERA), z iloprostem stosowanym wziewnie z inhibitorem PDE-5 i antagonistą receptorów endotelinowych ERA (ILO+PDE-5i+ERA) oraz z terapią treprostynilem stosowanym podskórnym lub dożylnie z inhibitorem PDE-5 i antagonistą receptorów endotelinowych ERA (TRE+PDE-5i+ERA).

Jednocześnie nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych, ani porównawczych z placebo badań po stronie komparatorów. Odnaleziono wprawdzie jedno badanie RCT dotyczące komparatora EPO+PDE-5i+ERA (badanie *EPITOME-1*), ale dotyczyło ono porównania leku Veletri® oraz leku Flolan® (brak porównania z placebo). Z badania wyciągnięto jedynie ramię z produktem leczniczym Veletri®. Do analizy głównej włączono również badania nierandomizowane, w celu przedstawienia dostępnych dowodów i pełnego profilu efektywności klinicznej ocenianych technologii medycznych.

Uwzględniając powyższe, nie można było przeprowadzić porównania bezpośredniego, ani pośredniego ocenianej terapii z EPO+PDE-5i+ERA, TRE+PDE-5i+ERA ani ILO+PDE-5i+ERA, a analiza efektywności klinicznej została oparta o zestawienie wyników z dostępnych badań dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatorów.

Należy podkreślić, iż w przypadku terapii łączącej iloprost stosowanym w formie inhalacji z inhibitorem PDE-5i i ERA (ILO+PDE-5i+ERA) w populacji leczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i nierandomizowanych, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana w oparciu o narzędzie *Cochrane Collaboration* [4]. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE [9], natomiast badania kohortowe w skali NOS [10].

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem: III fazy (*GRIPHON: Sitbon 2015*) oraz II fazy (*Simonneau 2012*), oba porównujące leczenie seleksypagiem z placebo u dorosłych pacjentów z PAH w II i III FC-WHO, którzy wcześniej stosowali (lub nie) specyficzne leczenie ERA i/lub PDE-5i. Oba badania są badaniami wysokiej wiarygodności (zgodnie z klasyfikacją AOTMiT podtyp IIA), które ocenione zgodnie z *Cochrane Collaboration* wykazują niskie prawdopodobieństwo błędów systematycznych. Badanie II fazy jest badaniem 17 tygodniowym, natomiast *GRIPHON* jest jedynym długoterminowym badaniem RCT z okresem obserwacji nawet do 4,5 lat (mediana czasu trwania leczenia: 70,7 tygodni dla SEL i 63,7 tygodni dla placebo). Odnaleziono również analizę *post-hoc* (*Coghlan 2018*), którą przeprowadzono na podgrupie pacjentów wcześniej leczonych antagonistą receptorów endoteliny (ERA) i inhibitorem fosfodiestrazy typu 5 (PDE-5i). Grupa ta obejmowała ogółem 376 pacjentów: 179 w grupie leczonych seleksypagiem oraz 197 w grupie z placebo. Natomiast w przypadku pacjentów w klasie III FC-WHO po stronie seleksypagu znajdowało się 122 pacjentów, po stronie placebo: 133 pacjentów.

Badania odnalezione podczas systematycznego wyszukiwania dla EPO+PDE-5i-ERA są badaniami o znacznie niższej wiarygodności. Badanie *Bergot 2014* było nierandomizowanym badaniem obserwacyjnym oceniającym pacjentów wcześniej leczonych z PAH. Natomiast badanie *EPITOME-1* było badaniem randomizowanym, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym nie zastosowano zaślepienia (*open-label*). W badaniu przeprowadzono eksploracyjną analizę danych. Ze względu na powyższe analiza statystyczna próby przedstawionej w tym badaniu ma charakter jedynie opisowy. Celem pracy *EPITOME-1* było porównanie bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki oraz skuteczności produktów leczniczych Veletri® (epoprostenol AM) i Flolan® (epoprostenol GM). W badaniu *Bergot 2014* 7 pacjentów (20%) otrzymywało leczenie skojarzone EPO+ERA, natomiast 28 pacjentów (80%) przyjmowało ocenianą interwencję: EPO+PDE-5i+ERA. Natomiast w

badaniu *EPITOME-1* 10 pacjentów (50%) przyjmowało EPO w skojarzeniu z ERA+PDE-5i. Zarówno w badaniu *Bergot 2014*, jak i w badaniu *EPITOME-1* autorzy prac nie przedstawili informacji, jakie leki z grupy PDE-5i oraz ERA otrzymywali pacjenci. Do badania *EPITOME-1* kwalifikowali się dorośli chorzy z PAH (IPAH, HPAH, CTD-PAH, DT-PAH) oraz z klasą czynnościową FC-NYHA III-IV (klasa III: 80% pacjentów, klasa IV: 15% pacjentów). W badaniu *Bergot 2014* wzięli udział dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym PAH i objawami o natężeniu od II do IV według klasyfikacji NYHA (klasa II: 12% pacjentów, klasa III: 56% pacjentów, klasa IV: 32% pacjentów).

W przypadku dowodów naukowych dla komparatora TRE+PDE-5i+ERA, nie odnaleziono żadnych badań randomizowanych oceniających skuteczność terapii w populacji pacjentów z PAH w III FC-WHO. Jedyne dowody dla tego komparatora opierają się na badaniu obserwacyjnym *Jacobs 2009*, w którym porównywano efekty leczenia terapii łącznej zawierającej prostanoidy (treprostynil podawany w ciągłym wlewie podskórnym (s.c.)/epoprostenol podawany dożylnie (i.v.) oraz bosentan lub sildenafil i bosentan, oraz na badaniu retrospektywnym *Olsson 2019*, w którym analizowano skuteczność treprostynilu i.v. dodanego do dotychczasowej terapii u pacjentów z PAH.

Autorzy badania *Jacobs 2009* nie podali danych na temat liczby pacjentów stosujących treprostynil w schemacie trójlekowym: TRE+PDE-5i+ERA. Na podstawie powyższych informacji wiadomo wyłącznie, iż ogółem prostanoidy (TRE lub EPO) zostały dodane do schematu SIL+BOS u 10 pacjentów. W badaniu *Jacobs 2009* nie przedstawiono również informacji na temat wyjściowej klasy NYHA/WHO. Natomiast w przypadku próby klinicznej *Olsson 2019* nie przedstawiono informacji, jakie leki z grupy PDE-5i oraz ERA otrzymywali pacjenci.

W ocenie pierwszorzędowych punktów końcowych nie było możliwe przeprowadzenie zestawienia wyników dla zbieżnych punktów końcowych w zbieżnych okresach obserwacji interwencji SEL i komparatorów. Z uwagi na różnice w definiowaniu oraz sposobie raportowania uzyskanych w badaniach efektów klinicznych, zestawienie wyników obejmowało wszystkie ważne lub wykazujące podobieństwo punkty końcowe, jednakże bezpośrednio wyciągnięte wnioski odnosiły się do jedynie zbieżnych punktów końcowych w zbliżonych okresach obserwacji.

Rozważając terapię skojarzoną seleksypag + antagonistę receptorów endoteliny + inhibitor fosfodiesterazy typu 5, należy podkreślić, że jej skuteczność kliniczna została potwierdzona w randomizowanym badaniu klinicznym *GRIPHON*, podczas gdy obecnie stosowane w warunkach polskich technologie alternatywne nie posiadają równie wiarygodnych dowodów naukowych odnoszących się do efektywności klinicznej. Próba kliniczna *GRIPHON* jest największym badaniem klinicznym przeprowadzonym w populacji z PAH i obejmowała 1156 pacjentów poddanych obserwacji w okresie nawet do 4,5 roku.



## 16. ZAŁĄCZNIKI

### 16.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla ocenianej interwencji i komparatorów

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"selexipag" [Supplementary Concept]	76
2.	selexipag	128
3.	uptravi	128
4.	ns304	0
5.	"ns-304"	13
6.	"ns 304"	13
7.	"act 293987"	7
8.	"act-293987"	7
9.	act293987	128
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	132
11.	"Hypertension, Pulmonary"[Mesh]	34948
12.	"pulmonary hypertension"	48319
13.	"pulmonary arterial hypertension"	11282
14.	"pulmonary arterial hypertensions"	14
15.	"pulmonary hypertensions"	16
16.	"hypertensive pulmonary vascular disease"	73
17.	"lung arterial hypertension"	24635
18.	"lung artery hypertension"	7966
19.	"lung hypertension"	32
20.	"pulmonary artery hypertension"	1309
21.	"pulmonary fixed hypertension"	404
22.	"pulmonary hypertensive disease"	31
23.	"pulmonary hypertensive diseases"	24
24.	"pulmonary hypertensive disorder"	68932
25.	"pulmonary hypertensive disorders"	44
26.	#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	69332
27.	<b>#10 AND #26</b>	<b>107</b>
28.	"treprostinil" [Supplementary Concept]	319
29.	treprostinil	536
30.	15au81	10
31.	bw15au	0
32.	"lrx 15"	1
33.	lrx15	0
34.	"oral treprostinil"	46
35.	orenitram	536
36.	remodulin	539
37.	"treprostinil diethanolamine"	4
38.	"treprostinil diolamine"	17
39.	"treprostinil sodium"	41

40.	"trepostinil sodium"	1
41.	tyvaso	8
42.	"u 62840"	9
43.	u62840	1
44.	uniprost	3
45.	"ut 15"	109
46.	"ut-15"	109
47.	"ut 15c"	9
48.	ut15	2
49.	ut15c	0
50.	#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	653
<b>51.</b>	<b>#26 AND #50</b>	<b>461</b>
52.	"Iloprost"[Mesh]	2006
53.	iloprost	2824
54.	ventavis	2825
55.	endoprost	2
56.	ilomedin	30
57.	ciloprost	2826
58.	"zk 36374"	41
59.	zk36374	2824
60.	"zk-36374"	41
61.	"iloprostphenacyl ester"	0
62.	"iloprost-pe"	1
63.	"122405-30-5"	1
64.	"cotherix brand of iloprost"	0
65.	ilomedine	12
66.	"sh 401"	56
67.	sh401	3
68.	"shl 401 a"	1
69.	"shl 401a"	0
70.	shl401a	0
71.	"zk 36375"	1
72.	zk36375	0
73.	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72	2908
<b>74.</b>	<b>26# AND #73</b>	<b>645</b>
75.	"Epoprostenol"[Mesh]	12543
76.	epoprostenol	13139
77.	"epoprostenol sodium"	34
78.	"epoprostenol sodium salt, (5Z,9alpha,11alpha,13E,15S)-isomer"	13139
79.	epoprostanol	13139
80.	PGI2	15365
81.	PGX	439
82.	flolan	13142
83.	prostacyclin	19203
84.	"prostacyclin sodium"	10

85.	"prostaglandin i(2)"	212
86.	"prostaglandin i 2"	212
87.	"prostaglandin x"	7
88.	cycloprostin	15
89.	"u 53217"	0
90.	"u 53217a"	0
91.	u53217	0
92.	u53217a	0
93.	veletri	13139
94.	vasocyclin	2
95.	#75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94	21155
96.	#26 AND #95	2544

Data wyszukiwania: 15.11.2019 r.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* dla ocenianej interwencji i komparatorów

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Selexipag] explode all trees	0
2.	selexipag:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	89
3.	uptravi:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	3
4.	ns304:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
5.	"ns-304":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	5
6.	"ns 304":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	5
7.	"act 293987":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	11
8.	"act-293987":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	11
9.	act293987:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	92
11.	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	1028
12.	"pulmonary arterial hypertension":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	1376
13.	"pulmonary hypertension":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	3029
14.	"pulmonary arterial hypertensions":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
15.	"pulmonary hypertensions":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	6
16.	"hypertensive pulmonary vascular disease":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	1
17.	"lung arterial hypertension":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
18.	"lung artery hypertension":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
19.	"lung hypertension":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	4
20.	"pulmonary artery hypertension":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	82
21.	"pulmonary fixed hypertension":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
22.	"pulmonary hypertensive disease":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	1
23.	"pulmonary hypertensive diseases":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
24.	"pulmonary hypertensive disorder":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
25.	"pulmonary hypertensive disorders":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	1
26.	#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	3603
27.	#10 AND #26	72
28.	MeSH descriptor: [treprostinil] explode all trees	0

29.	treprostinil:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	182
30.	15au81:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
31.	"bw 15au":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
32.	bw15au:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
33.	"lrx 15":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
34.	lrx15:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
35.	"oral treprostinil":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	45
36.	remodulin:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	14
37.	"treprostinil diethanolamine":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	21
38.	"treprostinil diolamine":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	9
39.	"treprostinil sodium":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	15
40.	"trepostinil sodium":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	1
41.	uniprost:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	7
42.	tyvaso:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	4
43.	"u 62840":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
44.	u62840:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
45.	"ut 15":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	4
46.	"ut-15":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	4
47.	"ut 15c":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	22
48.	ut15:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
49.	ut15c:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
50.	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 #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	189
51.	<b>#26 AND #50</b>	<b>145</b>
52.	MeSH descriptor: [Iloprost] explode all trees	201
53.	iloprost:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	497
54.	ventavis:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	22
55.	endoprost:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	7
56.	ilomedin:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	18
57.	ciloprost:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	1
58.	"zk 36374":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	6
59.	"zk-36374":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	6
60.	zk36374:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
61.	"iloprostphenacyl ester":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
62.	"iloprost-pe":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
63.	"cotherix brand of iloprost":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
64.	ilomedine:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	1
65.	"sh 401":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
66.	sh401:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
67.	"shl 401 a":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
68.	"shl 401a":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
69.	shl401a:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
70.	"zk 36375":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
71.	"zk36375":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
72.	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71	505
73.	<b>#26 AND #72</b>	<b>149</b>

74.	MeSH descriptor: [Epoprostenol] explode all trees	509
75.	epoprostenol:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	606
76.	"epoprostenol sodium":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	13
77.	PGI2:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	322
78.	PGX:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	110
79.	flolan:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	30
80.	prostacyclin:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	1238
81.	"prostacyclin sodium":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	5
82.	"prostaglandin i(2)":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	13
83.	"prostaglandin i 2":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	13
84.	"prostaglandin x":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
85.	cycloprostin:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	1
86.	"u 53217":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
87.	"u 53217a":ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
88.	u53217:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
89.	u53217a:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
90.	veletri:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	7
91.	vasocyclin:ti,ab,kw(Word variations have been searched)	0
92.	#74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91	1627
93.	#26 AND #92	329

Data wyszukiwania: 15.11.2019 r.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla ocenianej interwencji i komparatorów

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'selexipag'/exp	468
2.	'selexipag'	481
3.	uptravi	35
4.	ns304	0
5.	'ns-304'	29
6.	'ns 304'	29
7.	'act 293987'	21
8.	'act-293987'	21
9.	act293987	0
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	487
11.	'pulmonary hypertension'/exp	92945
12.	'pulmonary hypertension'	92999
13.	'pulmonary arterial hypertension'	20791
14.	'pulmonary arterial hypertensions'	3
15.	'pulmonary hypertensions'	36
16.	'hypertensive pulmonary vascular disease'	84
17.	'lung arterial hypertension'	1
18.	'lung artery hypertension'	0
19.	'lung hypertension'	48
20.	'pulmonary artery hypertension'	2202
21.	'pulmonary fixed hypertension'	0

22.	'pulmonary hypertensive disease'	36
23.	'pulmonary hypertensive diseases'	24
24.	'pulmonary hypertensive disorder'	0
25.	'pulmonary hypertensive disorders'	50
26.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	101316
27.	<b>#10 AND #26</b>	<b>440</b>
28.	'treprostinil'/exp	2490
29.	treprostinil	2545
30.	15au81	8
31.	'bw 15au'	1
32.	bw15au	0
33.	'lrx 15'	1
34.	lrx15	0
35.	'oral treprostinil'	94
36.	orenitram	28
37.	remodulin	296
38.	'treprostinildiethanolamine'	0
39.	'treprostinil diolamine'	26
40.	'treprostinil sodium'	55
41.	'trepostinil sodium'	3
42.	tyvaso	84
43.	'u 62840'	5
44.	u62840	1
45.	uniprost	1117
46.	'ut 15'	205
47.	'ut-15'	205
48.	'ut 15c'	24
49.	ut15	11
50.	ut15c	2
51.	#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	2730
52.	<b>#26 AND #51</b>	<b>2259</b>
53.	'iloprost'/exp	7099
54.	'iloprost'	7355
55.	'ventavis'	312
56.	'endoprost'	19
57.	'ilomedin'	297
58.	'ciloprost'	11
59.	'zk 36374'	199
60.	'zk36374'	18
61.	'zk-36374'	199
62.	'iloprostphenacyl ester'	0
63.	'iloprost-pe'	1
64.	'cotherix brand of iloprost'	0
65.	'ilomedine'	76
66.	'sh 401'	1

67.	'sh401'	3
68.	'shl 401 a'	2
69.	'shl 401a'	0
70.	'shl401a'	0
71.	'zk 36375'	5
72.	'zk36375'	0
73.	#53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72	7372
74.	#26 AND #73	2990
75.	'epoprostenol'/exp	25341
76.	'epoprostenol'	1862
77.	'epoprostenol sodium'	58
78.	'epoprostenol sodium salt, (5Z,9alpha,11alpha,13E,15S)-isomer'	0
79.	'epoprostanol'	10
80.	'PGI2'	1726
81.	PGX	858
82.	flolan	680
83.	prostacyclin	32245
84.	"prostacyclin sodium"	21
85.	"prostaglandin i(2)"	1452
86.	"prostaglandin i 2"	1452
87.	"prostaglandin x"	8
88.	cycloprostin	22
89.	"u 53217"	0
90.	"u 53217a"	3
91.	u53217	0
92.	u53217a	0
93.	veletri	121
94.	vasocyclin	2
95.	#75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94	33758
96.	#26 AND #95	6879

Data wyszukiwania: 15.11.2019 r.

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Selexipag OR Upravi	22

Data wyszukiwania: 14.11.2019 r.

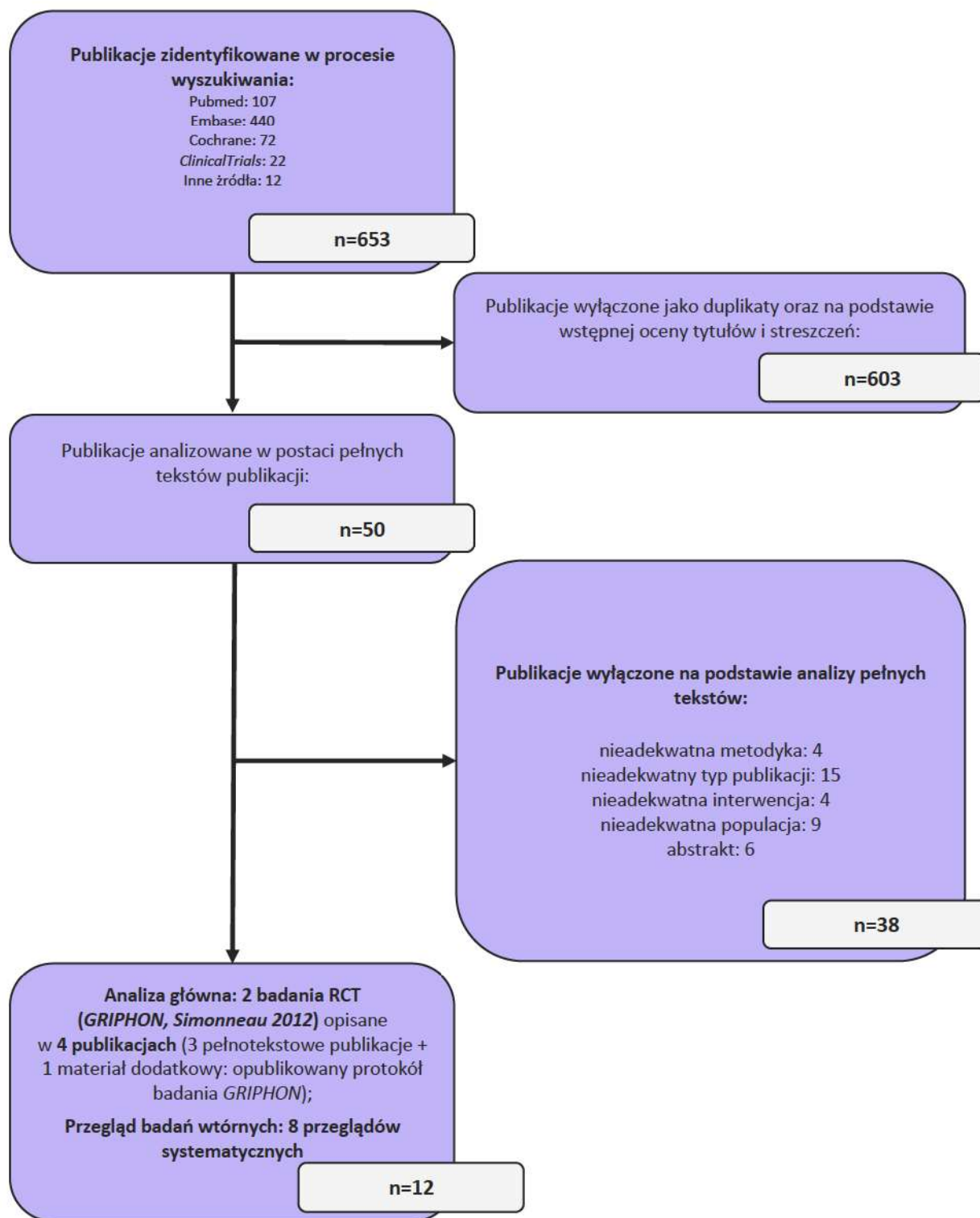
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Selexipag OR Upravi	13

Data wyszukiwania: 14.11.2019 r.

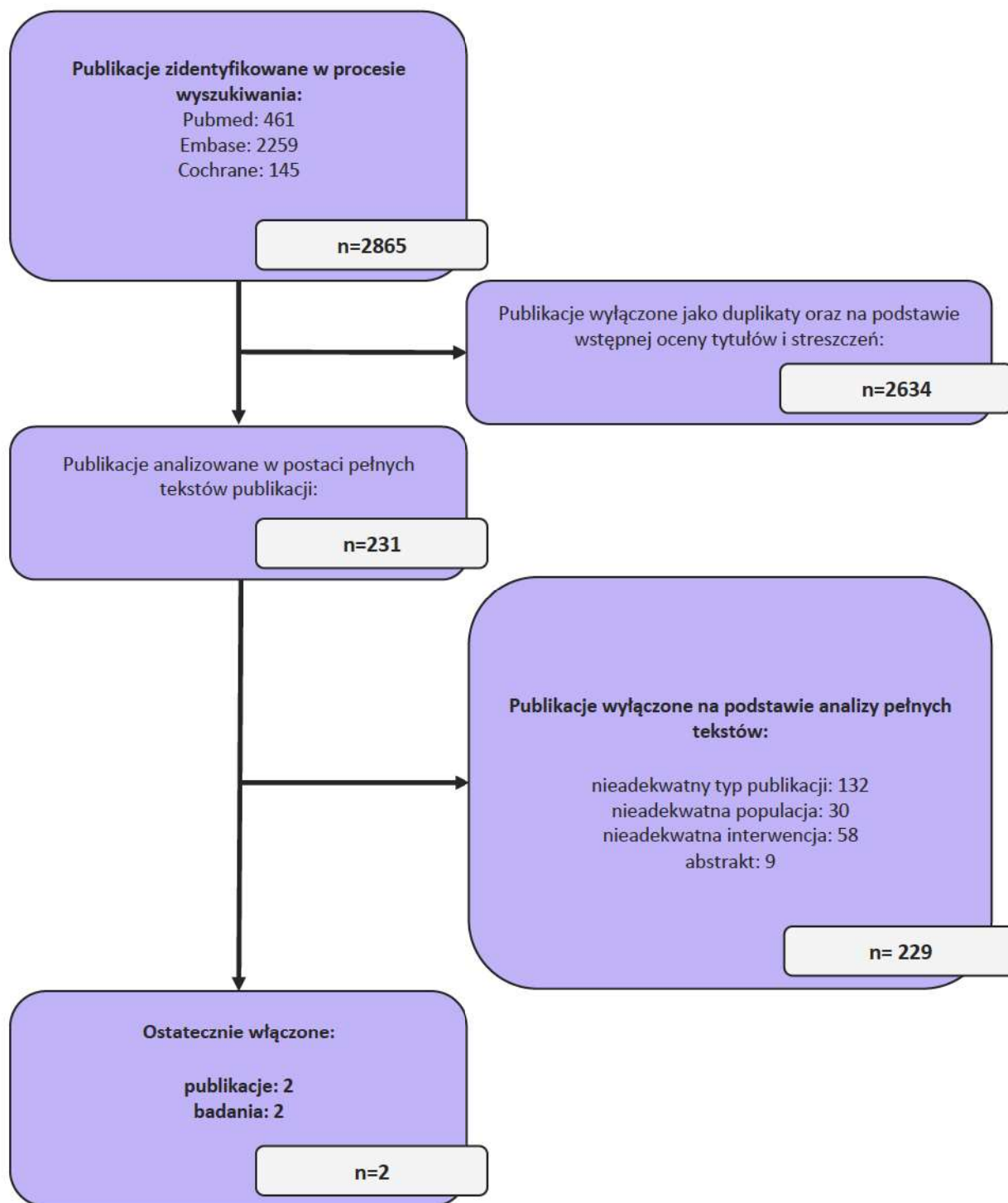
## 16.2. Diagramy wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji (SEL+PDE-5i+ERA)

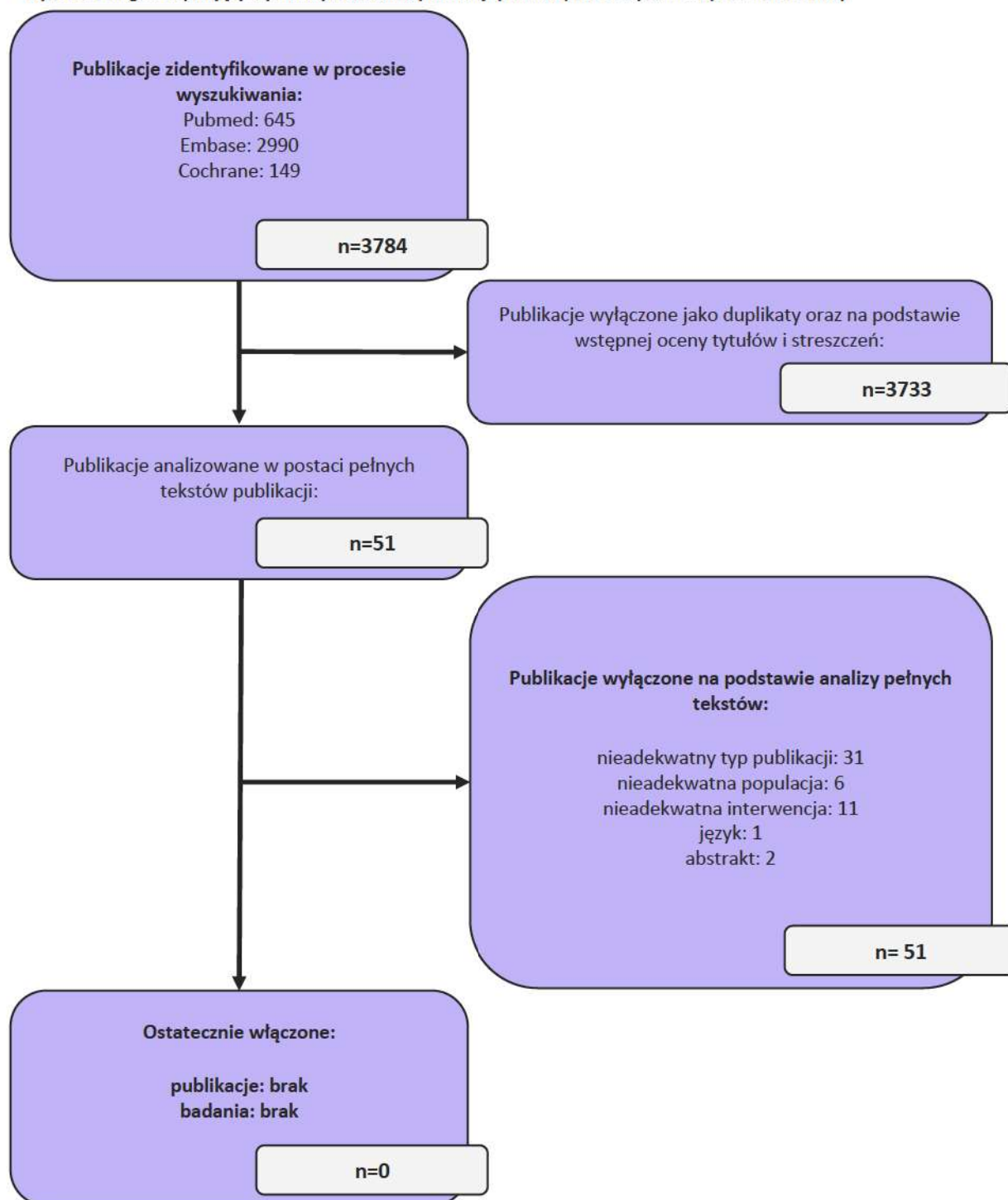




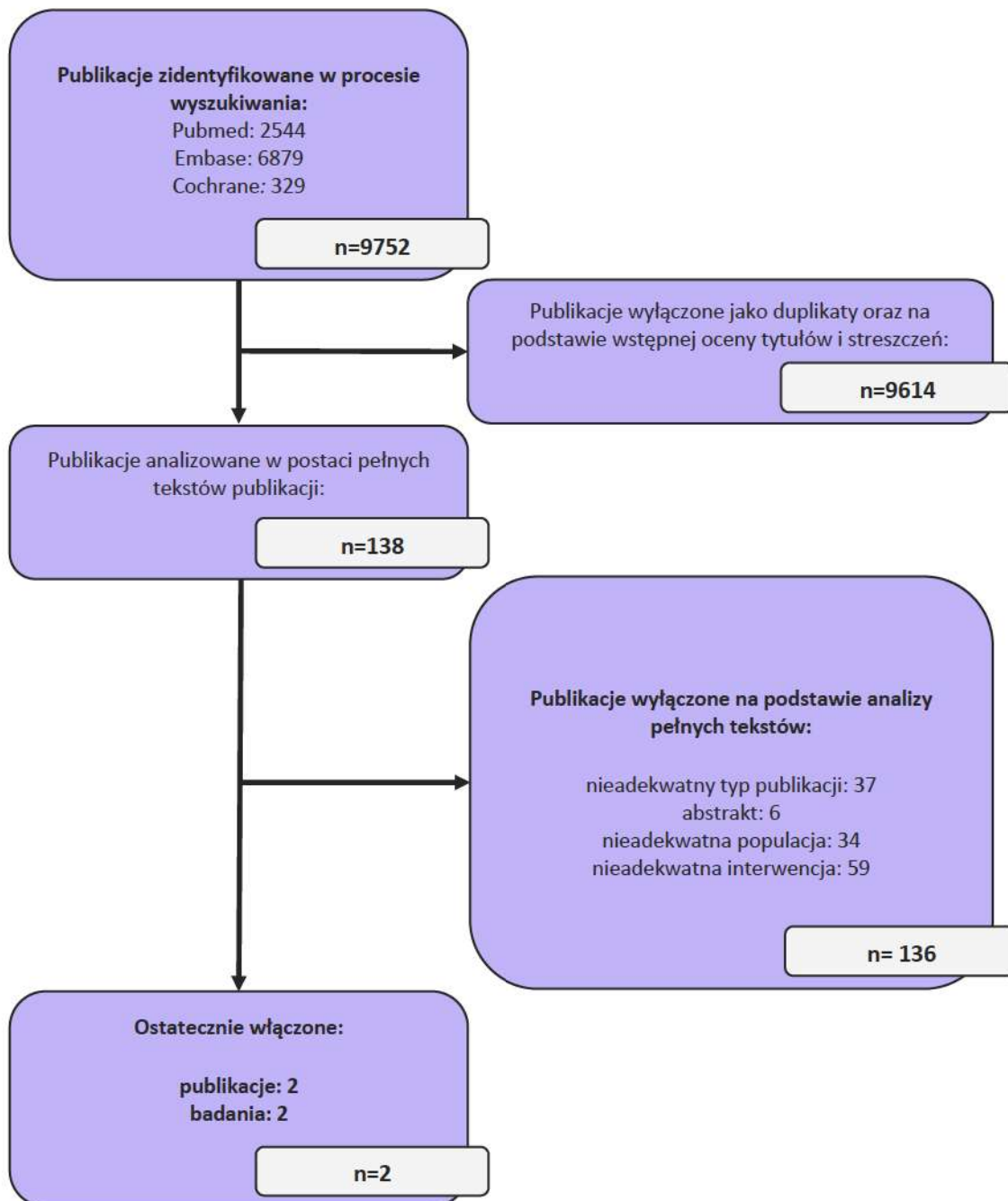
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla komparatora (TRE+PDE-5i+ERA)



Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla komparatora (ILO+PDE-5i+ERA)



Wykres 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla komparatora (EPO+PDE-5i+ERA)



## 16.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu po stronie seleksypagu

### 16.3.1. Simonneau 2012

Tabela 36. Charakterystyka badania II fazy *Simonneau 2012*

Badanie	<i>Simonneau 2012</i>
Ocena wg zaleceń <i>Cochrane Collaboration</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	7 ośrodków w 7 krajach Europejskich (wieloośrodkowe, w tym jeden ośrodek w Polsce)
Metodyka	<b>Typ badania</b> Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT (podtyp IIA wg. klasyfikacji AOTMIIT)
	<b>Opis randomizacji</b> Randomizacja 3:1 do dwóch grup: seleksypag (SEL, N=33) i placebo (PL, N=10) - komputerowo wygenerowany kod przez <i>Penn Pharmaceutical Services Ltd, UK</i>
	<b>Zaślepienie</b> Tak, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) względem pacjentów, lekarzy i oceniających wyniki.
	<b>Hipoteza badawcza</b> Oszacowana wielkość próby wynosiła <b>44 pacjentów</b> i była oparta na założeniu różnicy wynoszącej 300 dyn*s*cm <sup>-5</sup> średniej zmiany PVR w 17 tygodniu względem wartości wyjściowej pomiędzy ocenianymi grupami, odchylenia standardowego wynoszącego 300 dyn*s*cm <sup>-5</sup> oraz stosunku randomizowanych grup SEL:PL wynoszącego 3:1. Tak oszacowana próba pozwoli z 80% mocą statystyczną wykryć różnicę pomiędzy grupą leczoną seleksypagiem a grupą PL, przy założeniu dwustronnego niesparowanego testu-t na poziomie istotności równym 5%.  Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> .
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Naczyniowy opór płucny (PVR) - średnia zmiana PVR w 17 tyg względem wartości wyjściowej</li> </ul> <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pogorszenie PAH (zgon, transplantacja, hospitalizacja wskutek pogorszenia PAH lub pogorszenie objawów PAH np. ≥10% pogorszenie wyniku 6-MWT lub potrzeba zastosowania dodatkowej terapii specyficznej PAH);</li> <li>ocena duszności w skali Borga;</li> <li>stan sprawności wg WHO (FC-WHO);</li> <li>6-minutowy test chodu (6MWT);</li> <li>stężenie NT-proBNP;</li> <li>parametry hemodynamiczne</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane (AEs);</li> <li>zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (TEAEs);</li> <li>ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>utrata pacjentów z leczenia;</li> <li>parametry laboratoryjne i życiowe</li> </ul>
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa. Dodatkowo przeprowadzono analizę dla pierwszorzędowego punktu końcowego dla populacji PP ( <i>per protocol</i> ), a więc wszystkich pacjentów leczonych, którzy nie naruszyli protokołu badania w sposób, który mógł wpłynąć na ocenę efektu badanego leku.
Utrata pacjentów z badania	Z 33 pts losowo przypisanych do grupy SEL, 31 pts ukończyło badanie – 1 pt przerwał badanie z powodu hospitalizacji wskutek pogorszenia PAH oraz 1 pt przerwał badanie wskutek wystąpienia AEs: bólu głowy, astenii, bólu mięśni, bólu w górnej części brzucha, biegunki.

	W grupie PL z 10 pts , 9 pts ukończyło badanie – tylko 1 pt przerwał badanie z powodu hospitalizacji wskutek pogorszenia PAH.	
Źródła finansowania	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	
Publikacje do badania/inne źródła	Simonneau 2012 [16]	
Identyfikatory badania	NCT00993408& NS-304/-02	
Kryteria włączenia		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci (w wieku <math>\geq 18</math> lat) z objawowym PAH o etiologii: idiopatyczne lub dziedziczne PAH lub PAH związane ze stosowaniem leków czy ekspozycją na toksyny (DT-PAH) lub związane z chorobą tkanki łącznej (CTD-PAH) lub związane z wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym po naprawie w czasie <math>\geq 5</math> lat wcześniej (CHD-PAH);</li> <li>Naczyniowy opór płucny (PVR) wynoszący <math>&gt;400 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}</math>;</li> <li>Dystans pokonany w dwóch testach 6MWT od 150 do 500 m włącznie i z <math>\pm 15\%</math> błędem;</li> <li>Obowiązkowe wcześniejsze leczenie ERA, PDE-5i lub ERA+PDE-5i w stałych dawkach przez ostatnie 12 tygodni przed skryningiem;</li> <li>Pisemna zgodna na udział w badaniu.</li> </ul>	
Kryteria wykluczenia		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z klinicznie niestabilną niewydolnością serca prawego w okresie ostatnich 3 miesięcy (IV FC-WHO);</li> <li>Pacjenci z PAH leczeni wcześniej lub z zaplanowanym leczeniem długofalowym epoprostenolem w okresie 3 miesięcy od skryningu;</li> <li>Pacjenci z wykazaną w scyntygrafii wentylacyjnej lub angiografii płucnej choroba zakrzepowo-zatorową;</li> <li>Pacjenci z udowodnioną lewostronną chorobą serca;</li> <li>Pacjenci stosujący badaną interwencję w okresie 30 dni od skryningu.</li> </ul>	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	SEL	PL
Liczebność populacji	33	10
Kobiety, n (%)	27 (81,8)	8 (80,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	54,8 (16,8)	53,8 (16,3)
Waga, średnia (SD) [kg]	68,7 (12,4)	70,6 (13,9)
Rasa, n (%)	Kaukaska	29 (88,0)
	Inna	4 (12,0)
Czas od diagnozy PAH, [lata]	średnia (SD)	4,0 (3,1)
	Idiopatyczne	24 (72,7)
Etiologia PAH, n (%)	Dziedziczne	1 (3,0)
	CTD-PAH	4 (12,1)
	Związane z wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym po naprawie	2 (6,1)
	DT-PAH	2 (6,1)
		7 (70,0)
Dystans przebyty w 6MWT, średnia (SD) [metry]	396,2 (71,4)	350,3 (123,5)

Klasa funkcjonalności wg.WHO, n (%)	II	15 (45,5)	2 (20,0)
	III	18 (54,5)	8 (80,0)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	ERA	12 (36,4)	4 (40,0)
	SIL	9 (27,2)	3 (30,0)
	ERA+SIL	12 (36,4)	3 (30,0)
Naczyniowy opór płucny (PVR), średnia (SD) [dyna*s/cm <sup>5</sup> ]		928,6 (436,6)	867,2 (379,3)
Punkty w skali duszności Borga, średnia (SD)		3,3 (2,1)*	4,1 (2,6)
NT-proBNP, średnia (SD) [pg/ml]^		1601,4 (2443,0)**	2400,9 (1269,8)***
<b>Charakterystyka interwencji</b>			
Dawkowanie	Seleksypag w dawce początkowej (1 dzień) 200 µg dwa razy/d z titracją w górę o 200 µg dwa razy/d, w dniach 3 (do 400 µg dwa razy/d), 7 (do 600 µg dwa razy/d) i 21 (do 800 µg dwa razy/d)^. W przypadku wystąpienia AEs charakterystycznych dla prostacyklin po 35 dniu dawka mogła być czasowo zmniejszona^.. Maksymalna tolerowana dawka wynosiła 800 µg 2x/d.		Placebo podawane w tym samym schemacie jak SEL
	Pacjenci musieli otrzymywać docelową dawkę SEL lub PL przez co najmniej 4 tygodnie do czasu oceny w 17 tyg.#		
	PDE-5i i ERA doustnie		
Sposób podawania leku	Doustnie w postaci tabletek		Doustnie
Okres leczenia	Średnia (SD)= 143,3 (28,6) dni		Średnia (SD)= 135,1 (27,4) dni
	Mediana trwania okresu leczenia: 149 dni [17 – 176 dni]		Mediana trwania okresu leczenia: 146 dni [61 – 152 dni]
Okres obserwacji	17 tygodni		
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych##</b>			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Naczyniowy opór płucny (PVR)	Pierwszorzędowy punkt końcowy - średnia zmiana PVR względem wartości wyjściowych w jednostkach [dyna*s/cm <sup>5</sup> ] oraz TE – efekt leczenia obliczony jako zmiana geometrycznej średniej wyrażona jako odsetek wartości wyjściowej w 17 tygodniu dla populacji PP, dodatkowe dane przedstawione dla całej populacji ITT	Średnia zmiana (SD); TE (efekt leczenia) w % (95% CI)	
Złożony punkt końcowy: pogorszenie związane z PAH	Pogorszenie związane z PAH było zdefiniowane jako zgon, transplantacja, hospitalizacja wskutek pogorszenia PAH lub pogorszenie objawów PAH, np. ≥10% pogorszenie wyniku 6MWT lub potrzeba zastosowania dodatkowej terapii specyficznej PAH.	n (%); OR (95% CI); p	
Ocena duszności w skali Borga	Liczba punktów w skali duszności Borga przedstawiona jako średni efekt leczenia między grupami wyrażony w jednostkach z 95% CI	TE (95% CI)	
Klasa funkcjonalności wg WHO (FC-NYHA/WHO)	Czynnościowa klasa wg WHO od I do IV. Wzrost klasy (od I do IV) jest odwrotnie proporcjonalny do stanu sprawności chorego. Ocena jako liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa/pogorszenie FC-WHO w 17 tygodniu względem baseline	Liczba pacjentów n (%); OR (95% CI); p-wartość	

<b>6-minutowy test chodu (6MWT)</b>	6MWT polega na zmierzeniu dystansu, który chory jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut. Im dłuższy dystans pokonany przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie. Ocena w postaci zmian dystansu w 17 tygodniu względem wartości wyjściowych i jako efekt leczenia – Różnica zmian pomiędzy grupami w metrach	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD); TE (95% CI)
<b>Inne parametry hemodynamiczne</b>	<b>Ciśnienie w prawym przedsionku, RAP [mm Hg]</b>	Inne parametry hemodynamiczne zmierzone na wyjściu i w 17 tyg przedstawione jako średnia zmiana w 17 tyg. względem wartości wyjściowych; ITT
	<b>Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mPAP [mm Hg]</b>	
	<b>Ciśnienie zaklinowania we włosniczkach płucnych [mm Hg]</b>	
	<b>Wskaźnik sercowy, CaI [litr/min/m<sup>2</sup>]</b>	
	<b>Ogólnoustrojowy opór naczyniowy, SVR [dyna*s*cm<sup>-5</sup>]</b>	
<b>Wysycenie tlenem krwi żyłnej, SvO2 [%]</b>		
<b>Stężenie NT-proBNP</b>	Poziom N-końcowego mózgowego białka natriuretycznego w plazmie w pg/ml jako średni efekt leczenia	TE (95% CI)
<b>TEAEs; ciężkie AEs; przerwanie badania; zgony</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u >10% pacjentów w grupie SEL /przerwanie badania/ciężkie AEs/ zgony	n( %), OR (95% CI); p
<b>Parametry życiowe</b>	Oceniano Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi oraz tętno a dane przedstawiano jako średnie zmiany względem wartości wyjściowych	Średnia zmiana (SD); MD (95% CI); p

\*N=32; \*\*N=27; \*\*\*N=8;

^ górna wartość N-końcowego odcinka mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP) referencyjna N-wyniosła 100 pg/ml i 172 pg/ml dla mężczyzn w wieku 45-59 lat i ≥60 lat, odpowiednio oraz 164 pg/ml i 225 pg/ml dla kobiet w wieku 45-59 lat i ≥60 lat, odpowiednio;

^^do 35 dnia możliwa była wolniejsza titracja dawki w górę aż do maksymalnej tolerowanej dawki;

^^redukcja dawki była możliwa po 35 dniu w celu złagodzenia AEs związanych z leczeniem;

#W grupie leczonych SEL: 14 pts (42,4%) miało docelową dawkę 800 µg dwa razy/d, 7 pts (21,2%) – dawkę 600 µg dwa razy/d, 6 pts (18,2%) – dawkę 400 µg dwa razy/d oraz 4 pts (12,1%) – dawkę 200 µg dwa razy/d; u 2 pts nie możliwe było określenie maksymalnej tolerowanej dawki z powodu przerwania przez tych pacjentów leczenia; w grupie PL: 9 pts (90%) miało docelową dawkę 800 µg dwa razy/d.

##Brakujące dane uzupełniano danymi z najbliższego okresu obserwacji do 17 tygodnia, u pacjentów którzy zmarli lub u których wystąpiło pogorszenie leczenia brakujące dane uzupełniono najgorszymi obserwowanymi w grupie wartościami; efekt leczenia między grupami obliczono przy zastosowaniu testu sumy rang Wilcozona z asymptotycznym przybliżeniem do rozkładu t; &W publikacji *Simonneau 2012* autorzy jako identyfikator badania podają numer NCT00993408, natomiast na stronie *ClinicalTrials.gov* pod linkiem z identyfikatorem badania NCT00993408 opisane jest inne badanie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00993408>

### 16.3.2. GRIPHON

Tabela 37. Charakterystyka badania III fazy GRIPHON (Stibon 2015, Coghlan 2018)

Badanie		GRIPHON
<b>Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration</b>		Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
<b>Liczba ośrodków</b>		181 ośrodków w 39 krajach (wieloośrodkowe, w tym 3 ośrodki w Polsce)
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT (podtyp IIA wg. klasyfikacji AOTMiT)
	<b>Opis randomizacji</b>	Randomizacja 1:1 ze stratyfikacją względem ośrodka do dwóch grup: seleksypag (SEL) i placebo (PL). W badaniu przeprowadzono randomizację centralną. W procedurze randomizacji wykorzystano system odpowiedzi głosowych IVRS ( <i>Interactive Voice Response System</i> ) lub system internetowy IWRS ( <i>Interactive Web Response System</i> ), zapewniający utajenie randomizacji. Każdemu pacjentowi został przypisany unikatowy numer randomizacji##.

<p><b>Zaslepienie</b></p>	<p>Tak, podwójnie zaslepienie (<i>double-blind</i>). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed badaczem oraz personelem badawczym, pacjentami uczestniczącymi w badaniu, osobami monitorującymi, sponsorami. Badany lek oraz odpowiadające mu placebo były nie do odróżnienia, wszyscy pacjenci otrzymywali leki w identycznie zapakowany sposób. Niezależny Komitet Monitorujący Dane (ang. <i>Data Monitoring Committee</i>, DMC) w regularnych odstępach czasu będzie przeglądać niezablokowane dane dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji, w celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów##.</p>
<p><b>Hipoteza badawcza</b></p>	<p>Początkowo oszacowano, że 202 zdarzeń dotyczących pierwszorzędowego punktu końcowego jest niezbędne w celu zapewnienia 90% mocy statystycznej do wykrycia względnego hazardu dla tego punktu końcowego w grupie seleksypagu względem PL na poziomie 0,57 w oszacowanym czasie trwania badania równym 3,5 lat, przy założeniu względnego hazardu równego 0,22/rok w grupie PL w teście jednostronnym z błędem typu I na poziomie 0,005. Obliczono, że 670 pacjentów w czasie 2 lat trwania badania należy włączyć przy założeniu rocznego wskaźnika utraty pacjentów na poziomie 5%.</p> <p>Po 20 miesiącach od rozpoczęcia badania, komitet oceniający dane wyjściowe 154 pacjentów wskazał, iż więcej pacjentów niż oczekiwano otrzymywało terapię PAH przed rozpoczęciem badania. W związku z powyższym, <b>hipotetyczny hazard względny</b> został zmieniony z 0,57 na <b>0,65</b> w celu odzwierciedlenia niższego przewidywanego efektu leczenia. Celem zachowania wskaźników błędów typu I i II i czasu trwania badania, <b>wymagana liczba zdarzeń dla pierwszorzędowego punktu końcowego została zwiększona do 331 (wtedy badanie było zakończone – EOS), a wymagana liczba uczestników badania do 1150 pacjentów.</b></p> <p>Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i>.</p>
<p><b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b></p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Złożony punkt końcowy:</b> zachorowanie lub zgon (ang. <i>morbidity/mortality</i>, M/M), gdzie zachorowanie czyli powikłanie związane z PAH było definiowane jako progresja choroby lub hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH lub rozpoczęcie terapii pozajelitowej prostanoidami lub długotrwałej terapii tlenowej, lub potrzeba przeszczepienia płuc lub przedślonkowej septostomii balonowej w ocenie lekarza; czas do wystąpienia zdarzenia M/M</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon z powodu PAH lub hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH; czas do wystąpienia zdarzenia;</li> <li>• zgon z dowolnej przyczyny; czas do wystąpienia zdarzenia;</li> <li>• brak pogorszenia stanu sprawności wg WHO względem <i>baseline</i> (FC-WHO);</li> <li>• 6-minutowy test chodu (6MWT);</li> <li>• zmiana poziomu NT-proBNP względem <i>baseline</i>;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane (AEs);</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (TEAEs);</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>• utrata pacjentów z badania/leczenia;</li> <li>• nieprawidłowe wyniki parametrów laboratoryjnych i życiowych</li> </ul>
<p><b>Analiza ITT</b></p>	<p>Zachowana w ocenie skuteczności za wyjątkiem oceny FC-WHO, 6MWT i zmiany poziomu NT-proBNP.</p> <p>W ocenie bezpieczeństwa analizę przeprowadzono dla <i>safety population</i>, czyli pacjentów, którzy faktycznie otrzymali leczeniem w ramach grupy do której zostali przydzieleni.</p>
<p><b>Utrata pacjentów z badania</b></p>	<p>Autorzy podają, że 4 pacjentów w grupie PL nie otrzymało leczenia, i dodatkowo jeden otrzymał seleksypag.</p> <p>Ponadto 218 pacjentów przerwało wcześniej leczenie nie doświadczając pierwszorzędowego punktu końcowego: 88 pts w grupie z PL (33 pts z powodu AEs, 32 pts - przerwanie leczenia, 9 pts - kliniczne pogorszenie*, 5 pts - przerwanie badania, 3 pts - utrata z okresu obserwacji i 6 pts- inne przyczyny) i 130 pts w grupie z SEL (72 pts z powodu AEs, 35 pts – przerwanie leczenia, 8 pts – utrata z badania, 6 pts – kliniczne pogorszenie*, 2 pts – utrata z okresu obserwacji, 7 pts – inne przyczyny).</p>



	Z 351 pacjentów, którzy doświadczyli pierwszorzędnego punktu końcowego niezakończonego zgonem, 170 pts wyraziło zgodę na obserwację podczas okresu po leczeniu (111 w grupie z PL i 59 pts w grupie z SEL).
Źródła finansowania	Actelion Pharmaceuticals Ltd.
Publikacje do badania/inne źródła	Stibon 2015, Coghlan 2018
Identyfikatory badania	NCT01106014 Eudra CT Number: 2009-014490-41

#### Kryteria włączenia

- Dorośli pacjenci (w wieku od 18 lat do 75 lat) z idiopatycznym lub dziedzicznym PAH lub PAH związanym ze stosowaniem leków czy ekspozycją na toksyny (DT-PAH) lub związanym z HIV (HIV-PAH) lub związanym z chorobą tkanki łącznej (CTD-PAH) lub związanym z wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym po naprawie (CHD-PAH);
- Diagnoza tętniczego nadciśnienia płucnego potwierdzona przez cewnikowanie prawego serca (RHC) wymagana przed skryningiem;
- Naczyniowy opór płucny wynoszący co najmniej 5 jednostek Wooda ( $400 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ );
- Dystans pokonany w 6MWT od 50 do 450 m;
- Brak wcześniejszego leczenia PAH lub wcześniejsze leczenie ERA, PDE-5i lub ERA+PDE-5i w stałych dawkach przez ostatnie 3 miesiące;
- Pisemna zgodna na udział w badaniu.

#### Kryteria wykluczenia#

- Pacjenci z PAH leczeni wcześniej prostacykliną lub analogami prostacyklin w okresie 1 miesiąca przed wizytą wyjściową lub którzy mają zaplanowane takie leczenie podczas trwania próby;
- Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym w grupach 2-5 (Dana Point, 2008);
- Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką obturacyjną lub restrykcyjną chorobą płuc;
- Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (Child-Pugh B i C);
- Pacjenci z udokumentowanymi zaburzeniami czynności lewej komory;
- Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek;
- Pacjenci z BMI  $<18,5 \text{ kg} / \text{m}^2$ ;
- Pacjenci aktualnie otrzymujący lub otrzymujący w okresie 1 miesiąca przed wizytą wyjściową którykolwiek z eksperymentalnych leków;
- Ostre lub przewlekłe zaburzenie (inne niż duszność), ograniczające możliwość spełniania wymagań badania, w szczególności 6MWT;
- Ostatnio prowadzona lub planowana rehabilitacja sercowo-płucna oparta na treningu fizycznym;
- Psychotyczne, uzależniające lub inne zaburzenia ograniczające zdolność do zapewnienia świadomej zgody lub spełnienia wymagań badania;
- Oczekiwana długość życia mniej niż 12 miesięcy;
- Kobiety karmiące lub które są w ciąży lub planuje zajść w ciążę w trakcie badania;
- Znana nadwrażliwość na którykolwiek ze składników tych preparatów leku.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Stibon 2015)

Cecha populacji/parametr	SEL	PL
Liczba populacji	574	582
Kobiety, n (%)	457 (79,6)	466 (80,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]	48,2 (15,19)	47,9 (15,55)
Pacjenci w wieku, n (%) <65 lat	475 (82,8)	474 (81,4)

	≥65 lat	99 (17,2)	108 (18,6)				
Region geograficzny, n (%)	Azja	115 (20,0)	113 (19,4)				
	Wschodnia Europa	149 (26,0)	155 (26,6)				
	Ameryka Łacińska	54 (9,4)	56 (9,6)				
	Północna Ameryka	95 (16,6)	98 (16,8)				
	Zachodnia Europa i Australia	161 (28,0)	160 (27,5)				
Czas od diagnozy PAH, [lata]	średnia (SD)	2,3 (3,49)	2,5 (3,75)				
	mediana (zakres)	0,9 (0,0; 37,3)	1,1 (0,0; 38,9)				
Etiologia PAH, n (%)	Idiopatyczne	312 (54,5)	337 (57,9)				
	Dziedziczne	13 (2,3)	13 (2,2)				
	CTD-PAH	167 (29,1)	167 (28,7)				
	Związane z wrodzonym przebiegiem systemowo-płucnym po naprawie	60 (10,5)	50 (8,6)				
	HIV-PAH	5 (0,9)	5 (0,9)				
	DT-PAH	17 (3,0)	10 (1,7)				
Klasa funkcjonalności wg. WHO, n (%)	I	4 (0,7)	5 (0,9)				
	II	274 (47,7)	255 (43,8)				
	III	293 (51,0)	314 (54,0)				
	IV	3 (0,5)	8 (1,4)				
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Brak	112 (19,5)	124 (21,3)				
	ERA	94 (16,4)	76 (13,1)				
	PDE-5i	189 (32,9)	185 (31,8)				
	ERA+PDE-5i	179 (31,2)	197 (33,8)				
Dystans przebyty w 6MWT, w metrach średnia (SD)		358,5 (76,31)	348,0 (83,23)				
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Coghlan 2018)							
Cecha populacji/parametr	Łącznie <sup>^^</sup>		II FC-WHO		III FC-WHO		
	SEL	PL	SEL	PL	SEL	PL	
Liczebność populacji	179	197	55	60	122	133	
Kobiety, n (%)	143 (79,9)	156 (79,2)	46 (83,6)	48 (80,0)	96 (78,7)	105 (78,9)	
Region geograficzny, n (%)	Azja	12 (6,7)	17 (8,6)	6 (10,9)	6 (10,0)	6 (4,9)	11 (8,3)
	Europa Wschodnia	8 (4,5)	11 (5,6)	0	2 (3,3)	8 (6,6)	9 (6,8)

	<b>Ameryka Łacińska</b>	10 (5,6)	12 (6,1)	5 (9,1)	10 (16,7)	4 (3,3)	2 (1,5)
	<b>Ameryka Północna</b>	57 (31,8)	50 (25,4)	20 (36,4)	16 (26,7)	37 (30,3)	33 (24,8)
	<b>Europa Zachodnia/Australia</b>	92 (51,4)	107 (54,3)	24 (43,6)	26 (43,3)	67 (54,9)	78 (58,6)
<b>Czas od diagnozy PAH [lata] (SD)</b>		4,0 (4,39)	3,6 (3,33)	4,3 (4,31)	3,6 (3,00)	3,9 (4,47)	3,6 (3,49)
<b>Etiologia PAH, n (%)</b>	<b>Idiopatyczne</b>	106 (59,2)	118 (59,9)	32 (58,2)	40 (66,7)	72 (59,0)	74 (55,6)
	<b>Dziedziczne</b>	9 (5,0)	9 (4,6)	6 (10,9)	2 (3,3)	3 (2,5)	7 (5,3)
	<b>CTD-PAH</b>	40 (22,3)	56 (28,4)	10 (18,2)	11 (18,3)	30 (24,6)	45 (33,8)
	<b>Związane z wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym po naprawie</b>	10 (5,6)	10 (5,1)	4 (7,3)	3 (5,0)	6 (4,9)	7 (5,3)
	<b>HIV-PAH</b>	2 (1,1)	2 (1,0)	1 (1,8)	2 (3,3)	1 (0,8)	0
	<b>DT-PAH</b>	12 (6,7)	2 (1,0)	2 (3,6)	2 (3,3)	10 (8,2)	0
<b>Dystans przebyty w 6MWT, w metrach średnia (SD)</b>		359,7 (80,97)	358,7 (79,73)	398,9 (55,45)	392,9 (61,44)	342,4 (84,94)	348,8 (76,88)
<b>Charakterystyka interwencji</b>							
<b>Dawkowanie</b>	<p>Seleksypag w dawce początkowej 200 µg dwa razy/d z eskalacją dawki co tygodniową o 200 µg dwa razy/d**, podczas pierwszych 12 tygodni.</p> <p>W przypadku wystąpienia AEs charakterystycznych dla prostacyklin trudnych do zniesienia dawka była zmniejszona o 200 µg w obu dziennych dawkach i określana jako najwyższa tolerowana dawka. Maksymalna dozwolona dawka wynosiła 1600 µg 2x/d.</p> <p>Po 12 tyg. pacjenci otrzymywali SEL w stałej dawce (faza podtrzymująca) aż do 26 tyg., po którym dawka mogła być zwiększana podczas wizyt***</p>					<p>Placebo podawane w tym samym schemacie jak SEL</p>	
	PDE-5i i ERA doustnie						
<b>Sposób podawania leku</b>	Doustnie w postaci tabletek				Doustnie		
<b>Okres leczenia</b>	Mediana czasu trwania leczenia: 70,7 tygodni <sup>^</sup>				Mediana czasu trwania leczenia: 63,7 tygodni <sup>^</sup>		
<b>Okres obserwacji</b>	max. 4,5 lata						
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>							
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Definicja</b>					<b>Sposób przedstawienia wyników w analizie</b>	
<b>Złożony punkt końcowy: zachorowanie lub zgon (M/M)</b>	<p>Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do wystąpienia zachorowania lub zgonu (M/M), czyli czas od randomizacji do pierwszego zaobserwowanego zdarzenia M/M w czasie do końca leczenia (EOT) - do 7dni po przyjęciu ostatniej dawki leku, który był określony na podstawie krzywych Kaplana-Meiera.</p> <p>Powikłanie związane z PAH (zachorowanie) było zdefiniowane jako progresja choroby lub hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH lub rozpoczęcie terapii pozajelitowej prostanoidami lub długotrwałej tlenoterapii, lub konieczność przeszczepienia płuc lub balonowej septosomii przedsiolkowej w ocenie lekarza. Konieczność</p>					<p>% pacjentów wolnych od zdarzenia (95% CI); HR (95% CI); wartość p</p>	

	<p>przeszczepienia płuc była definiowana, jako ostry przypadek, czyli zarówno umieszczenie pacjenta na liście oczekujących na przeszczepienie (potwierdzone przez komitet do wystąpienia krytycznych zdarzeń), jak i wykonanie transplantacji.</p> <p>Progresja choroby była zdefiniowana, jako co najmniej 15% obniżenie względem wartości wyjściowej wyniku 6MWT (potwierdzonego w drugim 6-minutowym teście chodu przeprowadzonym innego dnia) z towarzyszącym pogorszeniem klasy czynnościowej wg WHO (u pacjentów w klasie II lub III FC-WHO na wyjściu) lub co najmniej 15% obniżenie względem wartości wyjściowej wyniku 6MWT wraz z potrzebą dodatkowego leczenia PAH (u pacjentów w III lub IV FC-WHO na wyjściu).</p>	
<b>Zgon wskutek PAH lub hospitalizacja z powodu pogorszenia PAH</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zgon wskutek PAH lub hospitalizacja z powodu pogorszenia PAH a także oba te zdarzenia łącznie do końca okresu leczenia <sup>^</sup> , oraz czas do wystąpienia zdarzenia	Liczba pacjentów n (%); HR (95% CI); wartość p
<b>Zgony</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon wskutek PAH oraz zgon z dowolnej przyczyny w czasie trwania badania <sup>^^</sup> , czas do wystąpienia zdarzenia	Liczba pacjentów n (%); HR (95% CI); wartość p
<b>Brak pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO (FC-NYHA/WHO)</b>	<p>Czynnościowa klasa wg WHO od I do IV.</p> <p>Wzrost klasy (od I do IV) jest odwrotnie proporcjonalny do stanu sprawności chorego.</p> <p>Ocena jako liczba i odsetek pacjentów, którzy nie doznali pogorszenia FC-WHO w 26 tygodniu względem baseline (poprawa lub brak zmian FC-WHO). W przypadku brakujących danych dla pacjenta w 26 tyg. wprowadzono dane wystąpienia pogorszenia FC. Pacjenci z IV FC-WHO zostali wykluczeni z analizy, gdyż u nich nie mogło już dojść do pogorszenia FC-WHO.</p>	Liczba pacjentów n (%); OR (99% CI); wartość p
<b>6-minutowy test chodu (6MWT)</b>	<p>6MWT polega na zmierzeniu dystansu, który chory jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut. Im dłuższy dystans pokonany przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Ocena w postaci zmian dystansu w 26 tygodniu względem wartości wyjściowych. W przypadku brakujących danych kierowano się konserwatywnym podejściem stosując najgorszy scenariusz tj.:</p> <p>a) dla pacjentów którzy zmarli przed dniem 271 (brak wizyty w 26 tyg) i pacjentów którzy w 26 tygodniu doznali pogorszenia klinicznego i nie byli w stanie wykonać testu – wprowadzono wartość zero.</p> <p>b) W przypadku nie zastosowania reguły ww. wprowadzono wartość najniższą zaobserwowaną wyniku 6MWT dla 26 tyg., która wynosiła 10 m.</p>	Zmiana mediany względem wartości wyjściowych (SD); różnica zmian median (99% CI); p-wartość
<b>Stężenie białka NT-proBNP</b>	Zmiana mediany stężenia białka NT-proBNP w 26 tygodniu względem wartości wyjściowych w ng/l obliczone przy użyciu Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Indianapolis). Zmniejszenie stężenia białka świadczy o skuteczności leczenia	Zmiana mediany [Q1; Q3] względem wartości wyjściowych, różnica zmian median (95% CI); p-wartość
<b>Bezpieczeństwo</b>	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: co najmniej 1 AEs, ciężkie AEs, przerwanie badania/leczenia, nieprawidłowości w parametrach życiowych i laboratoryjnych	Liczba pacjentów n (%); OR (95% CI); p-wartość; NNT/NNH (95% CI)

\*niepotwierdzone jako pierwszorzędowy punkt końcowy;

#na podstawie danych na stronie rejestru [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov);

\*\*titracja aż do wystąpienia trudnych do zniesienia AEs związanych ze stosowaniem prostacyklin tj. ból głowy, ból szczęki;

\*\*\*redukcja dawki możliwa była w dowolnym czasie;

<sup>^</sup>Koniec okresu leczenia był zdefiniowany jako czas do 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku lub PL; u pacjentów, którzy nie doświadczyli pierwszorzędowego punktu końcowego koniec okresu leczenia był równy końcowi badania;

<sup>^^</sup>Analiza zawierała pacjentów, którzy mogli przyjmować inne leczenie PAH, w tym open-label SEL (open label SEL otrzymało 155 pts z grupy PL i 63 pts z grupy SEL, którzy przerwali leczenie po wystąpieniu pierwszorzędowego punktu końcowego);

<sup>^^^</sup>uwzględnia 6 pacjentów z IV FC-WHO;

##Dane dotyczące opisu randomizacji oraz opisu zaślepienia zaczerpnięto z dostępnego *on-line* protokołu do badania GRIPHON.

## 16.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu po stronie epoprostenolu

Tabela 38. Charakterystyka badań, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Bergot 2014, EPITOME-1)

Badanie	Bergot 2014	EPITOME-1
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali NOS	9/9	-
Ocena wg zaleceń Cochrane Collaboration	-	Zastosowana metodyka badania pozwala na redukcję lub uniknięcie błędu selekcji ( <i>selection bias</i> ) związanego z doбором chorych do porównywalnych grup oraz błędu związanego z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania ( <i>attrition bias</i> ), a także błędu wynikającego z wybiórczego raportowania wyników badania ( <i>reporting bias</i> ). Z powodu braku zaślepienia istnieje wysokie ryzyko błędów: <i>performance bias</i> oraz <i>detection bias</i>
Liczba ośrodków	26 ośrodków we Francji	7 ośrodków (USA)
Typ badania	Prospektywne badanie obserwacyjne (rejestr wieloośrodkowy), z grupą kontrolną, podtyp IIIB	Badanie prospektywne, randomizowane, otwarte ( <i>open-label</i> ), wieloośrodkowe, podtyp IIA
Opis randomizacji	Nie dotyczy	Pacjentów poddano randomizacji za pomocą WebEZ™ (baza internetowa firmy Almac) przypisująca każdemu choremu odpowiedni numer, a następnie przypisująca ich do grup w stosunku 2:1 (Veletri® vs Flolan®)
Zaślepienie	Nie dotyczy	Brak
Hipoteza badawcza	Nie dotyczy	Eksploracyjna analiza danych (brak określonych wcześniej oczekiwań odnośnie natury relacji).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>W badaniu Bergot 2014 oceniano następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie;</li> <li>• zgony;</li> <li>• transplantacje;</li> <li>• ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA;</li> <li>• 6MWT;</li> <li>• parametry hemodynamiczne.</li> </ul> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy nie został zdefiniowany</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy nie został zdefiniowany.</p> <p>W badaniu EPITOME-1 oceniano następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony;</li> <li>• ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA;</li> <li>• 6MWT;</li> <li>• ocena SvO<sub>2</sub>;</li> <li>• stężenie metabolitów leku w osoczu;</li> <li>• ocena tętna;</li> <li>• ocena ogólnoustrojowego SBP;</li> <li>• ocena</li> </ul>

		<p>ogólnoustrojowego DBP;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena masy ciała;</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>W badaniu EPITOME-1 nie zdefiniowano pierwszorzędowego punktu końcowego.</p>
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana w ocenie skuteczności, za wyjątkiem analizy całkowitego przeżycia oraz zgonów i transplantacji.	Niezachowana w ocenie skuteczności, brak danych dla oceny bezpieczeństwa.
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Żadnego pacjenta nie utracono z okresu obserwacji. W badaniu ogółem zmarło 22 pacjentów (28%).	Łącznie utracono 3 chorych (10%) z powodu zgonu: 2 w trakcie 28 dni leczenia, 1 w 30 dniowym okresie obserwacyjnym, wszyscy utraceni chorzy przyjmowali Veletri®.
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Actelion Pharmaceuticals Ltd.</i>	<i>Actelion Pharmaceuticals</i>
<b>Publikacje do badania/inne źródła danych</b>	<i>Bergot 2014 [20]</i>	<i>Chin 2014, NCT01105091</i>
<b>Kryteria włączenia/wyłączenia</b>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci (18 lat lub starsi) z idiopatycznym, dziedzicznym lub związanym ze stosowaniem leków anorektycznych tętnicznym nadciśnieniem płucnym otrzymujący epoprostenol podczas okresu <i>follow-up</i>;</li> <li>Diagnoza tętniczego nadciśnienia płucnego potwierdzona przez cewnikowanie prawego serca (RHC) ze wskazaniem średniego PAP <math>\geq 25</math> mm Hg i PAOP <math>\leq 15</math> mm Hg;</li> <li>Czas od diagnozy na podstawie cewnikowania prawego serca korespondował z włączeniem do rejestru.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci (18-65 lat);</li> <li>Chorzy grupy I PAH wg WHO czyli: IPAH, HPAH, CTD-PAH, DT-PAH;</li> <li>Chorzy w III/IV klasie NYHA;</li> <li>Brak wcześniejszego leczenia analogami prostacyklin podawanymi dożylnie;</li> <li>Chorzy wymagający leczenia prostanoidami podawanymi dożylnie;</li> <li>Dozwolone przyjmowanie: bosentanu, ambrisentanu, sildenafilu lub tadalafilu pod warunkiem, że nie wystąpiły zmiany w stosowanych lekach w ostatnich 90 dniach oraz, że nie nastąpiła zmiana w ich dawkowaniu w ostatnich 30 dniach;</li> <li>Wcześniejsze stosowanie prostacyklin drogą inhalacyjną było dozwolone pod warunkiem zakończenia terapii tydzień przed fazą przesiewową badania;</li> <li>Od kobiet w wieku rozrodczym wymagano stosowania skutecznych metod antykoncepcji. Do badania dopuszczono 7 osób, mimo braku spełnienia przez nich</li> </ul>

		<p>kryteriów włączenia (2 chorych powyżej 65 lat oraz 5 chorych, którzy kontynuowali przyjmowanie prostacyklin drogą inhalacyjną do czasu wizyty przesiewowej).</p>
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, którego obecność była stwierdzona na podstawie echokardiografii w okresie dłuższym niż w ciągu 1 roku przed włączeniem i w przypadku otrzymywania specyficznej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego przed włączeniem do badania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba żylna-okluzyjna płuc;</li> <li>Udar naczyniowy mózgu w okresie ostatnich 6 mies. od wizyty przesiewowej;</li> <li>Przebyty zawał mięśnia sercowego;</li> <li>Przebyta choroba lewej części serca;</li> <li>Frakcja wyrzutowa lewej komory &lt;40%;             <ul style="list-style-type: none"> <li>Kardiomiopatia restrykcyjna/ograniczająca;</li> </ul> </li> <li>Tętno &gt;120 uderzeń/min.;             <ul style="list-style-type: none"> <li>Zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca;</li> </ul> </li> <li>Niestabilna dławica piersiowa;</li> <li>Przewlekłe krwawienia;             <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciąża;</li> <li>Kamienie piersią;</li> <li>Nadwrażliwość na epoprostenol lub substancje pomocnicze;</li> </ul> </li> <li>Przewidywana długość życia &lt;12 mies.(z przyczyn innych niż PAH);</li> <li>Chorzy wymagający przyjęcia leków inotropowych.</li> </ul>

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Badanie	Bergot 2014	EPITOME-1
Cecha populacji/parametr	Populacja wcześniej leczona ogółem	EPO-Veetri®
Liczebność populacji	35	20
Kobiety, n (%)	19* (54,3)	14 (70)
Wiek, średnia (SD; zakres) [lata]	54 (16)	37,5 (18; 70)#
Rasa, n (%)	Biała	bd
	Hiszpanie	bd
	Czarna	bd
Czas od objawów do włączenia, mediana (rozstęp międzykwartylowy Q1-Q3) [miesiące]	10 (5; 34) <sup>^</sup>	bd

Czas od włączenia do rozpoczęcia leczenia epoprostenolem, mediana (rozstęp międzykwartylowy Q1-Q3) [miesiące]		7 (4; 16)	bd
Czas od diagnozy, mediana (zakres) [lata]		bd	1,6 (0,0; 14,8)
Etiologia PAH, n (%)	Idiopatyczne (IPAH)	-	14 (70)
	Dziedziczne (HPAH)	-	1 (5)
	Związane z chorobami tkanki łącznej (PAH-CTD)	-	4 (20)
	Związane z przyjmowanymi lekami lub zatruciem toksynami (PAH-DT)	-	1 (5)
Klasyfikacja NYHA, n (%)	II	4* (12) <sup>^^</sup>	bd
	III	20* (56) <sup>^^</sup>	17 (85)
	IV	11* (32) <sup>^^</sup>	3 (15)
Dystans przebyty w ramach 6MWT, w metrach średnia (SD)		257 (197) <sup>**</sup>	306 (45-456) <sup>#</sup>
Leczenie PAH, n (%)	Brak terapii	-	6 (30)
	Doustna monoterapia	14 (40)	4 (20)
	Doustna terapia skojarzona	19 (54)	10 (50)
	EPO+PDE-5i+ERA	2 (6)	-
Parametry hemodynamiczne płuc, średnia (SD)	Ciśnienie w prawym przedsionku, RAP [mm Hg]	11,1 (4,5) <sup>\$</sup>	bd
	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mPAP [mm Hg]	53,7 (9,5) <sup>&amp;</sup>	bd
	Ciśnienie zaklinowania we włosniczkach płucnych, PcWP [mm Hg]	9,7 (4,3) <sup>&amp;</sup>	bd
	Wskaźnik sercowy, CI [litr/min/m <sup>2</sup> powierzchni ciała]	2,0 (0,6) <sup>&amp;</sup>	bd
	Naczyniowy opór płucny PVR [dyna/sek/cm <sup>-5</sup> ]	1035 (444) <sup>&amp;</sup>	bd
	Częstość akcji serca [uderzenia/min]	bd	bd
	Wysycenie tlenem krwi żyłnej SvO <sub>2</sub> [%]	bd	62 (52; 78) <sup>##\$\$</sup>
<b>Charakterystyka interwencji</b>			



Interwencja	EPO+PDE-5i+ERA (80%)	EPO+PDE-5i+ERA (50%)	
Schemat dawkowania oraz forma podania leku	<p><b>Epoprostenol:</b> infuzja dożylna  <b>PDE-5i:</b> doustnie  <b>ERA:</b> doustnie</p>	<p><b>Epoprostenol (Veletri®):</b> lek podawany chorym za pomocą tunelowego cewnika umieszczonego w żyłę centralnej lub obwodowo za pomocą centralnego cewnika. Początkowa dawka leku wynosiła 2 ng/kg/min., dawkę zwiększano zgodnie z zaleceniami lekarza. Lek podawano w szpitalu przez pierwsze 3 do 9 dni (mediana 4 dni), następnie chory kontynuował leczenie w domu do 28. dnia badania. Mediana (zakres) dawki stosowanego Veletri® w czasie wypisu ze szpitala wynosiła 4,0 ng/kg/min. (2,0-6,6 ng/kg/min.) oraz 9,2 ng/kg/min. (8,0-15,0 ng/kg/min., N=18) w 28. dniu badania (średnia 10,6, SD=2,5 ng/kg/min.).  <b>PDE-5i:</b> doustnie  <b>ERA:</b> doustnie</p>	
Czas trwania badania	<p>Mediana czasu trwania okresu <i>follow-up</i>: 24 miesiące [odstęp międzykwartyłowy Q1-Q3: 12-37 miesięcy]</p> <p>Okres zbierania danych: 2006-lipiec 2010 r.</p>	<p>Czas trwania leczenia: 28 dni, następnie 30 dni obserwacji dla profilu bezpieczeństwa</p>	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Analiza przeżycia	<b>Bergot 2014</b>	Wskaźniki przeżycia dla kolejnych lat (1, 2, 3) na podstawie krzywych Kaplana-Meiera. Pacjenci, którzy przeszli przeszczepienie płuc byli cenzorowani w dniu transplantacji. Dla pacjentów, którzy przeżyli data cut-off (31 lipiec 2011) była datą gdzie następowało cenzorowanie.	Wskaźnik przeżycia (95% CI)
	<b>EPITO ME-1</b>	-	-
Zgony	<b>Bergot 2014</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon w czasie pierwszych 3 miesięcy badania oraz w czasie okresu <i>follow-up</i> .	Liczba pacjentów, n (%)
	<b>EPITO ME-1</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon.	Liczba pacjentów, n (%)
Przeszczenie pienia	<b>Bergot 2014</b>	Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie płuc w czasie pierwszych 3 miesięcy badania oraz w czasie okresu <i>follow-up</i> .	Liczba pacjentów n (%)
	<b>EPITO ME-1</b>	-	-
Stan sprawności wg klasyfikacji i NYHA	<b>Bergot 2014</b>	Wzrost klasy (od I do IV) odwrotnie proporcjonalny do stanu sprawności chorego.	Liczba pacjentów, n (%)
	<b>EPITO ME-1</b>	Wzrost klasy (od I do IV) odwrotnie proporcjonalny do stanu sprawności chorego. Ocena po 28 dniach.	Liczba pacjentów, n (%)

6MWT	<i>Bergot 2014</i>	Ocena po 3 miesiącach.	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)
	<i>EPITO ME-1</i>	6MWT polega na zmierzeniu dystansu, który chory jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut. Im dłuższy dystans pokonany przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie. Ocena po 28 dniach.	Zmiana względem wartości wyjściowej (mediana, zakres)
Parametry hemodynamiczne	<i>Bergot 2014</i>	Parametry hemodynamiczne oceniano po 4 miesiącach.	Średnia zmiana (SD)
	<i>EPITO ME-1</i>	Parametry hemodynamiczne oceniano po 28 dniach.	Zmiana względem wartości wyjściowej (mediana, zakres)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Dla N=31

^^Dla N=33

\*\*Dla N=28

\$Dla N=27

&Dla N=30

#Mediana (zakres)

\$\$Dla N=12

## 16.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu po stronie treprostynilu

Tabela 39. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Jacobs 2009)

Badanie		Jacobs 2009
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena wg skali NOS		8/9
Liczba ośrodków		Jednoośrodkowe
<b>Metodyka</b>	Typ badania	Badanie obserwacyjne ( <i>podtyp IIIB</i> )
	Randomizacja	Brak randomizacji
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe		W badaniu oceniano następujące punkty końcowe (odnoszące się wyłącznie do terapii trójlekowej): 6MWT, ocena profilu bezpieczeństwa.
Analiza ITT		Nie dotyczy
Utrata pacjentów z badania		Nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania.
Źródła finansowania		<i>Actelion, GlaxoSmithKline, Pfizer, Encysive and Therabel to the Department of Pulmonology, VU University Medical Center</i>
Publikacje do badania		<i>Jacobs 2009 [22]</i>
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym;</li> <li>Diagnoza tętniczego nadciśnienia płucnego potwierdzona przez cewnikowanie prawego serca (RHC);</li> <li>Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zdefiniowano.</li> </ul>		

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr		Populacja ogółem
Liczebność		16
Płeć, n (%)*	Mężczyźni	3 (18,8)
	Kobiety	13 (81,2)
Wiek w latach, średnia (SD)		37,0 (2,8)
Dodane prostanoidy, n (%)*	EPO	6 (62,5)
	TRE	10 (37,5)
Cewnikowanie prawego serca, średnia (SD)	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mPAP [mm Hg]	56 (4)
	Ciśnienie w prawym przedsionku, RAP [mm Hg]	7,1 (1,2)
	Wysycenie krwi żyłnej tlenem, SvO <sub>2</sub> [%]	66 (2)
	Wskaźnik sercowy, CI [litr/min/m <sup>2</sup> powierzchni ciała]	2,6 (0,15)
Charakterystyka interwencji		
Interwencja	<p>63 pacjentów z idiopatycznym PAH rozpoczęło terapię doustną (średni czas przyjmowania terapii: 32,8 msc. [SD=18,1]). Na koniec okresu obserwacji 19 pacjentów pozostawało w stabilnym stanie klinicznym na terapii przy zastosowaniu bosentanu, 18 pacjentów pozostawało w stabilnym stanie klinicznym na terapii przy zastosowaniu bosentanu oraz sildenafilu. Natomiast u 16 pacjentów dodane zostały prostanoidy (treprostynil lub epoprostenol). U 10 pacjentów, którzy nie rozpoczęli przyjmowania prostanoidów, nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego lub zgon.</p> <p>W przypadku 16 pacjentów, u których dodano prostanoidy, u 6 pacjentów zostały one dodane do bosentanu, natomiast u 10 pacjentów prostanoidy zostały dodane do bosentanu i sildenafilu. Epoprostenol został dodany u 6 pacjentów, natomiast treprostynil u 10 pacjentów. Średni czas pomiędzy rozpoczęciem terapii doustnej a dodaniem prostanoidów wynosił 20,6 msc. (SD=5,0). Średni czas pomiędzy rozpoczęciem terapii doustnej a dodaniem prostanoidów był istotnie statystycznie krótszy (p=0,06) w przypadku leczenia bosentanem (8,7 msc., SD=1,8), niż w przypadku leczenia bosentanem i sildenafilem (27,8 msc., SD=7,0).</p>	
Dawkowanie	<p><b>Treprostynil:</b> dawka treprostynilu była stopniowo zwiększana do 10 ng/kg/min po 1 tygodniu, a następnie do 20 ng/kg/min po 6 tygodniach.</p> <p>Na zakończenie okresu obserwacji średnia dawka TRE wynosiła 38,4 ng/kg/min (SD=5,7 ng/kg/min). Maksymalna dawka TRE została osiągnięta po 16,2 tygodniach (SD=5,9).</p> <p>Produkt leczniczy Flolan (epoprostenol buforowany glicyną) nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.</p> <p><b>Bosentan:</b> w dawce 62,5 mg podawany dwa razy dziennie, po miesiącu dawka zwiększana do 125 mg dwa razy dziennie</p> <p><b>Sildenafil:</b> doustnie</p>	
Sposób podawania leku	Treprostynil: podskórnice; bosentan: doustnie; sildenafil: doustnie	
Okres obserwacji (miesiące)	18,4 miesiące	

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
6MWT	6MWT polega na zmierzeniu dystansu, który chory jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut. Im dłuższy dystans pokonany przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie. Ocena po 4 miesiącach.	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)
Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.	n (%)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 40. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Olsson 2019)

Badanie		Olsson 2019
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NICE	6/8	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (3 ośrodki)	
Metodyka	Typ badania	Badanie retrospektywne (podtyp IVC). W badaniu analizowano również podgrupy pacjentów posiadających niskie, pośrednie oraz wysokie ryzyko pogorszenia klinicznego lub śmierci wg stratyfikacji poziomów ryzyka w PAH [wytyczne ESC/ERS]. Jednakże analiza punktów końcowych w zależności od poziomu ryzyka nie stanowiła przedmiotu niniejszej analizy i nie została uwzględniona w niniejszym przeglądzie.
	Randomizacja	Brak randomizacji
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe	W badaniu oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej: zgony, przeszczepienie płuc, przeżycie wolne od przeszczepienia płuc, ocena sprawności wg WHO, 6MWT, stężenie białka NT-proBNP, parametry hemodynamiczne.	
Analiza ITT	Nie dotyczy	
Utrata pacjentów z badania	Nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania.	
Źródła finansowania	M.in.: Actelion, OMT, Bayer, BMS, GSK, Pfizer, United Therapeutics, Roche, Mundipharma, Berlin Chemie, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim (dla poszczególnych autorów)	
Publikacje do badania	Olsson 2019 [23]	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Do badania włączano wszystkich pacjentów z PAH, którzy rozpoczęli przyjmowanie TRE i.v. jako terapię add-on do innych leków PAH, pomiędzy grudniem 2009 a czerwcem 2018 r. w trzech ośrodkach. Okres <i>follow-up</i> zakończył się 1 września 2018 r. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na wykorzystanie ich anonimowych danych do celów naukowych.;</li> <li>Diagnoza tętniczego nadciśnienia płucnego zgodna z aktualnymi kryteriami;</li> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>Rozpoczęcie przyjmowania TRE w postaci dożyłnej co najmniej 3 miesiące po rozpoczęciu terapii PAH.</li> </ul>		
Kryteria wykluczenia		

- Dzieci;
- Pacjenci z innymi postaciami nadciśnienia płucnego;
- Pacjenci otrzymujący TRE w postaci dożyłnej w ramach początkowego leczenia nowo zdiagnozowanego PAH.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr		Populacja ogółem
Liczebność		126
Płeć, n (%)	Mężczyźni	33* (26)*
	Kobiety	93 (74)
Wiek w latach, mediana (zakres międzykwartyłowy)		48 (36; 63)
BMI w kg/m <sup>2</sup> , mediana (zakres międzykwartyłowy)		24 (22; 28)
Czas od diagnozy PAH w miesiącach, mediana (zakres międzykwartyłowy)		86 (54; 137)
Klasa funkcjonalności wg. WHO, n (%)	I/II	8 (6)
	III	97 (77)
	IV	21 (17)
Diagnoza, n (%)	Idiopatyczne/dziedziczne PAH	91 (72)
	PAH w przebiegu twardziny układowej/ mieszane CTD-PAH	16 (13)
	CHD-PAH	13 (10)
	Inne postaci PAH <sup>^</sup>	6 (5)
6MWT w metrach, mediana (rozstęp międzykwartyłowy)		331 (220; 434)
Stężenie BNP w ng/l, mediana (rozstęp międzykwartyłowy)		407 (195; 719)**
Stężenie białka NT-proBNP w ng/l, mediana (rozstęp międzykwartyłowy)		2468 (1289; 4459)&
Parametry hemodynamiczne, mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mPAP [mm Hg]	55 (48; 64)
	Ciśnienie w prawym przedsionku, RAP [mm Hg]	8 (6; 12)
	Ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, PAWP [mm Hg]	10 (8; 13)
	Naczyniowy opór płucny, PVR [dyna*s*cm <sup>-5</sup> ]	935 (687; 1413)
	Wysycenie krwi żyłnej tlenem, SvO <sub>2</sub> [%]	61 (55; 66)
	Wskaźnik sercowy, CI [litr/min/m <sup>2</sup> powierzchni ciała]	2,2 (1,7; 2,7)
Stratyfikacja ryzyka wg ESC/ERS, n (%)	Niskie ryzyko	2 (2)
	Pośrednie ryzyko	100 (79)

	Wysokie ryzyko	24 (19)
Wcześniejsze leczenie PAH przed rozpoczęciem leczenia w postaci dożyłnej, n (%)	ERA	124 (98)
	PDE-5i lub sGC	124 (98)
	Wziewne analogi prostacykliny lub doustne postaci agonistów receptora prostacykliny	26 (21)
	Monoterapia	2 (2)
	Podwójna terapia skojarzona	98 (78)
	Potrójna terapia skojarzona	26 (21)
	<b>Charakterystyka interwencji</b>	
Interwencja	Decyzja o rozpoczęciu terapii przy zastosowaniu TRE dożylnie (i.v.) nie została określona przez protokół, decyzja o rozpoczęciu leczenia przez lekarzy i ich pacjentów. W momencie rozpoczęcia przyjmowania TRE dożylnie wszyscy pacjenci byli hospitalizowani. Leczenie TRE było dodane do wcześniej przyjmowanych terapii.	
Dawkowanie	<b>Treprostynil:</b> początkowa dawka treprostynilu wynosiła 1,25 ng/kg/min, a następnie stopniowo była zwiększana do maksymalnej tolerowanej dawki. Dawka TRE w okresie <i>follow-up</i> wynosiła 35 ng/kg/min (24; 45) [mediana, zakres międzykwartyłowy].	
Sposób podawania leku	Treprostynil: dożylnie	
Okres obserwacji (miesiące)	Początkowym punktem badania była data rozpoczęcia stosowania TRE i.v. Ocena w okresie <i>follow-up</i> była przeprowadzana pomiędzy 6 a 12 miesiącem po rozpoczęciu terapii TRE i.v.	
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawiania wyników w analizie
Przeżycie wolne od przeszczepienia płuc	Wskaźniki przeżycia wolnego od przeszczepienia płuc dla kolejnych lat (1, 3, 5) na podstawie krzywych Kaplana-Meiera.	Szacowany wskaźnik przeżycia
Zgony	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon w okresie obserwacji wynoszącym 35 miesięcy (17; 56) [mediana, zakres].	Liczba pacjentów, n (%)
Przeszczepienia płuc	Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie płuc w okresie obserwacji wynoszącym 35 miesięcy (17; 56) [mediana, zakres].	Liczba pacjentów, n (%)
6MWT	6MWT polega na zmierzeniu dystansu, który chory jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut. Im dłuższy dystans pokonany przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie. Okres pomiędzy rozpoczęciem przyjmowania TRE i.v. a pierwszą kompleksową oceną dla punktu końcowego 6MWT wynosił 10 miesięcy (6; 12) [mediana, zakres].	Mediana zmiany względem wartości wyjściowych (zakres międzykwartyłowy), wartość p
Stężenie białka NT-proBNP	Zmiana mediany stężenia białka NT-proBNP względem wartości wyjściowych w ng/l. Zmniejszenie stężenia białka świadczy o skuteczności leczenia. Okres pomiędzy	Mediana zmiany względem wartości wyjściowych (zakres

	rozpoczęciem przyjmowania TRE i.v. a pierwszą kompleksową oceną dla punktu końcowego stężenie białka NT-proBNP wynosił 10 miesięcy (6; 12) [mediana, zakres].	międzykwartylowy), wartość p
<b>Parametry hemodynamiczne</b>	Oceniano następujące parametry hemodynamiczne: RAP, mPAP, PAWP, CI, PVR, SvO2. Okres pomiędzy rozpoczęciem przyjmowania TRE i.v. a pierwszą kompleksową oceną dla oceny parametrów hemodynamicznych wynosił 10 miesięcy (6; 12) [mediana, zakres].	Mediana zmiany względem wartości wyjściowych (zakres międzykwartylowy), wartość p

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^PAH związane z HIV (HIV-PAH) [n=1 pacjent], PAH związane z nadciśnieniem wrotnym (n=2 pacjentów), PAH związane z toczniem rumieniowatym układowym (n=3 pacjentów);

\*\*Dla N=29 pacjentów;

&Dla N=62 pacjentów.

## 16.6. Charakterystyka badania włączonego do analizy uzupełniającej

Tabela 41. Charakterystyka badania *Tanabe 2017*

Badanie	<i>Tanabe 2017</i>
<b>Charakterystyka badania</b>	
<b>Metodyka</b>	Badanie wieloośrodkowe, bez grupy kontrolnej, typu <i>open-label</i> , podtyp IID wg klasyfikacji AOTMiT, ocena wg skali NICE: 8/8
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: parametry hemodynamiczne, 6MWT, ocena duszności w skali Borga, stężenie białka NT-proBNP, WHO FC. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, parametry laboratoryjne.
<b>Analiza ITT</b>	Nie dotyczy
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Przedstawiono informacje na temat utraty pacjentów z badania
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Nippon Shinyaku and Actelion Pharmaceutical Japan.</i>
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Tanabe 2017 [35]</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli Japończycy (w wieku <math>\geq 18</math> lat) z IPAH, HPAH, DT-PAH, CTD-PAH, CHD-PAH z operacyjną naprawą zastawki, HIV-PAH;</li> <li>Chorzy w I-IV klasie czynnościowej wg WHO;</li> <li>Diagnoza PAH potwierdzona w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem przyjmowania seleksypagu potwierdzona przez cewnikowanie prawego serca (RHC);</li> <li>Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) <math>\geq 25</math> mmHg, ciśnienie zaklinowania we włośniczkach płucnych (PcwP) lub końcowo rozkurczowe ciśnienie w lewej komorze (LVEDP) <math>\leq 15</math> mmHg, naczyniowy opór płucny (PVR) <math>&gt; 400</math> dyn*s/cm<sup>5</sup>;</li> <li>Stosowanie w skojarzeniu innych leków stosowanych w terapii PAH, takich jak ERA, inhibitory fosfodiesterazy typu 5 i antagonistów wapnia było dozwolone w stałej dawce przez 90 dni przed wyjściowym cewnikowaniem prawego serca;</li> <li>Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kobiety w ciąży;</li> <li>Całkowita pojemność płuc poniżej 70% przewidywanej wartości;</li> <li>Klasa B lub C wg skali Child-Pugh;</li> <li>Wartość kreatyniny w surowicy <math>\geq 2,5</math> mg/dL (221 <math>\mu</math>mol/L);</li> </ul>	

- Stosowanie prostacyklin (PGI<sub>2</sub>) lub jej pochodnych było niedozwolone w trakcie trwania badania; pacjenci, którzy otrzymywali prostacykliny lub jej pochodne w ciągu 4 tygodni przed podaniem leku byli wykluczani z badania. Pacjenci stosujący beraprost sodu w ciągu 1 tygodnia przed podaniem leku również byli wykluczani z badania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów								
Cecha populacji/parametr	Populacja ogółem							
Liczebność	37							
Kobiety, n (%)	26 (70,3)							
Wiek w latach	Średnia (SD)	44,5 (13,3)						
	Mediana (min.; max.)	42,0 (23; 72)						
Klasyfikacja PAH, n (%)	IPAH	25 (67,6)						
	HPAH	5 (13,5)						
	CTD-PAH	6 (16,2)						
	CHD-PAH z operacyjną naprawą zastawki	1 (2,7)						
Dystans przebyty w ramach 6MWT, w metrach	Średnia (SD)	415,7 (122,4)						
	Mediana (min.; max.)	444,0 (125; 620)						
Klasyfikacja WHO, n (%)	I	2 (5,4)						
	II	21 (56,8)						
	III	14 (37,8)						
Wcześniejsze leczenie PAH, n (%)	Nie	6 (16,2)						
	Tak	31 (83,8)						
	ERA	2 (5,4)						
	PDE-5i	3 (8,1)						
	ERA+PDE-5i	26 (70,3)						
Charakterystyka interwencji								
Interwencja i dawkowanie	<p>W ciągu 8 tygodniu od <i>skrinningu</i>, seleksypag podawany był w dawce 200 µg dwa razy dziennie. Dawka seleksypagu była stopniowo zwiększana do 800 µg w przyrostach 200 µg z minimalnym odstępem 3 dni, a następnie do 1000–1600 µg z minimalnym odstępem 1 tygodnia, aż do wystąpienia zdarzeń niepożądanych niepoddających się kontroli i leczeniu (ang. <i>unmanageable</i>) związanych z zastosowaniem prostacyklin.</p> <p>Dawkę stopniowo zwiększano, w celu osiągnięcia maksymalnej dawki tolerowanej dla każdego pacjenta w ciągu 12 tygodni, po których została określana indywidualna dawka podtrzymująca.</p> <p>Następnie przez co najmniej 4 tygodnie przed oceną w 16 tygodniu pacjentom podawano dawkę podtrzymującą. Po 16 tygodniach nastąpiło zwiększenie lub zmniejszenie dawki z dozwoloną górną granicą 1600 µg dwa razy dziennie.</p> <p>W poniższej tabeli przedstawiono rozkład dawkowania seleksypagu w fazie podtrzymującej.</p>							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Dawka podtrzymująca (µg/dzień)</th> <th>N=37 pacjentów; n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>400</td> <td>2 (5,4)</td> </tr> <tr> <td>800</td> <td>2 (5,4)</td> </tr> <tr> <td>1200</td> <td>5 (13,5)</td> </tr> </tbody> </table>	Dawka podtrzymująca (µg/dzień)	N=37 pacjentów; n (%)	400	2 (5,4)	800	2 (5,4)	1200
Dawka podtrzymująca (µg/dzień)	N=37 pacjentów; n (%)							
400	2 (5,4)							
800	2 (5,4)							
1200	5 (13,5)							



	1600	7 (18,9)	
	2000	6 (16,2)	
	2400	3 (8,1)	
	2800	2 (5,4)	
	3200	7 (18,9)	
	Brak danych	3 (8,1)	
<b>Okres obserwacji (miesiące)</b>	Całkowity czas trwania badania wyniósł 192 tygodnie. Obejmował ocenę skuteczności przeprowadzoną w 16 tygodniu (względem wartości wyjściowej) oraz długoterminowy czas trwania leczenia od 16 do 136 tygodnia (data <i>cutt-off</i> ).		

## 16.7. Charakterystyka badań włączonych do efektywności praktycznej

Tabela 42. Charakterystyka badania *Berlier 2019*

Badanie	<i>Berlier 2019</i>
<b>Charakterystyka badania</b>	
<b>Metodyka</b>	Retrospektywna analiza danych, badanie <i>real-life</i> , ocena wg skali NICE: 5/8
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<p>Punkty końcowe oceniane na początku badania i po 2-4 miesiącach obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klasa NYHA,</li> <li>• 6-minutowy dystans marszu (6MWT),</li> <li>• N-końcowy pro-mózgowy peptyd natriuretyczny (NT-proBNP),</li> <li>• echokardiograficzna ocena gradientu ciśnienia trójdzielnego (TPG) jako zastępczego ciśnienia w tętnicy płucnej,</li> <li>• skok skurczowy płaszczyzny pierścienia trójdzielnego (TAPSE),</li> <li>• zmiana obszaru skurczowej / rozkurczowej frakcji prawej komory (FAC%) jako marker funkcji serca</li> <li>• maksymalna moc wyjściowa, pobór tlenu i nachylenie VE / VCO2 pobrane z testu wysiłkowego krążenia maksymalnego w3 cyklu (CPET)</li> </ul> <p>Punkty końcowe oceniane na początku badania i po 6 miesiącach obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwestionariusze jakości życia (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR), EuroQoL i Minnesota living with heart failure questionnaire (MLHF)),</li> <li>• zgłaszane przez pacjentów efekty terapeutyczne (czuję się lepiej, gorzej, równo)</li> <li>• zgłaszany przez pacjentów status zdrowia (skala: bardzo zły, zły, nie tak dobry, dobry, bardzo dobry i doskonały)</li> </ul>
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Badanie zostało sfinansowane z dotacji dla kohorty PH Zurich z Zurich Lung</i>
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Berlier 2019 [36]</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci (&gt; 18 lat) z PAH lub dystalnym CTEPH, u których seleksypag został zainicjowany w Uniwersyteckim Szpitalu w Zurychu w okresie od lipca 2016 r. do kwietnia 2018 r.;</li> <li>• Pacjenci nie spełniający żadnych kryteriów korzystnej prognozy zgodnie z najnowszymi wytycznymi.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zdefiniowano</li> </ul>	

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr		Populacja ogółem
Liczebność, N		23
Płeć, n (%)*	Mężczyźni	9 (39)
	Kobiety	14 (61)
Wiek w latach, średnia (zakres)		56 (46- 66)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		25,6 (23; 29)
Czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia seleksypag (miesiące), średnia (zakres)		24 (6-70)
Klasa NYHA. n	I	1
	II	8
	III	13
	IV	1
Klasyfikacja PH (ang, pulmonary hypertension), n	PAH WHO group 1	20
	CTEPH	3
Cewnikowanie prawego serca, średnia (SD)	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, mPAP [mm Hg]	48 (42; 54)
	Ciśnienie w prawym przedsionku, RAP [mm Hg]	8,5 (5; 13)
	Ciśnienie klinowe w kapilarach płucnych (mmHg)	11 (9; 12)
	Opór naczyniowy płuc (WU)	8 (6; 10)
	pojemności minutowej serca (l / min,)	4,8 (4, 5,8)
	Wskaźnik sercowy, CI [litr/min/m <sup>2</sup> powierzchni ciała]	2,8 (2,4; 3,3)
Terapia ukierunkowana na PAH	Antagonista receptora endoteliny	23
	Inhibitor fosfodiesterazy 5	20
	Rozpuszczalny stymulator cykazy guanylowej	3
	Imatinib	1
	Inhalacja iloprostu	1
Charakterystyka interwencji		
Interwencja	Wszyscy pacjenci otrzymywali doustną podwójną terapię antagonistą receptora endoteliny (ERA) i inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) lub rozpuszczalnym stymulatorem cykazy guanylanowej (sGC). Jeden pacjent	

	przyjmujący wziewny iloprost przeszedł na seleksypag, a jeden pacjent był leczony imatynibem od lat.	
Dawkowanie	Dawkowanie SEL rozpoczęto przy 200 µg i zwiększano co tydzień o 200 µg, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 1600 µg lub do wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ból głowy, ból szczęki, nudności lub biegunka).	
Sposób podawania leku	Doustnie	
Okres leczenia (miesiące)	2-4 miesiące	
Okres obserwacji, mediana (zakres)	7,4 (3,8; 12) miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
6MWT	Oceniano parametry takie jak: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6MWT (m),</li> <li>• SpO2 (ang. <i>peripheral oxygen saturation</i>) spoczynkowa (%)</li> <li>• SpO2 szczytowa (%)</li> <li>• Tętno szczytowe (bpm)</li> <li>• Skurczowe szczytowe ciśnienie tętnicze (mmHg)</li> <li>• Maksymalne rozkurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)</li> <li>• Skala Borga</li> </ul>	Mediana (95% CI)
NT-proBNP (ang. <i>N-terminal pro brain natriuretic peptide</i> )	Stężenie N-końcowy pro-mózgowy peptyd natriuretyczny (ng/l)	Mediana (95% CI)
TPG (ang. <i>tricuspid pressure gradient</i> )	Echokardiograficzna ocena gradientu ciśnienia trójdzielnego jako zastępczego ciśnienia w tętnicy płucnej (mmHG)	Mediana (95% CI)
TAPSE (ang. <i>tricuspid annular plane systolic excursion</i> )	Skok skurczowy płaszczyzny pierścienia trójdzielnego (mm)	Mediana (95% CI)
CPET (ang. <i>cardiopulmonary exercise test</i> )	Maksymalna moc wyjściową, pobór tlenu i nachylenie VE / VCO2 pobrane z testu wysiłkowego krążenia maksymalnego w3 cyklu	Mediana (95% CI)
FAC% (ang. <i>fractional area change</i> )	Zmiana obszaru skurczowej / rozkurczowej frakcji prawej komory jako marker funkcji serca	Mediana (95% CI)
QoL (ang. <i>quality of life</i> )	Wyniki kwestionariuszy kwestionariuszy CAMPHOR (ang. <i>Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review</i> ), EuroQoL i MLHF (ang. <i>Minnesota living with heart failure questionnaire</i> ), a także zgłaszany przez pacjentów efekt terapeutyczny (czuję się lepiej, gorzej, równo) i zgłaszany stan zdrowia (skalowany od bardzo złego, złego, nie tak dobrego, dobrego, bardzo dobrego i doskonałego) w 6-miesięcznym FU.	Mediana (95% CI)

Tabela 43. Charakterystyka badania *Barnikel 2019*

Badanie	<i>Barnikel 2019</i>
Charakterystyka badania	
Metodyka	Retrospektywna analiza danych, badanie typu <i>real-life</i> , ocena wg skali NICE: 5/8

Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Zmienne oceniane na początku badania i po 4-6 miesiącach obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane</li> <li>• Ocena ryzyka na podstawie badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 6MWT,</li> <li>○ WHO-FC (ang. <i>World Health Organisation Functional Class</i>),</li> <li>○ NT-proBNP,</li> <li>○ RAA (ang. <i>right atrial area</i>),</li> <li>○ RAPm (ang. <i>mean right atrial pressure</i>),</li> <li>○ CI (ang. <i>cardiac index</i>),</li> <li>○ PAPm (ang. <i>mean pulmonary arterial pressure</i>)</li> <li>○ Skok skurczowy płaszczyzny pierścienia trójdzielnego (ang. <i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i>, TAPSE),</li> <li>○ Płuczny opór naczyniowy (ang. <i>pulmonary vascular resistance</i>, PVR)</li> <li>○ Średnie ciśnienie tętnicze płucne (ang. <i>mean pulmonary arterial pressure</i>, PAPm),</li> <li>○ BNP (ang. <i>brain natriuretic peptide</i>).</li> </ul> </li> </ul>
Źródła finansowania	Brak finansowania zewnętrznego
Publikacje do badania	Barnikel 2019 [37]
<b>Kryteria włączenia</b>	
<p>Wszyscy pacjenci z nadciśnieniem płucnym, u których rozpoczęto leczenie seleksypagiem od lipca 2016 do kwietnia 2018 roku na Wydziale Chorób Wewnętrznych V, University of Munich. Diagnozę PAH potwierdzono przez cewnikowanie prawego serca u wszystkich pacjentów.</p>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zdefiniowano</li> </ul>	
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>	
Cecha populacji/parametr	Populacja ogółem
Liczebność, N	26
Płeć, n (%)	
Mężczyźni	10 (39)
Kobiety	16 (61)
Wiek w latach, średnia ± SD	47,6 ± 15,1
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), średnia ± SD	24,4 ± 4,9
Czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia seleksypag (miesiące), średnia (zakres)	24 (6-70)
Klasyfikacja PH (ang. <i>pulmonary hypertension</i> ), n	
Group I	23 (88)
Group IV	3(12)
Nt-proBNP (pg/ml) - Median (IQR)	1740 (508; 2909)
6MWT (m)	378,8 ± 124,4
TAPSE (mm)	16,1 ± 3,9
RAA (cm <sup>2</sup> )	26,0 ± 8,4
PAPm (mmHg)	52,9 ± 17,3
PVR (WE)	9,1 ± 4,0
RAPm (mmHg)	6 (5,25; 11,5)

PAWP (mmHg)	9,0 ± 3,6	
TPG (mmHg)	43,9 ± 15,3	
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	2,8 ± 0,8	
SvO <sub>2</sub> %	63,1 ± 8,0	
<b>Charakterystyka interwencji</b>		
Interwencja	Na początku wszyscy pacjenci otrzymywali już stabilne leczenie nadciśnienia płucnego, z mono- lub podwójną terapią, która nie obejmowała prostanoidów. Jeden pacjent był wcześniej leczony prostanoidami, ale nie w momencie rozpoczęcia seleksypagu. Seleksypag dodano do leczenia podstawowego.	
Dawkowanie	Dawkowanie przeprowadzono zgodnie z zaleceniami, poczynając od 200 µg dwa razy na dobę i zwiększając co tydzień w dawkach 200 µg dwa razy na dobę, aż do wystąpienia niepożądanych zdarzeń niepożądanych. Następnie dawka zmniejszyła się o 200 µg w obu dawkach dobowych. Jeśli ponownie wystąpiły zdarzenia niepożądane, dawkę zmniejszono o 200 µg raz lub dwa razy dziennie.	
Sposób podawania leku	Doustnie	
Okres leczenia (miesiące)	4-6 miesięcy	
Okres obserwacji, mediana (±SD)	149 ± 80 dni po rozpoczęciu leczenia seleksypagiem	
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Ocena ryzyka	Oceniano parametry takie jak: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6MWT (m)</li> <li>• WHO-FC</li> <li>• NT-proBNP (pg/ml)</li> <li>• RAA (cm<sup>2</sup>)</li> <li>• RAPm (mmHg)</li> <li>• PVR Płuczny opór naczyniowy (WE)</li> <li>• PAPm (mmHg)</li> <li>• TAPSE (mm)</li> </ul>	Średnia ± SD;
Działania niepożądane	Liczba zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas terapii seleksypagiem.	n (%)

## 16.8. Charakterystyka badania włączonego do poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Tabela 44. Charakterystyka badania *Preston 2017*

Badanie	<i>Preston 2017</i>	
<b>Charakterystyka badania</b>		
Metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> do badania GRIPHON	
Publikacje do badania	<i>Preston 2017</i> [54]	
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		
Cecha populacji/parametr	Pacjenci z przynajmniej 1 przerwaniem badania	Pacjenci leczenia nieprzerwalnie

		PL+PDE-5i+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	PL+PDE-5i+ERA	SEL+PDE-5i+ERA
Liczebność, N		58	111	524	463
Kobiety, n (%)		46 (79)	84 (76)	420 (80)	373 (81)
Wiek w latach, średnia ± SD		49 ± 16,0	49 ± 13,7	48 ± 15,5	48 ± 15,5
Czas od otrzymania diagnozy (lata), średnia ± SD		2,3 ± 2,9	2,2 ± 3,1	2,5 ± 3,8	2,4 ± 3,6
Klasyfikacja WHO-FC, n (%)	I i II	27 (47)	55 (50)	233 (44)	223 (48)
	II i IV	31 (53)	56 (50)	291 (56)	240 (52)
6MWT (m)		341 ± 82,0	361 ± 79,9	349 ± 83,4	358 ± 75,5
Leki stosowane przeciwko PAH, n (%)	Brak	10 (17)	17 (15)	114 (22)	95 (21)
	Antagonista receptora endoteliny	8 (14)	16 (14)	68 (13)	78 (17)
	Inhibitor fosfodiestrazy typu 5	21 (36)	41 (37)	164 (31)	148 (32)
	Antagonista receptora endoteliny plus Inhibitor fosfodiestrazy typu 5	19 (33)	37 (33)	178 (34)	142 (31)
<b>Charakterystyka analizowanych punktów końcowych</b>					
<b>Punkt końcowy</b>		<b>Definicja</b>			
Częstość i czas trwania przerwy w leczeniu		Analizowano częstość i czas trwania przerywania leczenia w związku ze zdarzeniami niepożądanymi			

## 16.9. Dawkowanie w fazie podtrzymującej leczenia na podstawie badania GRIPHON (Sitbon 2015)

Tabela 45. Liczby i odsetki pacjentów stosujących odpowiednie dawki w fazie podtrzymującej leczenia\*; SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA

Badanie	Grupa dawkowania	Dawka podawana dwa razy/d [µg]	n (%)	
			SEL+PDE-5i+ERA (N=574)	PL+PDE-5i+ERA (N=582)
GRIPHON	Grupa niskich dawek	200	68 (11,8)	15 (2,6)
		400	65 (11,3)	18 (3,1)
	Grupa średnich dawek	600	62 (10,8)	20 (3,4)
		800	82 (14,3)	21 (3,6)
		1000	35 (6,1)	27 (4,6)
		1200	42 (7,3)	20 (3,4)
	Grupa wysokich dawek	1400	41 (7,1)	55 (9,5)
		1600	163 (28,4)	393 (67,5)

Badanie	Grupa dawkowania	Dawka podawana dwa razy/d [µg]	n (%)	
			SEL+PDE-5i+ERA (N=574)	PL+PDE-5i+ERA (N=582)
	Inna niż w protokole	bd	2 (0,3)	4 (0,7)

\*Indywidualne dawkowanie w fazie podtrzymującej było zdefiniowane jako dwa razy dziennie podawana dawka w okresie najdłuższego stosowania w fazie podtrzymującej lub u pacjentów, którzy nie przeszli do fazy podtrzymującej jako najwyższe tolerowane dawki podczas fazy dostosowywania dawki. Poniższe dane nie obejmują 14 pts z grupy SEL i 9 pts z grupy PL, którzy w grupie stosującej 200 µg przerwali przedwcześnie badanie (oznaczeni jako 0 µg)

## 16.10. Dawkowanie w fazie podtrzymującej leczenia na podstawie badania *Coghlan 2018*

Tabela 46. Liczby i odsetki pacjentów stosujących odpowiednie dawki w fazie podtrzymującej leczenia\*; SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA

Badanie	Grupa dawkowania	Dawka podawana dwa razy/d [µg]	Populacja pacjentów w III FC-WHO, stosujących PDE-5i oraz ERA	
			SEL+PDE-5i+ERA (N=122)	PL+PDE-5i+ERA (N=133)
GRIPHON	Grupa niskich dawek	200	15 (12,3)	5 (3,8)
		400	12 (9,8)	3 (2,3)
	Grupa średnich dawek	600	10 (8,2)	2 (1,5)
		800	19 (15,6)	5 (3,8)
		1000	13 (10,7)	4 (3,0)
		1200	9 (7,4)	4 (3,0)
	Grupa wysokich dawek	1400	6 (4,9)	14 (10,5)
		1600	34 (27,9)	96 (72,2)

\*Indywidualne dawkowanie w fazie podtrzymującej było zdefiniowane jako dwa razy dziennie podawana dawka w okresie najdłuższego stosowania w fazie podtrzymującej lub u pacjentów, którzy nie przeszli do fazy podtrzymującej jako najwyższe tolerowane dawki podczas fazy dostosowywania dawki. Poniższe dane nie obejmują 4 pacjentów z grupy SEL+PDE-5i+ERA (III FC=WHO), którzy przerwali przedwcześnie badanie (oznaczeni jako 0 µg)

### 16.11. Bezpieczeństwo na podstawie badania GRIPHON (Sitbon 2015)

Tabela 47. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA (GRIPHON, Simonneau 2012)

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI) <sup>^</sup>	p-wartość <sup>^</sup>	NNT/NNH (95% CI) <sup>^</sup>
GRIPHON	Przedwczesne przerwanie leczenia*	Mediana: SEL: 16,7 PL: 24	SEL+PDE-5i+ERA	574	130 (22,6)	1,64 (1,22; 2,22)	0,001	14 (9; 33)
			PL+PDE-5i+ERA	582	88 (15,1)			
GRIPHON	Przerwanie leczenia po osiągnięciu pierwszorzędnego p.k.	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	574	155 (27,0 <sup>^</sup> )	0,52 (0,41; 0,67)	<0,001	7 (6; 11)
			PL+PDE-5i+ERA	582	242 (41,6 <sup>^</sup> )			
Simonneau 2012	Przerwanie leczenia/badania**	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	2 (6,1 <sup>^</sup> )	0,58 (0,05; 7,16)	0,672	-
GRIPHON	Przerwanie leczenia z powodu AEs	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	82 (14,3)	2,17 (1,47; 3,23)	<0,001	14 (10; 28)
			PL+PDE-5i+ERA	577	41 (7,1)			
GRIPHON	≥ 1 AE	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	565 (98,3)	1,82 (0,83; 3,98)	0,13	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	559 (96,9)			
Simonneau 2012	≥ 1 AE	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	31 (93,9 <sup>^</sup> )	0,26 (0,004; 19,03)	0,54	-
GRIPHON	≥ 1 ciężkie AE <sup>^^</sup>	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	10	10 (100,0 <sup>^</sup> )	0,88 (0,69; 1,10)	0,26	-
			PL+PDE-5i+ERA	575	252 (43,8)			
GRIPHON	≥ 1 ciężkie AE <sup>^^</sup>	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	252 (43,8)	0,88 (0,69; 1,10)	0,26	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	272 (47,1)			
GRIPHON	≥ 1 ciężkie AE <sup>^^</sup>	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	33	6 (18,2 <sup>^</sup> )	0,88 (0,69; 1,10)	0,26	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	272 (47,1)			



Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI) <sup>^</sup>	p-wartość <sup>^</sup>	NNT/NNH (95% CI) <sup>^</sup>
<i>Simonneau 2012</i>		17	PL+PDE-5i+ERA	10	4 (40,0 <sup>^</sup> )	0,33 (0,07; 1,56)	0,163	-
GRIPHON	Ból głowy	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	375 (65,2)	3,85 (3,02; 4,91)	<0,001	4 (3; 4)
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	189 (32,8)			
GRIPHON	Biegunka	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	244 (42,4)	3,13 (2,40; 4,08)	<0,001	5 (4; 6)
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	110 (19,1)			
GRIPHON	Nudności	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	193 (33,6)	2,22 (1,69; 2,91)	<0,001	7 (5; 10)
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	107 (18,5)			
GRIPHON	Ból szczęki	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	148 (25,7)	5,21 (3,54; 7,66)	<0,001	6 (5; 7)
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	36 (6,2)			
GRIPHON	Pogorszenie PAH	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	126 (21,9)	0,51 (0,39; 0,66)	<0,001	8 (6; 12)
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	206 (35,7)			
GRIPHON	Wymioty	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	104 (18,1)	2,38 (1,66; 3,42)	<0,001	11 (8; 18)
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	49 (8,5)			
GRIPHON	Ból kończyn	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	97 (16,9)	2,34 (1,62; 3,40)	<0,001	12 (8; 20)
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	46 (8,0)			
GRIPHON	Duszności	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	92 (16,0)	0,72 (0,53; 0,97)	0,03	21 (11; 202)
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	121 (21,0)			

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI) <sup>Δ</sup>	p-wartość <sup>Δ</sup>	NNT/NNH (95% CI) <sup>Δ</sup>
GRIPHON	Ból mięśni	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	92 (16,0)	3,04 (2,02; 4,59)	<0,001	10 (8; 16)
			PL+PDE-5i+ERA	577	34 (5,9)			
GRIPHON	Zawroty głowy	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	86 (15,0)	1,02 (0,74; 1,41)	0,91	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	85 (14,7)			
GRIPHON	Obrzęki obwodowe	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	80 (13,9)	0,74 (0,54; 1,01)	0,06	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	104 (18,0)			
GRIPHON	Infekcja górnych dróg oddechowych	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	75 (13,0)	0,93 (0,66; 1,31)	0,68	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	80 (13,9)			
GRIPHON	Zapalenie nosogardzieli	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	75 (13,0)	1,22 (0,86; 1,75)	0,27	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	63 (10,9)			
GRIPHON	Uderzenia gorąca	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	70 (12,2)	2,62 (1,67; 4,11)	<0,001	14 (10; 26)
			PL+PDE-5i+ERA	577	29 (5,0)			
GRIPHON	Bóle stawów	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	62 (10,8)	1,46 (0,98; 2,20)	0,07	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	44 (7,6)			
GRIPHON	Kaszel	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	56 (9,7)	0,82 (0,56; 1,20)	0,30	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	67 (11,6)			
GRIPHON	Zmęczenie	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	46 (8,0)	0,76 (0,51; 1,14)	0,19	-

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI) <sup>^</sup>	p-wartość <sup>^</sup>	NNT/NNH (95% CI) <sup>^</sup>
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	59 (10,2)			
GRIPHON	Niewydolność prawej komory	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	46 (8,0)	0,78 (0,52; 1,17)	0,23	-
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	58 (10,1)			
GRIPHON	Nadczynność tarczycy	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	8 (1,4)	17,27 (1,00; 299,19)	0,05	-
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	0 (0,0)			
GRIPHON	Niedociśnienie	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	29 (5,0)	1,65 (0,91; 3,01)	0,10	-
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	18 (3,1)			
GRIPHON	Anemia	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	48 (8,3)	1,60 (1,01; 2,56)	0,05	-
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	31 (5,4)			
GRIPHON	Omdlenie	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	37 (6,4)	0,71 (0,46; 1,10)	0,15	-
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	51 (8,8)			
GRIPHON	Większe krwawienie	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	14 (2,4)	1,18 (0,54; 2,56)	0,70	-
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	12 (2,1)			
GRIPHON	Poziom hemoglobiny <8 g/dl	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	7 (1,3)	1,77 (0,51; 6,06)	0,37	-
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	4 (0,7)			
GRIPHON	≥1 TEAE	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	499 (86,8)	5,94 (4,44; 7,95)	<0,001	3 (3; 4)
			PL+PDE-5i+ERA	577	303 (52,5)			
GRIPHON	Faza podtrzymania leczenia	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	367 (72,1)	2,93 (2,26; 3,81)	<0,001	4 (4; 6)
			PL+PDE-5i+ERA	508	238 (46,9)			

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg.]	I	N	n (%)	OR (95% CI) <sup>^</sup>	p-wartość <sup>^</sup>	NNT/NNH (95% CI) <sup>^</sup>
GRIPHON		Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	363 (63,1)	4,35 (3,39; 5,57)	<0,001	3 (3; 4)
			PL+PDE-5i+ERA	577	163 (28,2)			
GRIPHON	Ból głowy	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	203 (39,9)	2,74 (2,07; 3,64)	<0,001	5 (4; 7)
			PL+PDE-5i+ERA	508	99 (19,5)			
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	22 (66,7 <sup>^</sup> )	8,00 (1,45; 44,24)	0,02	3 (2; 9)
			PL+PDE-5i+ERA	10	2 (20,0 <sup>^</sup> )			
GRIPHON		Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	205 (35,7)	4,22 (3,10; 5,73)	<0,001	5 (4; 6)
			PL+PDE-5i+ERA	577	67 (11,6)			
GRIPHON	Biegunka	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	151 (29,7)	2,78 (2,02; 3,82)	<0,001	7 (5; 9)
			PL+PDE-5i+ERA	508	67 (13,2)			
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	6 (18,2 <sup>^</sup> )	2,00 (0,21; 18,93)	0,55	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0 <sup>^</sup> )			
GRIPHON		Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	163 (28,3)	2,49 (1,85; 3,36)	<0,001	7 (6; 11)
			PL+PDE-5i+ERA	577	79 (13,7)			
GRIPHON	Nudności	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	100 (19,6)	2,19 (1,52; 3,15)	<0,001	11 (8; 20)
			PL+PDE-5i+ERA	508	51 (10,0)			
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	9 (27,3 <sup>^</sup> )	17,35 (0,27; 1130,22)	0,18	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>^</sup> )			

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg.]	I	N	n (%)	OR (95% CI) <sup>^</sup>	p-wartość <sup>^</sup>	NNT/NNH (95% CI) <sup>^</sup>
GRIPHON		Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	140 (24,3)	8,12 (5,09; 12,95)	<0,001	5 (5; 6)
			PL+PDE-5i+ERA	577	22 (3,8)			
GRIPHON	Ból szczęki	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	105 (20,6)	6,34 (3,86; 10,41)	<0,001	6 (5; 8)
			PL+PDE-5i+ERA	508	20 (3,9)			
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	12 (36,4 <sup>^</sup> )	25,81 (0,40; 1666,71)	0,13	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>^</sup> )			
GRIPHON		Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	86 (15,0)	3,73 (2,36; 5,88)	<0,001	10 (8; 15)
			PL+PDE-5i+ERA	577	26 (4,5)			
GRIPHON	Ból mięśni	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	48 (9,4)	3,20 (1,79; 5,72)	<0,001	16 (11; 30)
			PL+PDE-5i+ERA	508	16 (3,1)			
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	4 (12,1 <sup>^</sup> )	7,05 (0,10; 480,60)	0,37	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>^</sup> )			
GRIPHON		Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	86 (15,0)	3,88 (2,45; 6,16)	<0,001	10 (8; 14)
			PL+PDE-5i+ERA	577	25 (4,3)			
GRIPHON	Wymioty	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	39 (7,7)	1,42 (0,86; 2,35)	0,17	-
			PL+PDE-5i+ERA	508	28 (5,5)			
GRIPHON	Ból kończyn	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	84 (14,6)	3,23 (2,08; 5,02)	<0,001	11 (8; 17)
			PL+PDE-5i+ERA	577	29 (5,0)			
			SEL+PDE-5i+ERA	509	66 (13,0)			

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI) <sup>^</sup>	p-wartość <sup>^</sup>	NNT/NNH (95% CI) <sup>^</sup>
<b>GRIPHON</b>		Faza podtrzymania	PL+PDE-5i+ERA	508	31 (6,1)	2,29 (1,47; 3,58)	<0,001	15 (10; 31)
<i>Simonneau 2012</i>		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	10 (30,3 <sup>^</sup> )	19,93 (0,31; 1293,69)	0,16	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>^</sup> )			
<b>GRIPHON</b>		Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	60 (10,4)	2,94 (1,78; 4,86)	<0,001	16 (11; 28)
			PL+PDE-5i+ERA	577	22 (3,8)			
<b>GRIPHON</b>	Uderzenia gorąca	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	52 (10,2)	3,50 (1,97; 6,22)	<0,001	15 (10; 25)
			PL+PDE-5i+ERA	508	16 (3,1)			
<i>Simonneau 2012</i>		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	6 (18,2 <sup>^</sup> )	10,72 (0,16; 711,75)	0,27	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>^</sup> )			
<b>GRIPHON</b>		Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	57 (9,9)	1,14 (0,76; 1,69)	0,53	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	51 (8,8)			
<b>GRIPHON</b>	Zawroty głowy	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	53 (10,4)	0,90 (0,61; 1,34)	0,61	-
			PL+PDE-5i+ERA	508	58 (11,4)			
<i>Simonneau 2012</i>		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	5 (15,2 <sup>^</sup> )	8,82 (0,13; 592,05)	0,31	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>^</sup> )			
<b>GRIPHON</b>		Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	41 (7,1)	1,40 (0,86; 2,28)	0,18	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	30 (5,2)			
<b>GRIPHON</b>	Bóle stawów	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	47 (9,2)	1,81 (1,11; 2,96)	0,02	26 (14; 140)
			PL+PDE-5i+ERA	508	27 (5,3)			
			SEL+PDE-5i+ERA	575	17 (3,0)			

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI) <sup>^</sup>	p-wartość <sup>^</sup>	NNT/NNH (95% CI) <sup>^</sup>
<b>GRIPHON</b>	Ból mięśniowo-szkieletowy	Faza titracji (12 tyg.)	PL+PDE-5i+ERA	577	5 (0,9)	3,49 (1,28; 9,51)	0,02	48 (26; 201)
<b>GRIPHON</b>		Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	11 (2,2)	1,10 (0,46; 2,61)	0,83	-
			PL+PDE-5i+ERA	508	10 (2,0)			
<b>GRIPHON</b>	Zespół skróniowo-stawowy	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	3 (0,5)	1,50 (0,26; 8,68) <sup>^,^,^</sup>	0,65	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	2 (0,3)			
<b>GRIPHON</b>	Zapalenie nosogardzieli	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	3 (0,6)	3,01 (0,31; 29,00)	0,34	-
			PL+PDE-5i+ERA	508	1 (0,2)			
<i>Simonneau 2012</i>	Kaszel	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	8 (24,2 <sup>^</sup> )	1,28 (0,22; 7,31)	0,78	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	2 (20,0 <sup>^</sup> )			
<i>Simonneau 2012</i>	PAH	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	4 (12,1 <sup>^</sup> )	7,05 (0,10; 480,60)	0,37	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>^</sup> )			
<b>GRIPHON</b>	Niewydolność prawej komory	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	83 (14,43)	0,60 (0,44; 0,81)	<0,001	14 (9; 33)
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	127 (22,01)			
<i>Simonneau 2012</i>	Zapalenie płuc	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0 <sup>^</sup> )	0,113 (0,01; 1,56)	0,11	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	2 (20,0 <sup>^</sup> )			
<b>GRIPHON</b>	Zapalenie płuc	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	34 (5,91)	0,82 (0,51; 1,32)	0,41	-
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	41 (7,11)			
<b>GRIPHON</b>	Zapalenie płuc	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	17 (2,96)	0,67 (0,36; 1,26)	0,22	-
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	25 (4,33)			

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI) <sup>Δ</sup>	p-wartość <sup>Δ</sup>	NNT/NNH (95% CI) <sup>Δ</sup>
GRIPHON	Omdlenie	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	10 (1,74)	0,49 (0,23; 1,06)	0,07	-
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	20 (3,47)			
GRIPHON	Duszność	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	17 (2,96)	1,32 (0,64; 2,75)	0,46	-
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	13 (2,25)			
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0 <sup>Δ</sup> )	0,28 (0,02; 4,96)	0,39	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0 <sup>Δ</sup> )			
GRIPHON	Migotanie przedsionków	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	7 (1,22)	1,77 (0,51; 6,06)	0,37	-
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	4 (0,69)			
GRIPHON	Ból w klatce piersiowej	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	6 (1,04)	1,00 (0,32; 3,13)	1,00	-
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	6 (1,04)			
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0 <sup>Δ</sup> )	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>Δ</sup> )			
GRIPHON	Zapalenie oskrzeli	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	6 (1,04)	1,51 (0,42; 5,38)	0,53	-
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	4 (0,69)			
GRIPHON	Ostra niewydolność nerek	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	6 (1,04)	1,00 (0,32; 3,13)	1,00	-
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	6 (1,04)			
GRIPHON	Upadek	Mediana: SEL: 70,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	3 (0,52)	0,50 (0,12; 2,01)	0,33	-
		PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	6 (1,04)			
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	2 (6,1 <sup>Δ</sup> )	3,83 (0,05; 279,66)	0,54	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>Δ</sup> )			



Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI) <sup>^</sup>	p-wartość <sup>^</sup>	NNT/NNH (95% CI) <sup>^</sup>
Simonneau 2012	Ból mięśni	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0 <sup>^</sup> )	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>^</sup> )			
Simonneau 2012	Zapalenie nosogardzieli	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0 <sup>^</sup> )	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>^</sup> )			
Simonneau 2012	Nudności	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0 <sup>^</sup> )	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>^</sup> )			
Simonneau 2012	Brodawczak jamy ustnej	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0 <sup>^</sup> )	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>^</sup> )			
Simonneau 2012	Zaburzenia psychiczne	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0 <sup>^</sup> )	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>^</sup> )			
Simonneau 2012	Rwa kulszowa	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0 <sup>^</sup> )	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>^</sup> )			
Simonneau 2012	Infekcja dróg moczowych	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0 <sup>^</sup> )	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>^</sup> )			
Simonneau 2012	Wymioty	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0 <sup>^</sup> )	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0 <sup>^</sup> )			
Simonneau 2012	Interakcja alkoholu	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	0 (0,0 <sup>^</sup> )	0,17 (0,01; 3,23)	0,24	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0 <sup>^</sup> )			
Simonneau 2012	Łagodny przerost gruczołu krokowego	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	0 (0,0 <sup>^</sup> )	0,17 (0,01; 3,23)	0,24	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0 <sup>^</sup> )			

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI) <sup>^</sup>	p-wartość <sup>^</sup>	NNT/NNH (95% CI) <sup>^</sup>
Simonneau 2012	Zawał serca	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	0 (0,0 <sup>^</sup> )	0,17 (0,01; 3,23)	0,24	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0 <sup>^</sup> )			
Simonneau 2012	Operacja zaćmy	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	0 (0,0 <sup>^</sup> )	0,17 (0,01; 3,23)	0,24	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0 <sup>^</sup> )			
Simonneau 2012	Przewlekła obstrukcyjna choroba płuc	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	0 (0,0 <sup>^</sup> )	0,17 (0,01; 3,23)	0,24	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0 <sup>^</sup> )			
Simonneau 2012	Infekcja dróg oddechowych	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	0 (0,0 <sup>^</sup> )	0,17 (0,01; 3,23)	0,24	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0 <sup>^</sup> )			
Simonneau 2012	Zatrzymanie moczu	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	0 (0,0 <sup>^</sup> )	0,17 (0,01; 3,23)	0,24	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0 <sup>^</sup> )			
Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	Średnia zmiana# (SD)	MD (95% CI) <sup>^</sup>	p-wartość <sup>^</sup>	
Simonneau 2012	Skurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	-3,6 (17,3)	-0,10 (-12,23; 12,03)	0,99	
			PL+PDE-5i+ERA	10	-3,5 (17,1)			
Simonneau 2012	Rozkurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	5,4 (11,2)	2,20 (-6,61; 11,01)	0,62	
			PL+PDE-5i+ERA	10	3,2 (12,8)			
Simonneau 2012	Tętno [liczba uderzeń/min]	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	-0,1 (7,7)	-3,20 (-7,75; 1,35)	0,17	
			PL+PDE-5i+ERA	10	3,1 (6,0)			

\*Przedwczesne przerwanie leczenia bez osiągnięcia pierwszorzędownego punktu końcowego;

\*\*Po 1 pacjencie z każdej grupy przerwało badanie z powodu hospitalizacji wskutek PAH oraz 1 pt w grupie SEL z powodu AEs;

\*\*\*Dane z badania GRIPHON wyekstrahowano na podstawie danych z rejestru [clinicaltrials.gov NCT01106014](https://clinicaltrials.gov/NCT01106014);

^Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^^Ciężkie AE w badaniu GRIPHON odnotowywano w okresie do końca leczenia (EOT) oraz do 30 dni po przerwaniu leczenia;

^^^Obliczono metodą Peto;  
#Zmiana na końcu badania względem wartości wyjściowych;

## 16.12. Bezpieczeństwo na podstawie badania Coghlan 2018 (GRIPHON)

Tabela 48. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa SEL+PDE-5i+ERA w grupie pacjentów z III FC-WHO (Coghlan 2018)

Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg.]	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	wartość p*	NNT/NIH (95% CI)*
≥1 AE	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	120 (98,4)	0,19 (0,01; 3,80)	0,277	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	133 (100)			
≥1 SAE	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	60 (49,2)	0,82 (0,50; 1,34)	0,429	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	72 (54,1)			
AEs prowadzące do przerwania leczenia	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	24 (19,7)	3,01 (1,38; 6,60)	0,006	9 (5; 27)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	10 (7,5)			
Poszczególne AEs występujące u >10% pacjentów w którejkolwiek z grup podczas okresu double-blind do 7 dni po przerwaniu leczenia							
Ból głowy	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	91 (74,6)	3,91 (2,30; 6,67)	<0,001	4 (3; 5)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	57 (42,9)			
Biegunka	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	66 (54,1)	2,65 (1,59; 4,41)	<0,001	5 (3; 9)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	41 (30,8)			
Nudności	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	53 (43,4)	2,07 (1,23; 3,50)	0,007	7 (4; 21)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	36 (27,1)			
Ból w szczyce	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	52 (42,6)	5,43 (2,88; 10; 24)	<0,001	4 (3; 5)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	16 (12,0)			

Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg.]	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	wartość p*	NNT/NINH (95% CI)*
Pogorszenie PAH	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	34 (27,9)	0,64 (0,38; 1,10)	0,100	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	50 (37,6)			
Wymioty	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	28 (23,0)	2,75 (1,35; 5,60)	0,005	8 (5; 24)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	13 (9,8)			
Ból w kończynie	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	32 (26,2)	2,60 (1,34; 5,03)	0,005	8 (5; 22)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	16 (12,0)			
Duszność	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	29 (23,8)	0,84 (0,47; 1,80)	0,546	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	36 (27,1)			
Uderzenia gorąca	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	26 (21,3)	3,00 (1,41; 6,38)	0,004	8 (5; 23)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	11 (8,3)			
Zawroty głowy	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	21 (17,2)	1,05 (0,54; 2,02)	0,886	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	22 (16,5)			
Infekcja oddechowych dróg	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	16 (13,1)	0,91 (0,44; 1,85)	0,786	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	19 (14,3)			
Zapalenie nosogardzieli	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	17 (13,9)	0,86 (0,43; 1,73)	0,678	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	21 (15,8)			
Kaszel	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	17 (13,9)	0,86 (0,43; 1,73)	0,678	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	21 (15,8)			
Bóle mięśni	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	16 (13,1)	2,72 (1,08; 6,85)	0,034	13 (7; 132)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	7 (5,3)			

Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg.]	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	wartość p*	NNT/NINH (95% CI)*
Zmęczenie	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	15 (12,3)	0,96 (0,46; 2,01)	0,907	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	17 (12,8)			
Obrzęki obwodowe	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	15 (12,3)	0,48 (0,25; 0,95)	0,034	10 (6; 94)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	30 (22,6)			
Zapalenie oskrzeli	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	14 (11,5)	1,31 (0,58; 2,95)	0,519	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	12 (9,0)			
Niewydolność prawej komory	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	13 (10,7)	0,81 (0,38; 1,75)	0,599	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	17 (12,8)			
Ból brzucha	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	9 (7,4)	1,10 (0,42; 2,86)	0,849	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	9 (6,8)			
Bóle stawów	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	13 (10,7)	0,87 (0,40; 1,90)	0,730	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	16 (12,0)			
Omdlenie	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	13 (10,7)	0,94 (0,43; 2,06)	0,874	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	15 (11,3)			
Utrata apetytu	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	4 (3,3)	0,27 (0,09; 0,83)	0,022	13 (8; 57)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	5 (3,8)			
Astenia	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	6 (4,9)	1,32 (0,39; 4,45)	0,650	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	5 (3,8)			
TEAES							

Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg.]	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	wartość p*	NNT/NINH (95% CI)*
≥1 TEAE	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	114 (93,4)	9,15 (4,12; 20,30)	<0,001	4 (3; 5)
		PL+PDE-5i+ERA	133	81 (60,9)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	87 (83,7)	2,93 (1,55; 5,57)	<0,001	5 (4; 12)
		PL+PDE-5i+ERA	118	75 (63,6)			
Ból głowy	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	88 (72,1)	4,58 (2,70; 7,79)	<0,001	3 (3; 5)
		PL+PDE-5i+ERA	133	48 (36,1)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	62 (59,6)	3,23 (1,86; 5,61)	<0,001	4 (3; 7)
		PL+PDE-5i+ERA	118	37 (31,4)			
Biegunka	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	54 (44,3)	3,80 (2,14; 6,74)	<0,001	4 (3; 7)
		PL+PDE-5i+ERA	133	23 (17,3)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	45 (43,3)	2,24 (1,27; 3,95)	0,005	6 (4; 19)
		PL+PDE-5i+ERA	118	30 (25,4)			
Nudności	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	44 (36,1)	2,44 (1,38; 4,31)	0,002	6 (4; 16)
		PL+PDE-5i+ERA	133	25 (18,8)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	32 (30,8)	2,32 (1,22; 4,41)	0,011	7 (4; 29)
		PL+PDE-5i+ERA	118	19 (16,1)			
Ból szczytki	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	50 (41,0)	10,85 (4,87; 24,17)	<0,001	3 (3; 4)
		PL+PDE-5i+ERA	133	8 (6,0)			
		SEL+PDE-5i+ERA	104	36 (34,6)		<0,001	

Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg.]	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	wartość p*	NNT/NINH (95% CI)*
	Faza podtrzymania	PL+PDE-5i+ERA	118	11 (9,3)	5,15 (2,46; 10,80)		4 (3; 7)
	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	23 (18,9)	4,92 (1,93; 12,54)	<0,001	7 (5; 16)
		PL+PDE-5i+ERA	133	6 (4,5)			
Wymioty	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	12 (11,5)	1,79 (0,70; 4,58)	0,221	-
		PL+PDE-5i+ERA	118	8 (6,8)			
	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	15 (12,3)	2,52 (0,99; 6,42)	0,052	-
		PL+PDE-5i+ERA	133	7 (5,3)			
Ból mięśni	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	9 (8,7)	2,70 (0,81; 9,04)	0,107	-
		PL+PDE-5i+ERA	118	4 (3,4)			
	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	14 (11,5)	1,79 (0,74; 4,29)	0,195	-
		PL+PDE-5i+ERA	133	9 (6,8)			
Zawroty głowy	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	14 (13,5)	0,99 (0,46; 2,14)	0,983	-
		PL+PDE-5i+ERA	118	16 (13,6)			
	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	28 (23,0)	4,10 (1,85; 9,11)	<0,001	7 (5; 14)
		PL+PDE-5i+ERA	133	9 (6,8)			
Ból kończyn	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	23 (22,1)	3,07 (1,38; 6,80)	0,006	8 (5; 24)
		PL+PDE-5i+ERA	118	10 (8,5)			
	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	24 (19,7)	3,83 (1,65; 8,89)	0,002	8 (5; 19)
		PL+PDE-5i+ERA	133	8 (6,0)			

Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg.]	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	wartość p*	NNT/NINH (95% CI)*
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	22 (21,2)	3,69 (1,56; 8,70)	0,003	7 (5; 19)
		PL+PDE-5i+ERA	118	8 (6,8)			
Bóle stawów	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	7 (5,7)	0,61 (0,23; 1,61)	0,322	-
		PL+PDE-5i+ERA	133	12 (9,0)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	12 (11,5)	1,58 (0,64; 3,92)	0,324	-
		PL+PDE-5i+ERA	118	9 (7,6)			
Ból mięśniowo-szkieletowy	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	7 (5,7)	8,03 (0,97; 66,29)	0,053	-
		PL+PDE-5i+ERA	133	1 (0,8)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	5 (4,8)	1,44 (0,38; 5,51)	0,595	-
		PL+PDE-5i+ERA	118	4 (3,4)			
Zespół stawowy	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	-	-	-	-
		PL+PDE-5i+ERA	133	1 (0,8)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	-	-	-	-
		PL+PDE-5i+ERA	118	-			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych



## 16.13. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

### 16.13.1. Ocena wg *Cochrane Collaboration*

Tabela 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)

Tabela 50. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań *Simonneau 2012* i *GRIPHON* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badania		<i>Simonneau 2012</i>	<i>GRIPHON</i>
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Nieznane (?)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)	Niskie (+)

Badania		Simonneau 2012	GRIPHON
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)	Niskie (+)

Tabela 51. Uzasadnienie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu GRIPHON zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Badanie GRIPHON		
Kategoria	Ryzyko	Uzasadnienie
Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Niskie	Randomizacja 1:1 ze stratyfikacją względem ośrodka do dwóch grup: seleksypag (SEL) i placebo (PL). W badaniu przeprowadzono randomizację centralną. Randomizacja z zastosowaniem IVRS/IWRS.
Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Niskie	W procedurze randomizacji wykorzystano system odpowiedzi głosowych IVRS ( <i>Interactive Voice Response System</i> ) lub system internetowy IWRS ( <i>Interactive Web Response System</i> ), zapewniający utajnienie randomizacji.
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Niskie	Badanie podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed badaczem oraz personelem badawczym, pacjentami uczestniczącymi w badaniu, osobami monitorującymi, sponsorami. Badany lek oraz odpowiadające mu placebo były nie do odróżnienia, wszyscy pacjenci otrzymywali leki w identycznie zapakowany sposób.
Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niskie	Skuteczność i bezpieczeństwo: oceniający wyniki zostali zaślepieni. Niezależny Komitet Monitorujący Dane (ang. <i>Data Monitoring Committee</i> , DMC) w regularnych odstępach czasu będzie przeglądać niezablokowane dane dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji, w celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów
Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Niskie	Analiza ITT zachowana w ocenie skuteczności za wyjątkiem oceny FC-WHO, 6MWT i zmiany poziomu NT proBNP. W ocenie bezpieczeństwa analizę przeprowadzono dla <i>safety population</i> , czyli pacjentów, którzy faktycznie otrzymali leczenie w ramach grupy do której zostali przydzieleni. Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Niskie	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.
Inne	Niskie	Nie stwierdzono.

Tabela 52. Uzasadnienie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu *Simonneau 2012* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badanie <i>Simonneau 2012</i>		
Kategoria	Ryzyko	Uzasadnienie
Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Niskie	Randomizacja 3:1 do dwóch grup: seleksypag i placebo - komputerowo wygenerowany kod przez <i>Penn Pharmaceutical Services Ltd, UK</i>
Utajenie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Nieznane	W badaniu nie przedstawiono informacji na temat utajenia randomizacji.
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Niskie	Tak, podwójnie zaślepienie ( <i>double-blind</i> ) względem pacjentów, lekarzy i oceniających wyniki.
Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Niskie	Skuteczność i bezpieczeństwo: oceniający wyniki zostali zaślepieni.
Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Niskie	Analiza ITT zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa. Dodatkowo przeprowadzono analizę dla pierwszorzędnego punktu końcowego dla populacji PP ( <i>per protocol</i> ), a więc wszystkich pacjentów leczonych, którzy nie naruszyli protokołu badania w sposób, który mógł wpłynąć na ocenę efektu badanego leku. Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania. Przerwanie leczenia z poszczególnych przyczyn występowało ze zbliżoną częstością w porównywanych ramionach badania. W obu ramionach odnotowano niską utratę pacjentów z badania.
Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Niskie	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.
Inne	Niskie	Nie stwierdzono.

Tabela 53. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *EPITOME-1* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie (-)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 54. Uzasadnienie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu EPITOME-1 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Badanie EPITOME-1		
Kategoria	Ryzyko	Uzasadnienie
Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Niskie	Pacjentów poddano randomizacji za pomocą WebEZ™ (baza internetowa firmy Almac) przypisująca każdemu choremu odpowiedni numer, a następnie przypisująca ich do grup w stosunku 2:1 (Veletri® vs Flolan®)
Utajenie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Niskie	W badaniu wykorzystano system WebEZ™ zapewniający utajnienie randomizacji.
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Wysokie	Brak. Badanie bez zaślepienie ( <i>open-label</i> ).
Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Wysokie	Brak. Badanie bez zaślepienie ( <i>open-label</i> ).
Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Niskie	Niezachowana w ocenie skuteczności), brak danych dla oceny bezpieczeństwa. Przedstawiono informacje na temat utraty pacjentów z badania [łącznie utracono 3 chorych (10%) z powodu zgonu: 2 w trakcie 28 dni leczenia, 1 w 30 dniowym okresie obserwacyjnym, wszyscy utraceni chorzy przyjmowali Veletri®].
Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Niskie	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.
Inne	Niskie	Nie stwierdzono.

### 16.13.2. Ocena badań w skali NOS i NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2012).

Tabela 55. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

5. Czy badanie było prospektywne?

6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?

7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?

8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 56. Ocena wiarygodności badania *Olsson 2019* w skali *NICE*

Pytania	<i>Olsson 2019</i>
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1
Suma (max.8 punktów)	6/8

Tabela 57. Ocena wiarygodności badania *Tanabe 2017* w skali *NICE*

Pytania	<i>Tanabe 2017</i>
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1

Pytania	Tanabe 2017
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1
Suma (max.8 punktów)	8/8

Tabela 58. Ocena wiarygodności badania *Berlier 2019* w skali NICE

Pytania	Berlier 2019
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1
Suma (max.8 punktów)	5/8

Tabela 59. Ocena wiarygodności badania *Barnikel 2019* w skali NICE

Pytania	Barnikel 2019
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1

Pytania	Barnikel 2019
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1
Suma (max.8 punktów)	5/8

Tabela 60. Skala *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części <i>Dobór pacjentów</i> oraz <i>Ocena efektów zdrowotnych</i> . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części <i>Czynniki zakłócające</i>	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> <li>a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *</li> <li>b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*</li> <li>c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy</li> <li>d) brak opisu</li> </ul>
	2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> <li>a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *</li> <li>b) dobrani w inny sposób</li> <li>c) brak opisu</li> </ul>
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? <ul style="list-style-type: none"> <li>a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</li> <li>b) ustrukturyzowany wywiad *</li> <li>c) spontaniczne raportowanie</li> <li>d) brak opisu</li> </ul>
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania <ul style="list-style-type: none"> <li>a) tak *</li> <li>b) nie</li> </ul>
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? <ul style="list-style-type: none"> <li>a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *</li> <li>b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)</li> </ul>
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny? <ul style="list-style-type: none"> <li>a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</li> <li>b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>) *</li> <li>c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów</li> <li>d) brak opisu</li> </ul>
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne? <ul style="list-style-type: none"> <li>a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)</li> <li>b) nie</li> </ul>
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto? <ul style="list-style-type: none"> <li>a) tak *</li> </ul>

	<p>b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - &gt; ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *</p> <p>c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie &lt; ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania</p> <p>d) nie podano</p>
--	---

Tabela 61. Ocena wiarygodności badania Bergot 2014 oraz badania Jacobs 2009 w skali NOS

Badanie	Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych		
	1	2	3	4		1	2	3
Pytanie	1	2	3	4	1	1	2	3
Bergot 2014	*	*	*	*	**	*	*	*
Jacobs 2009	*	*	*	*	*	*	*	*

### 16.13.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 62. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [11]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <input type="checkbox"/> Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:				
Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych: <input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędu systematycznego				
Jeśli TAK:				
Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane: <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy oraz <input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności <input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu				
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?				
Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:				
<input type="checkbox"/> wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> lub wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) <input type="checkbox"/> lub wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT				
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):				
Jeśli TAK:				



<input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) <input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)	Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe: <input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych <input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych <input type="checkbox"/> zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie <input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie <input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	
Jeśli TAK, jedno z poniższych:	
<input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej <input type="checkbox"/> lub co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka	
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	
Jeśli TAK, jedno z poniższych:	
<input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych <input type="checkbox"/> lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka	
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:	Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:
<input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu	<input type="checkbox"/> wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):	Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):
<input type="checkbox"/> opis populacji <input type="checkbox"/> opis interwencji <input type="checkbox"/> opis komparatorów <input type="checkbox"/> opis punktów końcowych <input type="checkbox"/> opis metodyki badań	<input type="checkbox"/> szczegółowy opis populacji <input type="checkbox"/> szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy) <input type="checkbox"/> opis ośrodków badania <input type="checkbox"/> zakres czasowy okresu obserwacji
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu ( <i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	
RCTs	
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:	Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):
<input type="checkbox"/> z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, <i>i</i> <input type="checkbox"/> z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny)	<input type="checkbox"/> z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, <i>i</i> <input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego
nRCTs	
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:	Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):
<input type="checkbox"/> z czynników zakłócających, <i>i</i> <input type="checkbox"/> z błędów selekcji	

	<input type="checkbox"/> metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, i <input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	
Jeśli TAK:	<input type="checkbox"/> wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	
RCTs	nRCTs
Jeśli TAK:	Jeśli TAK:
<input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych <input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna <input type="checkbox"/> oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności	<input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych <input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna <input type="checkbox"/> oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych <input type="checkbox"/> oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metody badań uwzględniono w przeglądzie
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	
Jeśli TAK:	<input type="checkbox"/> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu <input type="checkbox"/> lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	
Jeśli TAK:	<input type="checkbox"/> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu <input type="checkbox"/> lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	
Jeśli TAK:	<input type="checkbox"/> nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach <input type="checkbox"/> lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	

Jeśli TAK:

- przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu

16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?

Jeśli TAK:

- autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub,  
 autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów

\*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 63. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

\*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 64. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (Lajoie 2016, Liu 2016, Badiani 2015, Jain 2017)

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	Lajoie 2016	Liu 2016	Badiani 2015	Jain 2017
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu	TAK	TAK	TAK	TAK

systematycznego komponenty PICO?	zawierają			
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	NIE	NIE	TAK
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	TAK
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo tak: przeszukano bazy danych MEDLINE, Embase, Cochrane, podano datę wyszukiwania, przeszukiwano referencje, abstrakty konferencyjneprzeszukiwano szarą literaturę	Częściowo tak: przeszukano bazy danych PubMed, Embase, Cochrane oraz <i>ClinicalTrials.gov</i> , podano datę ostatniego wyszukiwania (październik 2015 r.), przeszukiwano listę referencji, podano słowa kluczowe	Częściowo tak: przeszukano bazy danych PubMed, Embase, Cochrane reviews, data wyszukiwania: styczeń 2000 r. - 31 grudzień 2014 r., pdano słowa kluczowe	Częściowo tak: przeszukano bazy danych MEDLINE, the Cochrane Register, EMBASE, CINAHL oraz <i>ClinicalTrials.gov</i> , (od 1 stycznia 1990-3 marca 2016 r.), podano słowa kluczowe
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	NIE	NIE	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	TAK	NIE	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu ( <i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK	NIE	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE

11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK	TAK	TAK	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	TAK	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>PODSUMOWANIE OCENY</b>	<b>Niska</b>	<b>Niska</b>	<b>Krytycznie niska</b>	<b>Wysoka</b>

Tabela 65. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (Fox 2016, Wang 2018, Lin 2018, Picken 2019)

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	Fox 2016	Wang 2018	Lin 2018	Picken 2019
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo tak: przeszukano bazy danych MEDLINE, Embase, Cochrane oraz	Częściowo tak: przeszukano bazy danych PubMed, Embase, Cochrane oraz	Częściowo tak: przeszukano bazy danych PubMed, Embase, Cochrane, przeszukiwano	Częściowo tak: przeszukano bazy danych PubMed/Medline, Scopus EMBASE,

	<i>ClinicalTrials.gov</i> , podano datę wyszukiwania, przeszukiwano listę referencji, abstrakty konferencyjne ze spotkań/towarzystw naukowych, podano słowa kluczowe	<i>ClinicalTrials.gov</i> , przeszukiwano referencje, podano słowa kluczowe	referencje, podano słowa kluczowe, podano datę ostatniego wyszukiwania	Cochrane, Highwire, Springer link, Sciencedirect, Wiley library, podano słowa kluczowe, podano datę ostatniego wyszukiwania
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu ( <i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	NIE	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK	NIE	NIE	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	NIE	NIE	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK	NIE	TAK	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu	TAK	NIE	NIE	TAK

ocenili	prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?			
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
<b>PODSUMOWANIE OCENY</b>	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

## 16.14. Formularze ekstrakcji danych

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

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny wiarygodności w skali..... Podtyp AOTMiT:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

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

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Zaślepienie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:



Publikacje:

### 16.14.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

### 16.14.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

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

### 16.14.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

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

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

---

---

---

---

---

---

### 16.14.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):.....

Data:.....

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

---



---



---



---

## 17. PIŚMIENNICTWO

### 17.1. Metodyka i streszczenie

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Uptravi® (seleksypag), 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600 mikrogramów, tabletki powlekane [EMA, data ostatniego dostępu: 14.11.2019 r]
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2011.
5. [REDACTED] Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2019. Praca nieopublikowana.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
7. 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).
8. EUnetHTA Guidelines: Internal validity of non-randomised studies (NRS) on interventions, July 2015.
9. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf).
10. Wells GA, et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008
12. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375
13. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med*. 17, 873–890.
14. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*.
15. Galie N. et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1). pii: 1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018. Print 2019 Jan.

### 17.2. Piśmiennictwo do analizy głównej

#### SEL+PDE-5i+ERA

16. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2012; 40: 874–880.
17. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N et al. for the GRIPHON Investigators: Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2015, 373: 2522-2533.

18. Protocol for: Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N et al. for the GRIPHON Investigators: Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2015, 373: 2522-2533. (Protokół badania udostępniony online jako materiał dodatkowy do publikacji Sitbon 2015) [protokół] [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1503184/suppl\\_file/nejmoa1503184\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1503184/suppl_file/nejmoa1503184_protocol.pdf)

19. Coghlan JG., Channick R., Chin K., et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from randomized controlled GRIPHON study, *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; 18:37-47.

#### EPO+PDE-5i+ERA

20. Bergot E, Sitbon O, Cottin V, Prévôt G, Canuet M, Bourdin A et al.: Current epoprostenol use in patients with severe idiopathic, heritable or anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension: Data from the French pulmonary hypertension registry. *Int J Cardiol* 2014, 172: 561-567.

21. Chin KM, Badesch DB, Robbins IM, Tapson VF, Palevsky HI, Kim NH et al.: Two formulations of epoprostenol sodium in the treatment of pulmonary arterial hypertension: EPITOME-1 (epoprostenol for injection in pulmonary arterial hypertension), a phase IV, open-label, randomized study. *Am Heart J* 2014, 167: 218-225.

#### TRE+PDE-5i+ERA

22. Jacobs W, Boonstra A, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf AJ Addition of prostanoids in pulmonary hypertension deteriorating on oral therapy. *Heart Lung Transplant*. 2009 Mar;28(3):280-4. doi: 10.1016/j.healun.2008.12.003.

23. Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, Gall H, Heine A, Ghofrani HA, Fuge J, Ewert R, Hoeper MM. Intravenous treprostinil as an add-on therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Jul;38 (7) :748-756. doi: 10.1016/j.healun.2019.05.002. Epub 2019 May 7.

#### ILO+PDE-5i+ERA

24. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):858-63. (badanie nieuwzględnione w niniejszej analizie).

### 17.3. Przeglądy systematyczne

25. Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S et al.: Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016, 4: 291-305.

26. Liu HL, Chen XY, Li JR, Su SW, Ding T, Shi CX et al.: Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest* 2016, 150: 353-366.

27. Badiani B, Messori A: Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-analysis. *Heart Lung Circul* 2016, 25: 46-52.

28. Jain S, Khera R, Girotra S, Badesch D, Wang Z, Murad MH et al.: Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* 2017, 151: 90-105.

29. Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, Shimony A, Kramer MR: Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016, 32: 1520-1530.

30. Wang S, Yu M, Zheng X, Dong S. A Bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of eighteen targeted drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension. *Drug Deliv*. 2018 Nov;25(1):1898-1909.

31. Lin H, Wang M, Yu Y, Qin Z, Zhong X, Ma J, Zhao F, Zhang X. Efficacy and tolerability of pharmacological interventions for pulmonary arterial hypertension: a network meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018 Jun;50:1-10. doi: 10.1016/j.pupt.2017.11.002. Epub 2017 Nov 8.

32. Picken C, Fragkos KC, Eddama M, Coghlan G, Clapp LH. Adverse Events of Prostacyclin Mimetics in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 Apr 9;8(4). pii: E481.

#### 17.4. Przedłużone fazy badań RCT

33. Galie N., Long-term survival and safety with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the GRIPHON study and its open-label extension, ERS presentation, 2018.
34. FDA: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/207947Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207947Orig1s000MedR.pdf) (przedłużona faza badania *Simonneau 2012*).

#### 17.5. Analiza uzupełniająca

35. Tanabe N. Efficacy and Safety of an Orally Administered Selective Prostacyclin Receptor Agonist, Selexipag, in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J.* 2017 Aug 25;81(9):1360-1367. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1348. Epub 2017 Apr 18.

#### 17.6. Efektywność praktyczna

36. Berlier C, Schwarz EI, Saxer S, Lichtblau M, Ulrich S. Real-Life Experience with Selexipag as an Add-On Therapy to Oral Combination Therapy in Patients with Pulmonary Arterial or Distal Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Retrospective Analysis. *Lung.* 2019 Apr 8. doi: 10.1007/s00408-019-00222-7.
37. Barnikel M, Kneidinger N, Klenner F, Waelde A, Arnold P, Sonneck T, Behr J, Neurohr C, Milger K. Real-life data on Selexipag for the treatment of pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2019 Jan-Mar;9(1):2045894019832199. doi: 10.1177/2045894019832199.
38. Franco-Palacios D., Lewis D., Nunes F., et al. Tolerability and Efficacy of Selexipag in Real Life Clinical Setting, American College of Chest Physicians, Chest Annual Meeting 2017, Toronto, Canada, [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(17\)32553-9/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(17)32553-9/abstract)
39. Benza RL, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012; 142:448-56.
40. McLaughlin V.V. et al. Baseline and demographic data on the first 250 patients from SPHERE (Upravi [selexipag]: the users drug registry), [https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1\\_MeetingAbstracts.A5693](https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A5693)
41. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03278002> [SPHERE].

#### 17.7. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

42. European Medicines Agency [<http://www.ema.europa.eu>]
43. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>]
44. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>]
45. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>]
46. FDA, Upravi [[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/207947s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207947s000lbl.pdf)] – data ostatniego dostępu: 14.11.2019.
47. EMA reviewing safety of Upravi for polmonary arterial hypertension [[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2017/02/news\\_detail\\_002691.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/02/news_detail_002691.jsp)] – data ostatniego dostępu: 14.11.2019.
48. EMA concludes safety review of Upravi\_7April2017 [[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2017/04/WC500225352.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/04/WC500225352.pdf)] – data ostatniego dostępu 14.11.2019.
49. URPLW MiPB [<http://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-20022017-r-w-sprawie-oceny-bezpiecze%C5%84stwa-leku-upravi-stosowanego-w-leczeniu>] – data ostatniego dostępu: 14.11.2019.
50. URPLW MiPB [<http://www.urpl.gov.pl/pl/printpdf/3786>] – data ostatniego dostępu: 14.11.2019.
51. Skoro-Sajer N, Lang I. Selexipag, an orally available IP receptor agonist, in the treatment of pulmonary arterial hypertension: current evidence and future prospects. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2017; 5(2): 193-200.

52. Skoro-Sajer N, Lang IM. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin.Pharmacother.* 2014; 15(3): 429-436.
53. <https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system-17>
54. Preston I R, Channick N C, et al., Temporary treatment interruptions with oral selexipag in pulmonary arterial hypertension: Insights from the Prostacyclin (PGI2) Receptor Agonist in Pulmonary Arterial Hypertension (GRIPHON) study, *J Heart Lung Transplant.* 2018 Mar;37(3):401-408.

## 17.8. Ograniczenia i dyskusja

55. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

## 17.9. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla seleksypagu<sup>2</sup>

### Nieadekwatna metodyka (brak RCT, analizy retrospektywne, analizy post-hoc)

56. Berlier C, Schwarz EI, Saxer S, Lichtblau M, Ulrich S. Real-Life Experience with Selexipag as an Add-On Therapy to Oral Combination Therapy in Patients with Pulmonary Arterial or Distal Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Retrospective Analysis. *Lung.* 2019 Apr 8. doi: 10.1007/s00408-019-00222-7.
57. Barnikel M, Kneidinger N, Klenner F, Waelde A, Arnold P, Sonneck T, Behr J, Neurohr C, Milger K. Real-life data on Selexipag for the treatment of pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2019 Jan-Mar;9(1):2045894019832199. doi: 10.1177/2045894019832199.
58. Preston I R, Channick N C, et al., Temporary treatment interruptions with oral selexipag in pulmonary arterial hypertension: Insights from the Prostacyclin (PGI2) Receptor Agonist in Pulmonary Arterial Hypertension (GRIPHON) study, *J Heart Lung Transplant.* 2018 Mar;37(3):401-408.
59. Channick R, Chin K, Di Scala L, Frey A, Preiss R, Gaine S et al.: Individualized dosing of selexipag based on tolerability in the GRIPHON study shows consistent efficacy and safety in patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). *Chest* 2015, 148.

### Nieadekwatny typ publikacji (badania wtórne, listy, komentarze, artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne niespełniające kryteriów włączenia do analizy)

60. Asaki T, Kuwano K, Morrison K, Gatfield J, Hamamoto T, Clozel M: Selexipag: An Oral and Selective IP Prostacyclin Receptor Agonist for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Med Chem* 2015, 58: 7128-7137.
61. Baker WL, Darsaklis K, Singhvi A, Salerno EL. *Ann Pharmacother.* 2017 Jun;51(6):488-495. doi: 10.1177/1060028017697424. Epub 2017 Feb 1. Selexipag, an Oral Prostacyclin-Receptor Agonist for Pulmonary Arterial Hypertension.
62. Bruderer S, Hurst N, Remenova T, Dingemans J. Clinical pharmacology, efficacy, and safety of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Jun;16(6):743-751 doi: 10.1080/14740338.2017.1328052. Epub 2017 May 23.
63. Benza RL, et al. *Chest* 2012; 142:448-56.
64. Duggan ST, Keam SJ, Burness CB: Selexipag: A Review in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016.
65. Ghosh RK, Ball S, Das A, Bandyopadhyay D, Mondal S, Saha D et al.: Selexipag in Pulmonary Arterial Hypertension: Most Updated Evidence From Recent Preclinical and Clinical Studies. *J Clin Pharmacol* 2016.
66. Hardin EA, Chin KM: Selexipag in the treatment of pulmonary arterial hypertension: design, development, and therapy. *Drug Des Devel Ther* 2016, 10: 3747-3754.
67. Highland KB, Hull M, Pruett J, Elliott C, Tsang Y, Drake W. Baseline history of patients using selexipag for pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis.* 2019 Jan-Dec;13:1753466619843774.

<sup>2</sup> Część zidentyfikowanych badań pokrywała się w przypadku wyszukiwania dla ocenianej interwencji oraz komparatorów

68. Jiménez A, Ais A, Beaudet A, Gil A. Determining the value contribution of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in Spain using reflective multi-criteria decision analysis (MCDA). *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Dec 10;13(1):220. doi: 10.1186/s13023-018-0966-4.
69. Richter MJ, Gall H, Grimminger J, Grimminger F, Ghofrani HA: Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2016, 17: 1825-1834.
70. Scott LJ: Selexipag: First Global Approval. *Drugs* 2016, 76: 413-418.
71. Selexipag (Upravi) for pulmonary arterial hypertension. *Med Lett Drugs Ther* 2016, 58: 21-22.
72. Skoro-Sajer N, Lang I. Selexipag, an orally available IP receptor agonist, in the treatment of pulmonary arterial hypertension: current evidence and future prospects. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2017; 5(2): 193-200.
73. Skoro-Sajer N, Lang IM. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin.Pharmacother.* 2014; 15(3): 429-436.
74. Skoro-Sajer N, Lang I: Selexipag, an orally available IP receptor agonist, in the treatment of pulmonary arterial hypertension: current evidence and future prospects. *Expert Opin Orphan Drugs* 2017, 1-8.

#### Nieadekwatna interwencja

75. El-Kersh K, Smith JS: Transition From Inhaled Treprostinil to Selexipag in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Ther* 2016.
76. Frost A, Janmohamed M, Fritz JS, et al. Safety and tolerability of transition from inhaled treprostinil to oral selexipag in pulmonary arterial hypertension: Results from the TRANSIT-1 study. *J Heart Lung Transplant.* 2019 Jan;38(1):43-50. doi: 10.1016/j.healun.2018.09.003. Epub 2018 Sep 12.
77. Preston I, Ishizawa D, Burger C, Waxman A, White J, Hill N: Transition from inhaled to parenteral treprostinil in selected patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011, 140.
78. Verlinden NJ, Walter C, Kanwar M, Raina A. Transition From Oral Treprostinil to Selexipag in a Patient With Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Pharmacother.* 2019 Apr 4:1060028019843665. doi: 10.1177/1060028019843665. [Epub ahead of print].

#### Nieadekwatna populacja

79. Tanabe N. Efficacy and Safety of an Orally Administered Selective Prostacyclin Receptor Agonist, Selexipag, in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J.* 2017 Aug 25;81(9):1360-1367. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1348. Epub 2017 Apr 18.
80. Beghetti M, Channick R, Chin K, Di Scala L, Gaine S, Ghofrani HA et al.: Selexipag for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (PAH-CHD) after defect correction: Insights from the randomized controlled GRIPHON study. *Eur Heart J* 2016, 37: 1243.
81. Chin KM, Channick R, Frey A, Gaine S, Ghofrani HA, Hoepfer M et al.: Selexipag prolongs the time to morbidity/mortality events in key subgroup populations: Results from griphon, a randomized controlled study in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015, 191
82. Chin KM, Rubin LJ, Channick R, Di Scala L, Gaine S, Galié N, et al. Association of NT-proBNP and Long-Term Outcome in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Insights from the Phase III GRIPHON Study. *Circulation.* 2019 Apr 15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039360. [Epub ahead of print].
83. Beghetti M, Channick RN, Chin KM, Di Scala L, Gaine S, Ghofrani HA, Hoepfer MM, Lang IM, McLaughlin VV, Preiss R, Rubin LJ, Simonneau G, Sitbon O, Tapson VF, Galié N. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail.* 2019 Mar;21(3):352-359. doi: 10.1002/ejhf.1375. Epub 2019 Jan.
84. Gaine S et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017 Aug 17;50(2). pii: 1602493. doi: 10.1183/13993003.02493-2016. Print 2017 Aug.
85. Lang I, Gaine S, Galié N, Ghofrani HA, Le Brun FO, McLaughlin V et al.: Effect of selexipag on long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) receiving one, two or no PAH therapies at baseline: Results from the GRIPHON study. *Eur Heart J* 2015, 36: 381-382.
86. Langleben D, Beghetti M, Channick R, Chin K, DiScala L, Gaine S et al.. Selexipag for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (PAH-CHD) after defect correction: Insights from the randomised controlled griphon study. *Canadian Journal of Cardiology* 32[10], S162. 2016.



87. Sitbon O, Channick R, Chin K, Frey A, Galie N, Ghofrani HA et al.: Effect of selexipag on longterm outcomes in key subgroups of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): GRIPHON study results. *Eur Respir J* 2015, 46.

#### Abstrakty, postery konferencyjne

88. Chin K., Highland K., Kim N., et al. Baseline and demographic data on the first 150 patients from SPHERE (Uptravi [selexipag]: the users drug registry), Abstract B67, 6WSPH, Nice 2018.
89. Franco-Palacios D., Lewis D., Nunes F., et al. Tolerability and Efficacy of Selexipag in Real Life Clinical Setting, American College of Chest Physicians, Chest Annual Meeting 2017, Toronto, Canada
90. Galie N., Long-term survival and safety with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the GRIPHON study and its open-label extension, ERS presentation.
91. Galie N, Channick R, Chin K, Frey A, Gaine S, Ghofrani A et al.: Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: Results of the griphon study. *J Heart Lung Transplant* 2015, 34: S163
92. McLaughlin VV, Channick R, Chin K, Frey A, Gaine S, Ghofrani A et al.: Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: Results of the GRIPHON study. *J Am Coll Cardiol* 2015, 65: A1538.
93. Sitbon O., Chin KM., Channick RN., et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension (PAH: Insights from the GRIPHON study (ERS 2018 abstract).

### 17.10. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla treprostynilu<sup>3</sup>

#### Nieadekwatny typ publikacji (np. badania wtórne, listy, komentarze, artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, badania farmakokinetyczne)

94. Augustovski F, Pichon RA, Alcaraz A, Bardach A, Ferrante D, Garcia MS et al.: Prostacyclins (epoprostenol, iloprost, treprostynil and beraprost) for the management of primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension in collagen vascular disease (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2005.
95. Andreassen AK, Gude E, Solberg OG, Ueland T: [Treatment of idiopathic pulmonary arterial hypertension]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2011, 131: 1285-1288.
96. Chua R, Keogh A: Combining treprostynil and sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Intern Med J* 2005, 35: 684-685.
97. Das A, Shabbir A, Sehgal S, Highland KB: Cutaneous hypersensitivity and eosinophilia associated with treprostynil. *Pulm Pharmacol Ther* 2015, 35: 17-18.
98. El-Kersh K, Ruf K, Smith JS: Rapid inpatient titration of intravenous treprostynil for pulmonary arterial hypertension: Safe and tolerable. *Chest* 2014, 146.
99. El-Kersh K, Ruf KM, Smith JS. Rapid Inpatient Titration of Intravenous Treprostynil for Pulmonary Arterial Hypertension: Safe and Tolerable. *Am J Ther.* 2018 Mar/Apr;25(2):e213-e217. doi: 10.1097/MJT.000000000000443.
100. 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.
101. Alkukhun L, Bair N, Dweik R, Tonelli A: Subcutaneous to intravenous prostacyclin analogue transition in pulmonary hypertension. *Chest* 2013, 144.
102. Alkukhun L, Bair ND, Dweik RA, Tonelli AR: Subcutaneous to intravenous prostacyclin analog transition in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014, 63: 4-8.
103. Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF et al.: Long-term effects of inhaled treprostynil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostynil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2011, 30: 1327-1333.
104. Benza RL, Tapson VF, Gomberg-Maitland M, Poms A, Barst RJ, McLaughlin VV: One-year experience with intravenous treprostynil for pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2013, 32: 889-896.

<sup>3</sup> Część zidentyfikowanych badań pokrywała się w przypadku wyszukiwania dla ocenianej interwencji oraz komparatorów

105. Al-Naamani N, Hill N, Preston I: Pulmonary arterial capacitance predicts 1-year survival but not change in 6-minute walk distance in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2015, 148.
106. Al-Naamani N, Roberts KE, Hill NS, Preston IR: Imatinib for treatment of pulmonary hypertension associated with gaucher disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
107. Al-Naamani N, Roberts KE: A case of giant pulmonary arteries. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
108. Ataya A, Somoracki A, Cope J, Alnuaimat H: Transitioning from parenteral to inhaled prostacyclin therapy in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2016, 40: 39-43.
109. Ataya A, Somoracki A, Walker M, Cope J, Alnuaimat H: Transitioning from parenteral to inhaled prostacyclin therapy in pulmonary arterial hypertension: A single center experience. *Chest* 2015, 148.
110. Badiani B, Messori A: Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-analysis. *Heart Lung Circul* 2016, 25: 46-52.
111. Bajwa AA, Qureshi T, Shujaat A, Seeram V, Jones LM, Al-Saffar F et al.: Predicting the Need for Upfront Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015, 20: 395-400.
112. Barnett CF, Alvarez P, Park MH: Pulmonary Arterial Hypertension: Diagnosis and Treatment. *Cardiol Clin* 2016, 34: 375-389.
113. Barnes H, Yeoh HL, Fothergill T, Burns A, Humbert M, Williams T. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 May 1;5:CD012785. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension.
114. Benza RL, et al. *Chest* 2012; 142:448-56.
115. Alraiyes A, Heresi GA, Minai OA: Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: Response to vasoactive therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
116. Lajoie AC, Lauzi+Ère G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S et al.: Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016, 4: 291-305.
117. Liu HL, Chen XY, Li JR, Su SW, Ding T, Shi CX et al.: Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest* 2016, 150: 353-366.
118. Badiani B, Messori A: Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-analysis. *Heart Lung Circul* 2016, 25: 46-52.
119. Jain S, Khara R, Girotra S, Badesch D, Wang Z, Murad MH et al.: Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* 2017, 151: 90-105.
120. Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, Shimony A, Kramer MR: Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016, 32: 1520-1530.
121. Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, Shimony A, Kramer MR: Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016, 32: 1520-1530.
122. Gerges C, Gerges M, Zhou Y, Zhang L, Lang MB, Lang IM: Baseline hemodynamic predictors of treatment response in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
123. Goransson C, Vejstrup N, Carlsen J: Individual short term variability of cardiac index assessed by cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016, 67: 2070.
124. Grady D, Weiss M, Pepke-Zaba J: Adherence to pulmonary arterial hypertension targeted therapies. *Eur Respir J* 2015, 46.
125. Grant EK, Berger JT: Use of Pulmonary Hypertension Medications in Patients with Tetralogy of Fallot with Pulmonary Atresia and Multiple Aortopulmonary Collaterals. *Pediatr Cardiol* 2016, 37: 304-312.
126. Wang S, Yu M, Zheng X, Dong S. A Bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of eighteen targeted drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension. *Drug Deliv.* 2018 Nov;25(1):1898-1909.
127. Lin H, Wang M, Yu Y, Qin Z, Zhong X, Ma J, Zhao F, Zhang X. Efficacy and tolerability of pharmacological interventions for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018 Jun;50:1-10. doi: 10.1016/j.pupt.2017.11.002. Epub 2017 Nov 8.

128. Picken C, Fragkos KC, Eddama M, Coghlan G, Clapp LH. Adverse Events of Prostacyclin Mimetics in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 Apr 9;8(4). pii: E481.
129. Bautin A, Tashkhanov D, Datsenko S, Fedotov P, Iakovlev A, Moiseeva O et al.: Hemodynamic effects of different vasodilators in patients with type II pulmonary hypertension (PH). *Eur Respir J* 2014, 44.
130. Bonham CA, Oldham JM, Gombert-Maitland M, Vij R: Prostacyclin and oral vasodilator therapy in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: A retrospective case series. *Chest* 2015, 148: 1055-1062.
131. Cannon JE, Pepke-Zaba J: Contemporary diagnosis and management of pulmonary hypertension. *Heart* 2016, 102: 1680-1691.
132. Cerro MJ, Deiros L, Labrandero C, Guereta L, Rubio D, Fernandez A et al.: Severe pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: High incidence of associated cardiovascular abnormalities. *Cardiol Young* 2010, 20: S71-S72.
133. Chen H, De Marco T, Kobashigawa EA, Katz PP, Chang VW, Blanc PD: Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011, 38: 608-616.
134. 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.
135. 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.
136. Coronel M, Perna E, Echazarreta D, Lema L, Zini GP, Aristimuno G et al.: Pulmonary arterial hypertension in Argentina: Insights from HINPULSAR registry. *Circulation* 2012, 125: e696.
137. Coronel ML, Eduardo Perna ER, Nunez C, Cursack G, Fleitas M, Botta C et al.: Severe right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension: Prevalence, clinical markers and treatment in Argentinean HINPULSAR registry. *Eur J Heart Fail* 2014, 16: 293-294.
138. Coronel ML, Perna ER, Echazarreta D, Einer Allende G, Cimbaro Canella JP, Pereiro S et al.: Treatment of pulmonary arterial hypertension according with functional class in the Argentinean HINPULSAR Registry. *Eur J Heart Fail Suppl* 2012, 11: S55-S56.
139. De Pauw M, De Wolf D: Pulmonary hypertension is not a diagnosis. *Acta Cardiol* 2010, 65: 106.
140. Degano B, Prevot G, Tatu L, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M: Fatal dissection of the pulmonary artery in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2009, 18: 181-185.
141. Delcroix M, Spaas K, Quarck R: Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension: a plea for earlier parenteral prostacyclin therapy. *Eur Respir Rev* 2009, 18: 253-259.
142. Duo-Ji MM, Long ZW. (2017). Comparative efficacy and acceptability of endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: a network meta-analysis. *Int J Cardiol* 234:90-8.
143. Ermi+<sup>†</sup> N, Uluta+<sup>†</sup> Z, Ermi+<sup>†</sup> H: Idiopathic pulmonary hypoventilation complicated with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2015, 115: S70.
144. Escribano Sub+<sup>†</sup> P, Cea-Calvo L, Tello de Meneses R, G+<sup>†</sup>mez S+<sup>†</sup>ñchez MA, Delgado Jim+<sup>†</sup>ñez JF, S+<sup>†</sup>ñez de la Calzada C: Transition from intravenous to subcutaneous prostacyclin in pulmonary hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2003, 56: 818-821.
145. Farber HW, Gin-Sing W: Practical considerations for therapies targeting the prostacyclin pathway. *Eur Respir Rev* 2016, 25: 418-430.
146. Fernandez Chamorro FNG, Medina D, Melgarejo G: Clinical management of pulmonary arterial hypertension. *Eur J Heart Fail* 2015, 17: 114-115.
147. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM et al.: Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012, 126: 349-356.
148. Garg G, Gogia A, Kakar A: Pulmonary artery hypertension in adults: Old disease, new medication. *Curr Med Res Prac* 2015, 5: 92-96.
149. Gerges C, Gerges M, Skoro-Sajer N, Zhou Y, Zhang L, Sadushi-Kolici R et al.: Hemodynamic thresholds for precapillary pulmonary hypertension. *Chest* 2016, 149: 1061-1073.

150. Gerges C, Gerges M, Zhou Y, Lam D, Lang MB, Lang IM: Hemodynamic correlates of RV afterload and pulmonary artery pulsatility under treatment with prostacyclin: Retrospective analysis of changes from baseline in pulmonary arterial hypertension patients. *Eur Heart J* 2013, 34: 187.
151. Gerges C, Gerges M, Zhou Y, Zhang L, Lang MB, Lang IM: Baseline hemodynamic predictors of treatment response in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013, 34: 21.
152. Fraidenburg D, Yuan J: Current and future therapeutic targets for pulmonary arterial hypertension. *High Alt Med Biol* 2013, 14: 134-143.
153. Frantz RP, Benza RL, Kjellström B, Bourge RC, Barst RJ, Bennett TD et al.: Continuous Hemodynamic Monitoring in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2008, 27: 780-788.
154. Frantz RP, Yi ES, Loyd JE, McGoon MD: Heritable pulmonary hypertension with features of pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
155. Friedman SM, White RJ, Finkelstein SM, Kellam J, Allen EF, Sip AK et al.: Hip Fracture in a Patient With Severe Pulmonary Hypertension. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2012, 3: 135-140.
156. Fossati L, Müller-Mottet S, Hasler E, Huber LC, Speich R, Bloch KE et al.: Effect of pulmonary-specific vasodilator therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. A retrospective analysis. *Eur Respir J* 2014, 44.
157. Gin-Sing W, Gibbs S, Howard L, Lau-Walker M, Lee G, Villa G: Audit of prostanoid use in a nationally designated PH centre. *Eur Heart J* 2015, 36: 454-455.
158. Gruss AI, Pascal G, Salisbury JP, Trujillo P, Grignola JC, Curbelo P: Uruguayan national reference center in pulmonary hypertension: A population descriptive study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
159. Hart SA, Krasuski RA, Smith B, Wang A, Harrison JK, Bashore TM: Impact of anemia in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009, 30: 260.
160. Heininger PH, Bucher B, Jamnig H: How high to go? High dose s.c. treprostinil - Therapy in a patient with IPAH. *Internist* 2011, 52: 85.
161. Hennigs JK, Baumann H, Kluge S, Meyer A, Klose H: Real-life experience in pulmonary hypertension - An 8-year retrospective single-center cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
162. Herborn JC: Portopulmonary hypertension (POPH) in the presence of intra-abdominal hypertension (IAH). *Transplantation* 2015, 99: 135-136.
163. Heresi GA, Minai OA: Lupus-associated pulmonary hypertension: Long-term response to vasoactive therapy. *Respir Med* 2007, 101: 2099-2107.
164. Hon SM, Roberts KE, Hill NS, Preston IR: Assessment of acute pulmonary vascular reactivity in portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183.
165. Idrees MM, Swiston J, Nizami I, Al Dalaan A, Levy RD: Saudi guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, do APD hypertension: Medical and surgical management for pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Med* 2014, 9: S79-S91.
166. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C et al.: Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013, 168: 871-880.
167. Hoeper MM: Combination or monotherapy for pulmonary arterial hypertension? *Lancet Respir Med* 2016, 4: 247-249.
168. Jacobs W, Van De Veerdonk M, Trip P, De Man F, Marcus J, Boonstra A et al.: Right ventricular ejection fraction and stroke volume improve with pulmonary arterial hypertension specific therapies in women, but not in men. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
169. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O et al.: Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation* 2009, 120: 1248-1254.
170. 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.
171. Judge EP, Gaine SP: Management of pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Crit Care* 2013, 19: 44-50.
172. Karnatovskaia L, Chandrashekar S, Keller C: Management of right ventricular outflow tract obstruction following bilateral lung transplantation for pulmonary arterial hypertension at bedside. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.

173. Karyofyllis P, Manginas A, Thomopoulou S, Balanos D, Spargias K, Cokkinos DV: Pulmonary arterial hypertension: Many years' experience and modern approach to a malignant disease in a pulmonary hypertension centre. *Hell J Cardiol* 2009, 50: 484-492.
174. Keogh A, Strange G, Kotlyar E, Williams T, Kilpatrick D, Macdonald P et al.: Survival after the initiation of combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: An Australian collaborative report. *Intern Med J* 2011, 41: 235-244.
175. Kallen AJ, Lederman E, Balaji A, Trevino I, Petersen EE, Shoulson R et al.: Bloodstream infections in patients given treatment with intravenous prostanoids. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008, 29: 342-349.
176. Krasuski RA, Hart SA, Smith B, Wang A, Harrison JK, Bashore TM: Association of anemia and long-term survival in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2011, 150: 291-295.
177. Levin Y, Frutiger K, Wessman K, White RJ: A formal study of aggressive pain management and infrequent site changes to facilitate more comfortable subcutaneous treprostinil therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183.
178. Levin YD, Frutiger K, Heining A, Wessman K, White RJ: Assessing an established method for subcutaneous treprostinil: A formal study of aggressive pain management and infrequent site changes. *Chest* 2010, 138.
179. Mindus S, Pawlowski J, Nisell M, Ferrara G: Intra-abdominal bleeding during treprostinil infusion in a patient with pulmonary arterial hypertension. *BMJ Case Rep* 2013.
180. Kurzyńska M, Zyćkowska J, Fijaćkowska A, Florczyk M, Wieteska M, Kacprzak A et al.: Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiologia Pol* 2008, 66: 1033-1039.
181. Osorio J: Add-on treprostinil therapy and PAH. *Nat Rev Cardiol* 2010, 7: 359.
182. Oudiz RJ, Farber HW: Dosing considerations in the use of intravenous prostanoids in pulmonary arterial hypertension: an experience-based review. *Am Heart J* 2009, 157: 625-635.
183. 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.
184. Leong KG, Thayalakulasingam T, Paccione R, Engel LS, Tejedor RS: A case of evolving pulmonary hypertension who group classification. *J Invest Med* 2015, 63: 412.
185. 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.
186. Lifelong therapy required for primary pulmonary hypertension, a rare but serious disease. *Drugs Ther Perspect* 2002, 18: 17-20.
187. Liu H, Yang E, Lu X, Zuo C, He Y, Jia D et al.: Serum levels of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand correlate with the severity of pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2015, 33: 39-46.
188. Lopez-Candales A, Cleary H, Edelman K: Constrictive-like physiology in severe pulmonary hypertension: the effect of the Valsalva maneuver. *South Med J* 2011, 104: 282-284.
189. Kitterman N, Poms A, Miller DP, Lombardi S, Farber HW, Barst RJ: Bloodstream infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostanoids: Insights from the REVEAL REGISTRY«. *Mayo Clin Proc* 2012, 87: 825-834.
190. Kitterman N, Poms AM, Miller DP, Lombardi S, Sukhu T, Farber HW et al.: Evaluation of incidence of and potential risk factors for bloodstream infections in reveal registry patients with pulmonary arterial hypertension receiving IV prostacyclin or prostacyclin analogs. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183.
191. O'Connell C, Amar D, Boucly A, Savale L, Jais X, Chamaux MC et al.: Comparative Safety and Tolerability of Prostacyclins in Pulmonary Hypertension. *Drug Saf* 2016, 39: 287-294.
192. Ogawa A, Ejiri K, Matsubara H: Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. *Life Sci* 2014, 118: 414-419.
193. Luknir M, Lesnák P, Varga I, Solósk P, Goncalvesová E: Idiopathic pulmonary arterial hypertension: The success of combined treatment. *Kardiologia* 2010, 19: 279-286.
194. McLaughlin VV et al. Pulmonary Arterial Hypertension-Related Morbidity Is Prognostic for Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 20;71(7):752-763. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.010.

195. Minai OA, Sahoo D, Chapman JT, Mehta AC: Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir Med* 2008, 102: 1015-1020.
196. Mishra A, Singh M, Kaluski E: The year since the guidelines: a concise update on recent advances in pulmonary hypertension. *Minerva Cardioangiol* 2017, 65: 68-73.
197. Mutebi A, Malone D: A bayesian multiple treatment comparison of pulmonary arterial hypertension drug classes based on the risk of mortality reported in clinical trials. *Value Health* 2011, 14: A35.
198. Olasinska-Wisniewska A, Mularek-Kubzdela T, Araszkiwicz A, Janus M, Jankiewicz S, Komosa A et al.: [The man from the kingdom of the near-dead - modern treatment of pulmonary hypertension]. *Kardiol Pol* 2011, 69: 1171-1173.
199. Oliveira A, Ferreira D, Caiado A, Ferreira S, Ferreira P, Santos L et al.: Pulmonary arterial hypertension - Experience of Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. *Rev Port Pneumol* 2007, 13: 239-254.
200. Olschewski H, Rose F, Schermuly R, Ghofrani HA, Enke B, Olschewski A et al.: Prostacyclin and its analogues in the treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther* 2004, 102: 139-153.
201. Ozturk S, Kaymaz C, Akbal O, Tokgoz Demircan HC, Poci N, Yilmaz F et al.: A significant difference between survival estimates predicted by National Institutes of Health and Pulmonary Hypertension Connection equations in comparison to five-year observed survival. *Eur Heart J* 2013, 34: 44.
202. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells A, Walters EH: Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.
203. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells AU, Walters EH: Prostacyclin for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, CD002994.
204. Paulus S, Kallio A, Roberts E, Spexarth F, Zwicke D: Transitioning patients with pulmonary arterial hypertension from intravenous prostacyclin to oral prostacyclin: Single-center experience. *Chest* 2015, 148.
205. Peled N, Bendayan D, Shitrit D, Fox B, Yehoshua L, Kramer MR: Peripheral endothelial dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2008, 102: 1791-1796.
206. Perna ER, Coronel ML, Diez M, Atamanuk N, Nitsche A, Caneva J et al.: First collaborative registry of pulmonary hypertension in Argentina (RECOPIAR Registry): A clinical snapshot from a developing country. *Eur J Heart Fail* 2016, 18: 267.
207. Perna ER, Coronel ML, Echazarreta D, Cursack G, Lobo Marquez L, Alvarez S et al.: The epidemiology of pulmonary arterial hypertension in HINPULSAR Registry showed areas for intervention in Argentina: Promote early identification, improve the diagnostic strategy and treatment. *Eur Heart J* 2012, 33: 419.
208. Perna ER, Coronel ML, Echazarreta D, Sarjanovich R, Redcozub E, Botta C et al.: Epidemiological profile of pulmonary arterial hypertension in Argentina: Insights from HINPULSAR registry. *Eur J Heart Fail Suppl* 2012, 11: S55.
209. Perrin S, Chaumais MC, Oconnell C, Amar D, Savale L, Ja+»s X et al.: New pharmacotherapy options for pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2015, 16: 2113-2131.
210. Picken C, Fragkos KC, Eddama M, Coghlan G, Clapp LH. Adverse Events of Prostacyclin Mimetics in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 Apr 9;8(4). pii: E481.
211. Pitsiou GG, Mitrouska L: Pulmonary arterial hypertension: Treatment guidelines. *Pneumon* 2012, 25: 35-38.
212. Porhownik NR, Myers R, Bshouty Z: Directing therapy in pulmonary arterial hypertension using a target 6 min walk distance. *Can Respir J* 2013, 20: 111-116.
213. 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.
214. Skoro-Sajer N, Aschauer S, Hlavin G, Wolzt M, Sadushi-Kolici R, Lang I: Asymmetric dimethylarginine, a biomarker for the effects of drug therapy in pulmonary hypertension. *Circulation* 2012, 126.
215. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W et al.: Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007, 5: 483-489.
216. Skoro-Sajer N, Hlavin G, Aschauer S, Mittermayer F, Wolzt M, Sadushi-Kolici R et al.: Asymmetric dimethylarginine, a biomarker for the effect of drug therapy in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
217. Skoro-Sajer N, Lang I, Naeije R: Treprostinil for pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2008, 4: 507-513.

218. Skoro-Sajer N, Lang I: The role of treprostinil in the management of pulmonary hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008, 8: 213-217.
219. Skoro-Sajer N, Lang I: Treprostinil for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2008, 9: 1415-1420.
220. Skoro-Sajer N: Optimal use of treprostinil in pulmonary arterial hypertension: a guide to the correct use of different formulations. *Drugs* 2012, 72: 2351-2363.
221. Steringer-Mascherbauer R, Sailer T, Marecek I, Nesser H: Abdominal paracentesis to overcome clinical worsening in severe pulmonary arterial hypertension (PAH) patients: First experience in three patients on combination therapy including treprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
222. Stream AR, Bull TM: Experiences with treprostinil in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis* 2012, 6: 269-276.
223. Wade M, Baker FJ, Roscigno R, DellaMaestra W, Arneson CP, Hunt TL et al.: Pharmacokinetics of Treprostinil Sodium Administered by 28-Day Chronic Continuous Subcutaneous Infusion. *J Clin Pharmacol* 2004, 44: 503-509.
224. Wade M, Baker FJ, Roscigno R, DellaMaestra W, Hunt TL, Lai AA: Absolute Bioavailability and Pharmacokinetics of Treprostinil Sodium Administered by Acute Subcutaneous Infusion. *J Clin Pharmacol* 2004, 44: 83-88.
225. Wade M, Hunt TL, Lai AA: Effect of continuous subcutaneous treprostinil therapy on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003, 41: 908-915.
- Nieadekwatna interwencja**
226. Agarwal M, De Marco T, Rischard F, Oudiz R: Protocol-driven transition from parenteral prostanoids (PP) to inhaled treprostinil in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Chest* 2014, 146.
227. Alnuaimat H, Reardon NT, Cash JH: Conversion from intravenous epoprostenol products to inhaled treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
228. El-Kersh K, Smith JS: Transition From Inhaled Treprostinil to Selexipag in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Ther* 2016.
229. Frost A, Janmohamed M, Fritz JS, et al. Safety and tolerability of transition from inhaled treprostinil to oral selexipag in pulmonary arterial hypertension: Results from the TRANSIT-1 study. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Jan;38(1):43-50. doi: 10.1016/j.healun.2018.09.003. Epub 2018 Sep 12.
230. Preston I, Ishizawa D, Burger C, Waxman A, White J, Hill N: Transition from inhaled to parenteral treprostinil in selected patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011, 140.
231. Verlinden NJ, Walter C, Kanwar M, Raina A. Transition From Oral Treprostinil to Selexipag in a Patient With Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Pharmacother*. 2019 Apr 4:1060028019843665. doi: 10.1177/1060028019843665. [Epub ahead of print].
232. Barst RJ, Galie N, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, Rubin LJ. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006; 28: 1195-1203.
233. Benza R, Gotzkowsky K, Jenkins A, Rubin L: Effect of earlier initiation of inhaled treprostinil (ITRE) on long term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Chest* 2011, 140.
234. Benza RL, Gomberg MM, Naeije R, Arneson CP, Lang IM: Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2011, 30: 982-989.
235. Benza RL, Rayburn BK, Tallaj JA, Pamboukian SV, Bourge RC: Treprostinil-based therapy in the treatment of moderate-to-severe pulmonary arterial hypertension: long-term efficacy and combination with bosentan. *Chest* 2008, 134: 139-145.
236. Bourge R, Waxman A, Gomberg-Maitland M, Shapiro S, Tarver J, Zwicke D et al.: Treprostinil administered using a fully implantable programmable intravascular delivery system: Results of the delivery for PAH trial. *Chest* 2014, 146.
237. Bourge RC, Tapson VF, Safdar Z, Benza RL, Channick RN, Rosenzweig EB et al.: Rapid Transition from Inhaled Iloprost to Inhaled Treprostinil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Cardiovasc Ther* 2013, 31: 38-44.
238. Bourge RC, Tapson VF, Safdar Z, Benza RL, Channick RN, Rosenzweig EB et al.: Transitioning patients from inhaled iloprost to inhaled treprostinil sodium: An interim analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.

239. Bourge RC, Tapson VF, Safdar Z, Benza RL, Channick RN, Rosenzweig EB et al.: Safely transitioning from inhaled iloprost to inhaled treprostinil sodium - Results from a multicenter open-label study in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2011, 30: S71-S72.
240. Chen H, Rosenzweig E, Gotzkowsky K, Arneson C, Nelsen A, Bourge R: Treatment satisfaction and quality of life in patients treated with inhaled treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011, 140.
241. Crackett RM, Mackay LS, Day M, DeSoyza J, Lordan JL, Fisher AJ et al.: Comparison of tunneled central venous catheter related blood stream infections in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) treated with IV iloprost and IV treprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
242. De Jesus Perez VA, Rosenzweig E, Rubin LJ, Poch D, Bajwa A, Park M et al.: Safety and efficacy of transition from systemic prostanoids to inhaled treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2012, 110: 1546-1550.
243. Gomberg-Maitland M, Tapson VF, Benza RL, McLaughlin VV, Krichman A, Widlitz AC et al.: Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172: 1586-1589.
244. Gomberg-Maitland M, McLaughlin V, Gulati M, Rich S: Efficacy and safety of Sildenafil added to Treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2005, 96: 1334-1336.
245. Grunig E, Benjamin N, Lange TJ, Krueger U, Klose H, Neurohr C et al.: Safety, Tolerability and Clinical Effects of a Rapid Dose Titration of Subcutaneous Treprostinil Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective Multi-Centre Trial. *Respiration* 2016, 92: 362-370.
246. Hansen L, Rischard F, Knoper S: Rapid inpatient titration of intravenous treprostinil for severe pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014, 33: S309.
247. Hatano M, Maki H, Minatsuki S, Komuro I: Tolerability and efficacy of subcutaneous treprostinil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Card Fail* 2016, 22: S193.
248. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Bangera S, Shapiro L et al.: Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2010, 29: 137-149.
249. Jiménez-López-Guarch C, Escribano Subias P, de Meneses RT, Delgado Jiménez JF, Sadia Pérez D, Velázquez Martínez MT et al.: Efficacy of oral sildenafil as rescue therapy in patients with severe pulmonary arterial hypertension chronically treated with prostacyclin. Long-term results. *Rev Esp Cardiol* 2004, 57: 946-951.
250. Kopp G, Hachulla AL, Noble S, Soccia PM, Beghetti M, Lador F: Spontaneous flow increase from implantable pump for intravenous treprostinil delivery. *Respiration* 2016, 91: 451.
251. Keogh AM, Jabbour A, Weintraub R, Brown K, Hayward CS, Macdonald PS: Safety and efficacy of transition from subcutaneous treprostinil to oral sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007, 26: 1079-1083.
252. Kovacheva M, Fisher M, Folse S: Efficacy of flolan diluent in prevention of catheter-related bloodstream infections for patients receiving treprostinil. *Chest* 2012, 142.
253. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N et al.: Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006, 129: 1636-1643.
254. Libri V, Gibbs JSR, Pinato DJ, Iddamalgoda T, Khengar RH, Gin-Sing W et al.: Capsaicin 8% patch for treprostinil subcutaneous infusion site pain in pulmonary hypertension patients. *Br J Anaesth* 2014, 112: 337-347.
255. Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M, Ruiz-Cano MJ, Barrios E, Vicente-Hernandez M, Aguado JM et al.: High incidence of bloodstream infection due to gram-negative bacilli in patients with pulmonary hypertension receiving intravenous treprostinil. *Arch Bronconeumol* 2012, 48: 443-447.
256. Lummerstorfer M, Kulier A, Steringer-Mascherbauer R, Fögger R, Pammer M, Bäck V: Anesthesiologic management of patients with chronic pulmonary arterial hypertension (PAH) undergoing surgical implantation of infusion pumps for continuous i.v. delivery of Treprostinil. *Eur J Anaesthesiol* 2013, 30: 64.
257. McElderry T, Waxman A, Gomberg-Maitland M, Burke M, Ross E, Bersohn M et al.: Totally implantable iv treprostinil therapy in pulmonary arterial hypertension: Assessment of the implantation procedure. *J Heart Lung Transplant* 2014, 33: S231.



258. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF et al.: Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: A randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55: 1915-1922.
259. McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, Oudiz RJ, Bourge RC, Frost A et al.: Efficacy and safety of treprostinil: An epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003, 41: 293-299.
260. Minaï OA, Arroliga AC: Long-term results after addition of sildenafil in idiopathic PAH patients on bosentan. *South Med J* 2006, 99: 880-883.
261. McSwain CS, Benza R, Shapiro S, Hill N, Schilz R, Elliott CG et al.: Dose proportionality of treprostinil sodium administered by continuous subcutaneous and intravenous infusion. *J Clin Pharmacol* 2008, 48: 19-25.
262. Minaï OA, Parambil J, Dweik RA, Davila GH, Peterson L, Rollins KD et al.: Impact of switching from epoprostenol to IV treprostinil on treatment satisfaction and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med* 2013, 107: 458-465.
263. Mituniewicz J, Rosenzweig EB: Thrombocytopenia in pah patient improves with transition from IV epoprostenol to IV treprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
264. Nathan SD, Hansdottir S, Feldman J, Ishizawa D, Ivy D, Schilz R et al.: Safety and feasibility of switching between oral and parenteral treprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
265. Preston IR, Farber HW: Impact of parenteral treprostinil dosing in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2013, 32: S64-S65.
266. Patel J, Strachan P: Impact of pulmonary capillary wedge pressure on long-term mortality in patients with pulmonary arterial hypertension treated with treprostinil. *Chest* 2015, 148.
267. Hoeper MM, Taha N, Bekjarova A, Gatzke R, Spiekerkoetter E: Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003, 22: 330-334.
268. Preston I, Hill N, Ghofrani HA, Hoeper M, Langleben D, Vizza CD et al.: Riociguat in combination with prostacyclin analogs for the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): A subgroup analysis of the PATENT studies. *Chest* 2015, 148.
269. Preston IR, Klinger JR, Houtches J, Nelson D, Farber HW, Hill NS: Acute and chronic effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2005, 99: 1501-1510.
270. Sadushi-Kolici R, Winter MP, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM: Dose escalation of subcutaneous treprostinil for pulmonary hypertension in the first treatment year. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
271. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC et al.: Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165: 800-804.
272. Singh M, Mathier M, Cadaret LM: Safety and feasibility of transitioning stable patients with pulmonary arterial hypertension from infused treprostinil to inhaled treprostinil. *Chest* 2010, 138.
273. Skoro SN, Lang IM, Harja E, Kneussl MP, Sing WG, Gibbs SJ: A clinical comparison of slow- and rapid-escalation treprostinil dosing regimens in patients with pulmonary hypertension. *Clin Pharmacokinet* 2008, 47: 611-618.
274. Steringer-Mascherbauer R, Eder V, Huber C, Fuegger R, Wittrich S, Fr  schl U et al.: Transitioning from subcutaneous to intravenous treprostinil administered by the implantable infusion pump lenusproT  : A single-center pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
275. Tapson V, Jing ZC, Xu K, Pan L, Feldman J, Kiely D et al.: Freedom-C2: Efficacy and safety of oral treprostinil diethanolamine in combination with an era and/or a PDE5 inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
276. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A et al.: Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: A prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest* 2006, 129: 683-688.
277. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP et al.: Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): A randomized controlled trial. *Chest* 2012, 142: 1383-1390.

278. Torres F, Kermeen F, Keogh A, Allen RP, Frantz RP, Badesch DB et al.: An open-label extension trial of UT-15C SR in subjects with pulmonary arterial hypertension - Interim results of patients from freedom - C. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183.
279. Treacy CM, Doughty N, Pepke-Zaba J: Long term outcomes of patients with severe pulmonary arterial hypertension (PAH) on a background therapy of bosentan with the addition of nebulised treprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
280. Waxman AB et al. Totally Implantable IV Treprostinil Therapy in Pulmonary Hypertension Assessment of the Implantation Procedure. *Chest*. 2017 Dec;152(6):1128-1134. doi: 10.1016/j.chest.2017.04.188. Epub 2017 Jun.
281. White RJ, Chakinala M, Rischard F, Howell M, Laliberte K, Feldman J: Safety and tolerability of transitioning from parenteral treprostinil to oral treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
282. White RJ, Torres F, Allen R, Jerjes C, Pulido T, Yehle D et al.: Pharmacokinetics of oral treprostinil sustained release tablets during chronic administration to patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013, 61: 474-481.
283. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galie N, Rich S, Rubin LJ, Simonneau G on behalf of the Treprostinil Study Group. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126: 420-427.

#### Nieadekwatna populacja

284. Bajwa A, Shujaat A, Patel M, Rahaghi F, Thomas C, Burger C: The impact of inhaled treprostinil sodium inhalation on ventilation perfusion matching used in patients with group 1 PAH with concomitant COPD. *Chest* 2015, 148.
285. Cea-Calvo L, Escribano Subías P, de Menesses RT, Salvador ML, Gómez-Sánchez MA, Delgado Jiménez JF et al.: Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil. *Rev Esp Cardiol* 2003, 56: 421-425.
286. 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.
287. Forum Kamdar F, Picel K, Missov E, Thenappan T: Late presentation of pulmonary arterial hypertension and right heart failure in neurofibromatosis type 1 treated with treprostinil. *Eur J Heart Fail* 2014, 16: 291.
288. Giancotti S, Cimino R, Pintaudi C, Mazzuca S: Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2014, 32: S75.
289. Grapsa J, Pavlopoulos H, Dawson D, Nihoyannopoulos P: Follow up of right ventricular remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension with 3D echocardiography and cardiac MRI. *Eur Heart J* 2009, 30: 117.
290. Hollatz TJ, Musat A, Westphal S, Decker C, D'Alessandro AM, Keevil J et al.: Treatment with sildenafil and treprostinil allows successful liver transplantation of patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2012, 18: 686-695.
291. Kusumoto M, Araki M, Nagata Y, Hayashi A, Tsuda Y, Otsuji Y: Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in a portopulmonary hypertension patient with thrombocytopenia. *J Card Fail* 2015, 21: S187.
292. Leci E, Palazzini M, Beciani E, Conficoni E, Sgraffino F, Sciarra F et al.: Effects of S.C. treprostinil on top of double oral combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183.
293. Rischard F, Bernardo R, Vanderpool R, Abidov A, Jenkins I, Simon M et al.: Right ventricular (RV) morphometric and ventriculovascular (VV) coupling patterns in patients with advanced pulmonary arterial hypertension (PAH) undergoing parenteral treprostinil therapy. *Eur Respir J* 2015, 46.
294. Rischard F, Champion H, Vanderpool R, Waxman A, Hansen L, Jenkins I: Right ventriculo-arterial coupling in patients with pulmonary arterial hypertension undergoing rapid dose escalation of treprostinil. *J Heart Lung Transplant* 2014, 33: S230.
295. Rubenfire M, McLaughlin VV, Allen RP, Elliott G, Park MH, Wade M et al.: Transition from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: a controlled trial. *Chest* 2007, 132: 757-763.
296. Runo J, Musat A, Hollatz T: Liver transplantation after treatment of portopulmonary hypertension with treprostinil and sildenafil. *Hepatology* 2011, 54: 1242A.

297. Sadushi-Kolici R, Hofbauer T, Tilea IA, Skoro-Sajer N, Lang IM: Subcutaneous treprostinil for the treatment of post-capillary (GÇłreactiveGÇł) pulmonary hypertension: A prospective, academic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
  298. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Torbicki A, Hoffken G, Skoro-Sajer N, Klepetko W et al.: Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe, non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A randomized, double-blind, controlled study (CTREPH). *Wien Klin Wochenschr* 2013, 125: s1.
  299. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Torbicki A, Hoffken G, Skoro-Sajer N, Klepetko W et al.: Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe, non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A randomized, double-blind, controlled study (CTREPH). *Eur Heart J* 2013, 34: 187.
  300. Sadushi-Kolici R, Artl D, Hofbauer T, Mangold A, Tilea I, Skoro-Sajer N et al.: Subcutaneous treprostinil for the treatment of post-capillary (GÇłreactiveGÇł) pulmonary hypertension: A prospective, academic study. *Wien Klin Wochenschr* 2014, 126: S127-S128.
  301. Sadushi-Kolici R, Skoro-Sajer N, Bonderman D, Martischinig A, Schemper M, Klepetko W et al.: Long-term tolerability, side effects, dosing regimens and survival with first-line subcutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2010, 31: 764.
  302. Sadushi-Kolici R, Skoro-Sajer N, Zimmer D, Bonderman D, Schemper M, Glatz J et al.: Long-term treatment, tolerability and survival with subcutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *J Kardiol* 2011, 18: 196.
  303. Sadushi-Kolici R, Skoro-Sajer N, Zimmer D, Bonderman D, Schemper M, Klepetko W et al.: Long-term treatment, tolerability, and survival with sub-cutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2012, 31: 735-743.
  304. Sadushi-Kolici R, Winter MP, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM: Characterization of long-term survivors on subcutaneous treprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
  305. Safain M, Shepard M, Rahal J, Kryzanski J, Hwang S, Roguski M et al.: Successful management of an acute subdural hematoma in a patient dependent on continuous treprostinil infusion therapy. *J Neurosurg* 2013, 118: 753-756.
  306. Saggari R, Belperio JA, Shapiro S, Weigt SS, Sager JS, Derhovanessian A et al.: A single center, prospective, open-label, pilot study, evaluating the safety and efficacy of IV/SQ treprostinil in the treatment of pulmonary hypertension associated with advanced interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
  307. Saggari R, Fields A, Khanna D, Paul F, Saggari R: Effects of parenteral treprostinil on functional capacity, hemodynamics, and right heart function in patients referred to LTX with pulmonary fibrosis & significant PH. *J Heart Lung Transplant* 2013, 32: S106.
  308. Saggari R, Khanna D, Belperio J, Shapiro S, Saggari R: Parenteral treprostinil for significant pulmonary arterial hypertension associated with pulmonary fibrosis: A safety study. *Eur Respir J* 2011, 38.
  309. Saggari R, Shapiro SS, Ross DJ, Fishbein MC, Zisman DA, Lynch JP, III et al.: Treprostinil to reverse pulmonary hypertension associated with idiopathic pulmonary fibrosis as a bridge to single-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009, 28: 964-967.
  310. Saggari R, Waxman AB, Bartolome S, Fisher M, Mcdevitt S, Zhang L et al.: An open-label study to assess the safety and efficacy of treprostinil to facilitate liver transplantation in patients with portopulmonary hypertension (POPH). *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
  311. Sakai T, Planinsic RM, Mathier MA, De Vera ME, Venkataramanan R: Initial experience using continuous intravenous treprostinil to manage pulmonary arterial hypertension in patients with end-stage liver disease. *Transplant Int* 2009, 22: 554-561.
  312. Skoro-Sajer N. et al. Subcutaneous treprostinil in congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2018 Jul;104(14):1195-1199. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312143. Epub 2018, Feb 7.
  313. Thompson P, Gorbett D, McDaniel E, Daniels CJ, Smith JS: Subcutaneous treprostinil as a bridge to transplant in a case of severe pulmonary arterial hypertension due to partial anomalous pulmonary venous return. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
- Abstrakty, postery konferencyjne**
314. McLaughlin V, Rubin L, Benza R, Channick R, Vosswinkel R, Tapson V et al.: TRIUMPH 1: Efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) [Abstract]. American Thoracic Society International Conference, May 16 21, 2008, Toronto 2008, A965.

315. McLaughlin V: Improvement in exercise tolerance with treprostinil is dose related for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165: A570.
316. Rischard F, Champion HC, Vanderpool RR, Waxman AB, Hunter K, Jenkins I et al.: Prospective evaluation of surrogate measures of ventriculo-arterial coupling in patients with pulmonary arterial hypertension undergoing rapid dose escalation of treprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
317. Rischard F, Vanderpool R, Champion H, Simon M, Rischard M, Jenkins I et al.: Afterload reduction governs improvement in RV systolic function and ventriculo-arterial adaptation in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) undergoing rapid dose escalation of treprostinil. *Eur Respir J* 2014, 44.
318. Ronaghi R, Ghahremani-Ghajar M, Voora R, Balasubramanian V: Inhaled treprostinil (IT) in management of pulmonary arterial hypertension (PAH)-experience in central valley of California. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
319. Sadushi R, Bomderman D, Skoro-Sajer N, Glatz J, Kneussl MP, Lang IM: Long-term outcome with subcutaneous treprostinil sodium in pulmonary hypertension: A 10-year single-center study. *Eur Heart J* 2009, 30: 900.
320. Sriprasart T, Singh M, Khemthong A, Pease C, Mills P, Balasubramanian V: Sub-cutaneous treprostinil (SQT) experience in treatment of PAH in the central valley of California. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187
321. Skoro SN, Harja E, Lang IM, Kneussl MP, Gin SW, Gibbs JSR: A clinical Comparison of slow and rapid escalation treprostinil dosing regimens in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) [Abstract]. *Eur Respir J* 2003, 22.
322. Wade M: Intravenous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: a controlled trial in india. *Chest* 2007, 132: 635b-6636.

#### 17.11. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla iloprostu<sup>4</sup>

**Nieadekwatny typ publikacji (np. badania wtórne, listy, komentarze, artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, badania farmakokinetyczne)**

323. Augustovski F, Pichon RA, Alcaraz A, Bardach A, Ferrante D, Garcia MS et al.: Prostacyclins (epoprostenol, iloprost, treprostinil and beraprost) for the management of primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension in collagen vascular disease (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2005.
324. Goldsmith DR, Wagstaff AJ: Inhaled iloprost: In primary pulmonary hypertension. *Drugs* 2004, 64 (7): 763-773.
325. Olschewski H, Simonneau G, Gali+É N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ et al.: Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 2002, 347: 322-329. Benza RL, et al. *Chest* 2012; 142:448-56.
326. Alraiyes A, Heresi GA, Minai OA: Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: Response to vasoactive therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
327. Lajoie AC, Lauzi+Ère G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S et al.: Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016, 4: 291-305.
328. Liu HL, Chen XY, Li JR, Su SW, Ding T, Shi CX et al.: Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest* 2016, 150: 353-366.
329. Badiani B, Messori A: Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-analysis. *Heart Lung Circul* 2016, 25: 46-52.
330. Jain S, Khera R, Girotra S, Badesch D, Wang Z, Murad MH et al.: Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* 2017, 151: 90-105.
331. Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, Shimony A, Kramer MR: Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016, 32: 1520-1530.
332. Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, Shimony A, Kramer MR: Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016, 32: 1520-1530.
333. Gerges C, Gerges M, Zhou Y, Zhang L, Lang MB, Lang IM: Baseline hemodynamic predictors of treatment response in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.

<sup>4</sup> Część zidentyfikowanych badań pokrywała się w przypadku wyszukiwania dla ocenianej interwencji oraz komparatorów

334. Goransson C, Vejstrup N, Carlsen J: Individual short term variability of cardiac index assessed by cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016, 67: 2070.
335. Grady D, Weiss M, Pepke-Zaba J: Adherence to pulmonary arterial hypertension targeted therapies. *Eur Respir J* 2015, 46.
336. Grant EK, Berger JT: Use of Pulmonary Hypertension Medications in Patients with Tetralogy of Fallot with Pulmonary Atresia and Multiple Aortopulmonary Collaterals. *Pediatr Cardiol* 2016, 37: 304-312.
337. Wang S, Yu M, Zheng X, Dong S. A Bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of eighteen targeted drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension. *Drug Deliv*. 2018 Nov;25(1):1898-1909.
338. Lin H, Wang M, Yu Y, Qin Z, Zhong X, Ma J, Zhao F, Zhang X. Efficacy and tolerability of pharmacological interventions for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018 Jun;50:1-10. doi: 10.1016/j.pupt.2017.11.002. Epub 2017 Nov 8.
339. Picken C, Fragkos KC, Eddama M, Coghlan G, Clapp LH. Adverse Events of Prostacyclin Mimetics in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 Apr 9;8(4). pii: E481.
340. Bautin A, Tashkhanov D, Datsenko S, Fedotov P, Iakovlev A, Moiseeva O et al.: Hemodynamic effects of different vasodilators in patients with type II pulmonary hypertension (PH). *Eur Respir J* 2014, 44.
341. Bonham CA, Oldham JM, Gombert-Maitland M, Vij R: Prostacyclin and oral vasodilator therapy in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: A retrospective case series. *Chest* 2015, 148: 1055-1062.
342. Cannon JE, Pepke-Zaba J: Contemporary diagnosis and management of pulmonary hypertension. *Heart* 2016, 102: 1680-1691.
343. Cerro MJ, Deiros L, Labrandero C, Guereta L, Rubio D, Fernandez A et al.: Severe pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: High incidence of associated cardiovascular abnormalities. *Cardiol Young* 2010, 20: S71-S72.
344. Chen H, De Marco T, Kobashigawa EA, Katz PP, Chang VW, Blanc PD: Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011, 38: 608-616.
345. 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.
346. 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.
347. Coronel M, Perna E, Echazarreta D, Lema L, Zini GP, Aristimuño G et al.: Pulmonary arterial hypertension in Argentina: Insights from HINPULSAR registry. *Circulation* 2012, 125: e696.
348. Coronel ML, Eduardo Perna ER, Nunez C, Cursack G, Fleitas M, Botta C et al.: Severe right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension: Prevalence, clinical markers and treatment in Argentinean HINPULSAR registry. *Eur J Heart Fail* 2014, 16: 293-294.
349. Coronel ML, Perna ER, Echazarreta D, Einer Allende G, Cimbaro Canella JP, Pereiro S et al.: Treatment of pulmonary arterial hypertension according with functional class in the Argentinean HINPULSAR Registry. *Eur J Heart Fail Suppl* 2012, 11: S55-S56.
350. De Pauw M, De Wolf D: Pulmonary hypertension is not a diagnosis. *Acta Cardiol* 2010, 65: 106.
351. Herborn JC: Portopulmonary hypertension (POPH) in the presence of intra-abdominal hypertension (IAH). *Transplantation* 2015, 99: 135-136.
352. Heresi GA, Minai OA: Lupus-associated pulmonary hypertension: Long-term response to vasoactive therapy. *Respir Med* 2007, 101: 2099-2107.
353. Hon SM, Roberts KE, Hill NS, Preston IR: Assessment of acute pulmonary vascular reactivity in portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183.

#### **Nieadekwatna interwencja**

354. 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.
355. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N et al.: Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002, 136: 515-522.

356. Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ et al.: Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2006, 28: 691-694.
357. 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.
358. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN et al.: Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174: 1257-1263.
359. Olschewski H, Hoepfer MM, Behr J, Ewert R, Meyer A, Borst MM et al.: Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med* 2010, 104: 731-740
360. 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.
361. 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.
362. Bourge RC, Tapson VF, Safdar Z, Benza RL, Channick RN, Rosenzweig EB et al.: Rapid Transition from Inhaled Iloprost to Inhaled Treprostinil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Cardiovasc Ther* 2013, 31: 38-44.
363. Bourge RC, Tapson VF, Safdar Z, Benza RL, Channick RN, Rosenzweig EB et al.: Transitioning patients from inhaled iloprost to inhaled treprostinil sodium: An interim analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
364. Bourge RC, Tapson VF, Safdar Z, Benza RL, Channick RN, Rosenzweig EB et al.: Safely transitioning from inhaled iloprost to inhaled treprostinil sodium - Results from a multicenter open-label study in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2011, 30: S71-S72.

#### Nieadekwatna populacja

365. 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.
366. Saji T, Myoishi M, Sugimura K, Tahara N, Takeda Y, Fukuda K et al.: Efficacy and Safety of Inhaled Iloprost in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension- Insights From the IBUKI and AIR Studies. *Circ J* 2016, 80: 835-842.
367. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):858-63.
368. Sompradeekul S, Wattanasiriphakdee S: Hemodynamic effect of iloprost inhalation and oral sildenafil during acute vasoreactivity test in pulmonary arterial hypertension. *J Med Assoc Thailand* 2015, 98: 144-149
369. Grossman NL, Fiack CA, Weinberg JM, Rybin DV, Farber HW: Pulmonary hypertension associated with heart failure with preserved ejection fraction: acute hemodynamic effects of inhaled iloprost. *Pulm Circ* 2015, 5: 198-203.
370. Crackett RM, Mackay LS, Day M, DeSoyza J, Lordan JL, Fisher AJ et al.: Comparison of tunneled central venous catheter related blood stream infections in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) treated with IV iloprost and IV treprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.

#### Abstrakty, postery konferencyjne

371. Cho KI, Chon MG: OS 12-06 EFFECT OF LONG-TERM ILOPROST TREATMENT ON THE RIGHT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH EISENMENGER SYNDROME. *J Hypertens* 2016, 34 Suppl 1 - ISH 2016 Abstract Book: e77
372. Koh L, Lai L: Inhaled iloprost therapy and pulmonary arterial hypertension: Experience in a formulary decision study. *Value Health* 2016, 19: A879-A880.

#### Język publikacji

373. 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.

## 17.12. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla epoprostenolu<sup>5</sup>

Nieadekwatny typ publikacji (np. badania wtórne, listy, komentarze, artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, badania farmakokinetyczne)

374. Augustovski F, Pichon RA, Alcaraz A, Bardach A, Ferrante D, Garcia MS et al.: Prostacyclins (epoprostenol, iloprost, treprostinil and beraprost) for the management of primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension in collagen vascular disease (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2005.
375. Kudelko KT, Nadeau K, Leung AN, Liu J, Haddad F, Zamanian RT et al.: Epoprostenol-associated pneumonitis: diagnostic use of a T-cell proliferation assay. J Heart Lung Transplant 2010, 29: 1071-1075.
376. Raina A, Zhang L, Benza RL: Serum markers of vascular angiogenesis and inflammation are predictive of functional capacity and invasive hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant 2014, 33: S311.
377. Becla L, Osinska B, Malottki K: Clinical effectiveness analysis of bosentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil and treprostinil in treatment of pulmonary arterial hypertension: a systematic review of randomised controlled trials (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2009.
378. Ramani G, Lam D, Park M: The impact of anemia on survival in pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant 2014, 33: S229-S230.
379. Rosanio S, Pelliccia F, Gaudio C, Greco C, Keyhani AM, D'Agostino DC: Pulmonary arterial hypertension in adults: Novel drugs and catheter ablation techniques show promise? Systematic review on pharmacotherapy and interventional strategies. BioMed Res Int 2014, 2014.
380. Rosas-Peralta M, Sandoval-Zarate J, Attie F, Pulido T, Santos E, Granados NZ et al.: Clinical implications and prognostic significance of the study on the circadian variation of heart rate variability in patients with severe pulmonary hypertension. Gac Med Mex 2006, 142: 19-28.
381. 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.
382. Rubenfire M, Huffman MD, Krishnan S, Seibold JR, Schiopu E, McLaughlin VV: Survival in systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension has not improved in the modern era. Chest 2013, 144: 1282-1290.
383. 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: 1353-1357.
384. Safdar Z: Outcome of pulmonary hypertension subjects transitioned from intravenous prostacyclin to oral bosentan. Respir Med 2009, 103: 1688-1692.
385. Sagar R, Khanna D, Vaidya A, Derhovanessian A, Maranian P, Duffy E et al.: Changes in right heart haemodynamics and echocardiographic function in an advanced phenotype of pulmonary hypertension and right heart dysfunction associated with pulmonary fibrosis. Thorax 2014, 69: 123-129.
386. Sagar R, Lynch JP, Belperio JA, Weigt SS, Derhovanessian A, Gupta S et al.: Pulmonary arterial hypertension and lung transplantation. Semin Respir Crit Care Med 2010, 31: 147-160.
387. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Losco T, Marciano C, Gargiulo P et al.: Haemodynamics, exercise capacity and clinical events in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2013, 42: 414-424.
388. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T et al.: Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: A meta-analysis of 22 randomized trials. J Am Coll Cardiol 2012, 60: 1192-1201.
389. Scouras NE, Matsusaki T, Boucek CD, Wells C, Cooper EA, Planinsic RM et al.: Portopulmonary hypertension as an indication for combined heart, lung, and liver or lung and liver transplantation: literature review and case presentation. Liver Transpl 2011, 17: 137-143.
390. Shapiro S, Hill NS: Transition from IV to subcutaneous prostacyclin: premature withdrawal? Chest 2007, 132: 741-743.

<sup>5</sup> Część zidentyfikowanych badań pokrywała się w przypadku wyszukiwania dla ocenianej interwencji oraz komparatorów

391. 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.
392. Tamura Y, Channick RN: New paradigm for pulmonary arterial hypertension treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2016, 22: 429-433.
393. Tapson VF, Channick R, Chin K, Di Scala L, Farber H, Gaine S et al.: Anticoagulant therapy is not associated with long term outcome in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): Insights from the grifphon study. *J Heart Lung Transplant* 2016, 35: S120.
394. Tonelli A, Minai O: Effect of long-term oral anticoagulation in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Chest* 2014, 146.
395. Greig SL, Scott LJ, Plosker GL: Epoprostenol (VeletriT®, CaripulT®): A Review of Its Use in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014, 14: 463-470.
396. Tonelli AR, Minai OA: Saudi guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Perioperative management in patients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2014, 9: S98-S107.
397. Torbicki A, Lang I, Hoeper M, Delcroix M, Karlocai K, Galie N et al.: A new drug class for Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Results from a phase II study of ACT 293987, an oral IP receptor agonist. *Eur Heart J* 2010, 31: 22.
398. Volkov A, Yudkina N, Nikolaeva E, Kurmukov I: PAH-specific therapies improve survival in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: A Russian single centre experience. *Eur Respir J* 2014, 44.
399. Yao A: Recent advances and future perspectives in therapeutic strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol* 2012, 60: 344-349.
400. Zamanian RT, Scott V, Marlin C, Gomberg-Maitland M, Preston IR, Cuttica MJ: Confront PAH-an interim analysis of combination up-front therapy for pulmonary arterial hypertension clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
401. Zhang H, Li X, Huang J, et al. (2016). Comparative efficacy and safety of prostacyclin analogs for pulmonary arterial hypertension: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 95:e2575.
402. Siddiqi F, Faisal M, Bajwa A, Shujaat A: Effects of pah specific therapy on six minute walk distance in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
403. Sitbon O, Gaine S: Beyond a single pathway: Combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2016, 25: 408-417.
404. Steiner MK, Preston IR, Klinger JR, Criner GJ, Waxman AB, Farber HW et al.: Conversion to bosentan from prostacyclin infusion therapy in pulmonary arterial hypertension: A pilot study. *Chest* 2006, 130: 1471-1480.
405. Steringer-Mascherbauer R, Eder V, Huber C, Niel J, Aichinger J: Kidney parameter changes in severe pulmonary arterial hypertension: An early hint for reevaluation of treatment decisions? *Am J Respir Crit Care Med* 2015, 191.
406. Steringer-Mascherbauer R, Nesser H: Dyspnea-early screening at a specialized PAH/PH center-a chance or a necessity? *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189.
407. Sung YK: Optimizing the treatment and management strategies of pulmonary arterial hypertension. *J Managed Care Med* 2014, 17: 59-63.
408. Tackett KL, Stajich GV: Combination pharmacotherapy in the treatment of pulmonary arterial hypertension: Continuing education article. *J Pharm Pract* 2013, 26: 18-28.
409. Tacoy G, Cengel A, Alsancak Y, Unlu S, Turkoglu S: Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: Single Centre Long-term Experience. *West Indian Med J* 2015.
410. TacTŞoy G, +çengel A, Alsancak Y, +tñl+ S: Combination therapy in pulmonary arterail hypertension: Single center long-term experience. *Am J Cardiol* 2015, 115: S67.

#### Nieadekwatna interwencja

411. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch DB, for the PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521-530.
412. Alnuaimat H, Reardon NT, Cash JH: Conversion from intravenous epoprostenol products to inhaled treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.



413. Gomberg-Maitland M, Tapson VF, Benza RL, McLaughlin VV, Krichman A, Widlitz AC et al.: Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172: 1586-1589.
414. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Serdarevic-Pehar M, Layton GR, Sitbon O, Badesch DB, on behalf of the PACES Study Group. Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 689-697.
415. Chin KM, Channick RN, De Lemos JA, Kim NH, Torres F, Rubin LJ: Hemodynamics and epoprostenol use are associated with thrombocytopenia in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009, 135: 130-136.
416. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H et al.: Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006, 28: 563-567.
417. Minaï OA, Parambil J, Dweik RA, Davila GH, Peterson L, Rollins KD et al.: Impact of switching from epoprostenol to IV treprostinil on treatment satisfaction and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med* 2013, 107: 458-465.
418. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al.: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine* 1996, 334: 296-301.
419. Calcaianu G, Chaouat A, Canuet M, Kessler R: Withdrawal of Long-term epoprostenol therapy in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Eur Respir J* 2015, 46.
420. Castro PF, Bourge RC, McGiffin DC, Benza RL, Fan P, Pinkard NB et al.: Intrapulmonary shunting in primary pulmonary hypertension: An observation in two patients treated with epoprostenol sodium. *Chest* 1998, 114: 334-336.
421. Mituniewicz J, Rosenzweig EB: Thrombocytopenia in pah patient improves with transition from IV epoprostenol to IV treprostinil. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
422. Kusumoto M, Araki M, Nagata Y, Hayashi A, Tsuda Y, Otsuji Y: Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in a portopulmonary hypertension patient with thrombocytopenia. *J Card Fail* 2015, 21: S187.
423. Rubenfire M, McLaughlin VV, Allen RP, Elliott G, Park MH, Wade M et al.: Transition from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: a controlled trial. *Chest* 2007, 132: 757-763.
424. Simonneau G, Lang I, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlocai K et al.: Efficacy, safety and tolerability of ACT-293987, a novel oral, non-prostanoid, prostaglandin I2 (IP) receptor agonist: Results from a phase IIa study in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
425. Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension—seven sites, United States, 2003-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007, 56: 170-172.
426. Chakinala MM, Barst RJ, Frantz RP, Frost AE, Miller DP, Schilz RO et al.: Epoprostenol dosing regimens in the prospect registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
427. Channick RN, Girgis R, Robbins I, Schilz R, Grimman D, Highland K et al.: Safety and tolerability of generic epoprostenol: Early experience. *Chest* 2009, 136.
428. Conci DI, Tonelli AR, Sasidhar M, Heresi-Davila G, Mullin R: Oxygenation change in patients with severe hypoxia, shunt and rescue inhaled epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
429. Delcroix M, Wuyts W, Vandevelde E, Koen J, De Clippel M, Baptista R et al.: Efficacy of intravenous epoprostenol for pulmonary arterial hypertension in 2 treatment eras. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
430. Fix OK, Bass NM, De Morco T, Merriman RB: Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: Effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transplant* 2007, 13: 875-885.
431. Frantz R, Chakinala M, Barst R, Schilz R, Chin K, Hemnes A et al.: Bloodstream infection rates in patients with pulmonary arterial hypertension treated with epoprostenol for injection: A prospect registry analysis. *Chest* 2012, 142.
432. Frantz RP, Schilz RJ, Chakinala MM, Badesch DB, Frost AE, McLaughlin VV et al.: Hospitalization and survival in patients using epoprostenol for injection in the PROSPECT observational study. *Chest* 2015, 147: 484-494.
433. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A et al.: Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004, 24: 353-359.

434. Humbert M, Sanchez O, Fartoukh M, Jagot JL, Le Gall C, Sitbon O et al.: Short-term and long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases: Results of a pilot study. *Eur Respir J* 1999, 13: 1351-1356.
435. Jacobs W, Boonstra A, Brand M, Rosenberg DM, Schaaf B, Postmus PE et al.: Long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension in the first-line epoprostenol or first-line bosentan era. *J Heart Lung Transplant* 2010, 29: 1150-1158.
436. Johnson RF, Loyd JE, Mullican AL, Fink CA, Robbins IM: Long-term follow-up after conversion from intravenous epoprostenol to oral therapy with bosentan or sildenafil in 13 patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007, 26: 363-369.
437. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, Ja+s X, Montani D, Humbert M et al.: Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: An observational study. *J Heart Lung Transplant* 2012, 31: 150-158.
438. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, Doyle TP, Loyd JE, Robbins IM: Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167: 580-586.
439. Kuhn KP, Wickersham NE, Robbins IM, Byrne DW: Acute effects of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension receiving epoprostenol. *Exp Lung Res* 2004, 30: 135-145.
440. Pugliese C, Matlock R, Davies R, Mielniczuk L, Chandy G, Stewart D et al.: One center approach to transitioning IV treprostinil to IV epoprostenol: A case study. *Chest* 2014, 145.
441. Reichenberger F, Mainwood A, Morrell NW, Parameshwar J, Pepke-Zaba J: Intravenous epoprostenol versus high dose inhaled iloprost for long-term treatment of pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2011, 24: 169-173.
442. Rich S, Pogoriler J, Husain AN, Toth PT, Gomberg-Maitland M, Archer SL: Long-term effects of epoprostenol on the pulmonary vasculature in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2010, 138: 1234-1239.
443. Robbins IM, Christman BW, Newman JH, Matlock R, Loyd JE: A survey of diagnostic practices and the use of epoprostenol in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998, 114: 1269-1275.
444. Rozkovec A, Stradling JR, Shepherd G, MacDermot J, Oakley CM, Dollery CT: Prediction of favourable responses to long term vasodilator treatment of pulmonary hypertension by short term administration of epoprostenol (prostacyclin) or nifedipine. *BR HEART J* 1988, 59: 696-705.
445. Saji K, Sakuma M, Suzuki J, Takahashi T, Demachi J, Nawata J et al.: Efficacy of acute inhalation of nitric oxide in patients with primary pulmonary hypertension using chronic use of continuous epoprostenol infusion. *Circ J* 2005, 69: 335-338.
446. Sakuma M, Demachi J, Nawata J, Suzuki J, Takahashi T, Matsubara H et al.: Epoprostenol infusion therapy changes angiographic findings of pulmonary arteries in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2008, 72: 1147-1151.
447. Sakuma M, Demachi J, Nawata J, Suzuki J, Takahashi T, Shirato K: Long-term epoprostenol therapy in pulmonary artery hypertension: Sequence of changes in hemodynamic effects. *Circ J* 2009, 73: 523-529.
448. Salamonsen M, Keating D, Whitford H, Bailey M, Miller T, Manterfield C et al.: IVI epoprostenol as salvage therapy in pulmonary arterial hypertension: An Australian perspective. *Intern Med J* 2011, 41: 245-251.
449. Sebbag I, Rudski LG, Therrien J, Hirsch A, Langleben D: Effect of chronic infusion of epoprostenol on echocardiographic right ventricular myocardial performance index and its relation to clinical outcome in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001, 88: 1060-1063.
450. Selimovic N, Andersson B, Bergh CH, Sakiniene E, Carlsten H, Rundqvist B: Endothelin-1 Across the Lung Circulation in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Influence of Epoprostenol Infusion. *J Heart Lung Transplant* 2009, 28: 808-814.
451. Selimovic N, Bergh CH, Andersson B, Sakiniene E, Carlsten H, Rundqvist B: Influence of intravenous epoprostenol on the transpulmonary gradient of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2009, 28: S312.
452. Shah AM, Siddiqui F, Preston IR, Brennan J, Roberts K, Howard W et al.: Comparison of acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide (INO) and inhaled epoprostenol (IEPO) in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
453. Shapiro M, Scurlock C, Raikhelkar J, Weiss A, Anyanwu A, Schachter EN: Use of inhaled epoprostenol in transition to extubation in a patient after implantation of a ventricular assist device. *J Cardioth Vasc Anesth* 2009 in press

454. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Fleming TR, Gillies H, Barst RJ: Long-term oral sildenafil added to intravenous epoprostenol therapy improves outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181.
455. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra A, Escribano Subias P, Galie N et al.: Epitome-2, an open-label study evaluating a new formulation of epoprostenol sodium in pulmonary arterial hypertension patients switched from FlolanT«. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
456. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra A, Subias PE, Galie N et al.: EPITOME2: Evaluation of a new formulation of epoprostenol sodium in pulmonary arterial hypertension patients switched from an originally approved formulation. *Eur Respir J* 2012, 40.
457. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D et al.: EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014, 167: 210-217.
458. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P et al.: Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40: 780-788.
459. Sonoda M, Hizukuri K, Kashima K, Tanaka H, Tsunenari H, Tachibana H et al.: Effect of continuous administration of intravenous epoprostenol (prostacyclin) in a case of primary pulmonary hypertension: Observation with serial transthoracic echocardiography. *J Med Ultrason* 2001, 28: J121-J127.
460. Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K, Funk G, Schenk P, Ziesche R et al.: Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003, 123: 1293-1295.
461. St-Pierre P, Deschamps A, Cartier R, Basmadjian AJ, Denault AY: Inhaled milrinone and epoprostenol in a patient with severe pulmonary hypertension, right ventricular failure, and reduced baseline brain saturation value from a left atrial myxoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014, 28: 723-729.
462. Strange C, Bolster M, Mazur J, Taylor M, Gossage JR, Silver R: Hemodynamic effects of epoprostenol in patients with systemic sclerosis and pulmonary hypertension. *Chest* 2000, 118: 1077-1082
463. Suleman N, Frost AE: Transition from epoprostenol and treprostinil to the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2004, 126: 808-815.
464. Sulica R, Dinh HV, Dunsky K, Fuster V, Poon M: The acute hemodynamic effect of IV nitroglycerin and dipyridamole in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with IV epoprostenol. *Congest Heart Fail* 2005, 11: 139-144.
465. Tamura Y, Ono T, Fukuda K, Satoh T, Sasayama S: EPITOME-4, a phase 3b study evaluating a new formulation of epoprostenol sodium in pulmonary arterial hypertension following switch from FlolanT«. *Eur Respir J* 2013, 42.
466. Tamura Y, Ono T, Fukuda K, Satoh T, Sasayama S: EPITOME-4, an open-label phase 3b study evaluating a new formulation of epoprostenol sodium in Japanese pulmonary arterial hypertension patients following switch from Flolan. *Eur Heart J* 2013, 34: 41.
467. Tamura Y, Ono T, Fukuda K, Satoh T, Sasayama S: Evaluation of a new formulation of epoprostenol sodium in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension (EPITOME4). *Adv Ther* 2013, 30: 459-471.
468. Tokunaga N, Ogawa A, Ito H, Matsubara H: Rapid and high-dose titration of epoprostenol improves pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in patients with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol* 2016.
469. Vachiéry JL, Hill N, Zwicke D, Barst R, Blackburn S, Naeije R: Transitioning from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002, 121: 1561-1565.
- Nieadekwatna populacja**
470. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA et al.: Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: A pilot study. *Eur Respir J* 2014, 43: 1691-1697.
471. Ogawa A, Ejiri K, Matsubara H: Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. *Life Sci* 2014, 118: 414-419
472. Fix OK, Bass NM, De Morco T, Merriman RB: Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: Effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transplant* 2007, 13: 875-885.
473. Sitbon O, Beghetti M, Petit J, Iserin L, Humbert M, Gressin V et al.: Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects. *Eur J Clin Invest* 2006, 36: 25-31.

474. Badesch D, Hwang LJ, Teal S, Cwengros J, Watt S: Posthoc subgroup analysis: Sildenafil (SIL) added to long-term epoprostenol therapy in patients with idiopathic and connective tissue disease (CTD)-associated pulmonary arterial hypertension (PAH). *Eur Heart J* 2011, 32: 173.
475. Badesch DB, McGoon MD, Barst RJ, Tapson VF, Rubin LJ, Wigley FM et al.: Longterm survival among patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol. *The Journal of rheumatology* 2009, 36: 2244-2249.
476. Conci D, Ashton R: Rescue treatment with inhaled epoprostenol for acute pulmonary arterial hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Crit Care Med* 2012, 40: 295.
477. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM et al.: Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000, 132: 425-434.
478. Buckley MS, Feldman JP: Inhaled epoprostenol for the treatment of pulmonary arterial hypertension in critically ill adults. *Pharmacotherapy* 2010, 30(7): 728-740.
479. George J, Fitousis K, Hall J, Bocci M, Hargett K, Uddin F: Inhaled nitric oxide versus inhaled epoprostenol for the acute management of pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2014, 42: A1527.
480. Haché M, Denault A, Bélisle S, Robitaille D, Couture P, Sheridan P et al.: Inhaled epoprostenol (prostacyclin) and pulmonary hypertension before cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2003, 125: 642-649.
481. James W, Grossman C, Iden T, Harrison L, Muzevich K: Nebulized epoprostenol (veletri) via modified facemask as bridge therapy for severe pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2012, 40: 326.
482. Kudelko KT, Nadeau K, Leung AN, Liu J, Haddad F, Zamanian RT et al.: Epoprostenol-associated pneumonitis: diagnostic use of a T-cell proliferation assay. *J Heart Lung Transplant* 2010, 29: 1071-1075.
483. Kusumoto M, Araki M, Nagata Y, Hayashi A, Tsuda Y, Otsuji Y: Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in a portopulmonary hypertension patient with thrombocytopenia. *J Card Fail* 2015, 21: S187.
484. Robbins IM, Gaine SP, Schilz R, Tapson VF, Rubin LJ, Loyd JE: Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 2000, 117: 14-18.
485. Robbins IM, Morrow JD, Christman BW: Oxidant stress but not thromboxane decreases with epoprostenol therapy. *Free Radic Biol Med* 2005, 38: 568-574.
486. Roeleveld RJ, Vonk Noordegraaf A, Van Der Bij W, Postmus PE, Boonstra A: Epoprostenol therapy for primary pulmonary hypertension after rejection of a single donor lung. *Eur Respir J* 2003, 21: 192-194.
487. Roeleveld RJ, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Bronzwaer JGF, Marques KMJ, Postmus PE et al.: Effects of Epoprostenol on Right Ventricular Hypertrophy and Dilatation in Pulmonary Hypertension. *Chest* 2004, 125: 572-579.
488. Roos A, Pasarikovski C, Kron A, Granton J, Lee P, Thenganatt J et al.: Epoprostenol rescue therapy in SSC-PAH and IPAH. *J Rheumatol* 2013, 40: 989.
489. Roos AM, Pasarikovski C, Kron A, Granton JT, Lee P, Thenganatt J et al.: Epoprostenol rescue therapy in SSC-PAH and IPAH. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187.
490. Roos AM, Pasarikovski C, Kron AT, Granton JT, Lee P, Thenganatt J et al.: Epoprostenol rescue therapy in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis and Rheumatism* 2013, 65: S1099.
491. Roos AM, Pasarikovski CR, Kron A, Granton JT, Lee P, Thenganatt J et al.: Epoprostenol rescue therapy in systemic sclerosis- Associated pulmonary arterial hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Exp Rheumatol* 2014, 32: S86-S87.
492. Scelsi L, Ghio S, Campana C, D'Armini AM, Serio A, Klersy C et al.: Epoprostenol in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with distal lesions. *Ital Heart J* 2004, 5: 618-623.
493. Schenk P, Petkov V, Madl C, Kramer L, Kneussl M, Ziesche R et al.: Aerosolized iloprost therapy could not replace long-term IV epoprostenol (prostacyclin) administration in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2001, 119: 296-300.
494. Schroeder RA, Raffi AA, Plotkin JS, Johnson LB, Rustgi VK, Kuo PC: Use of aerosolized inhaled epoprostenol in the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2000, 70: 548-550.

495. Scott JP, Higenbottam TW, Smyth RL, Wallwork J: Acute pulmonary hypertensive crisis in a patient with primary pulmonary hypertension treated by both epoprostenol (prostacyclin) and nitroprusside. *Chest* 1991, 99: 1284-1285.
496. Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M: Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center. *Mod Rheumatol* 2013, 23: 1211-1220.
497. Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M: Long-term outcomes of patients with pulmonary arterial hypertension and connective tissue disease treated with intravenous epoprostenol. *Rheumatology* 2012, 51: ii60-ii61.
498. Shirai Y: Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center. *Ther Res* 2013, 34: 1216-1217.
499. Stewart R, Tuazon D, Olson G, Duarte AG: Pregnancy and primary pulmonary hypertension: Successful outcome with epoprostenol therapy. *Chest* 2001, 119: 973-975.
500. Tan HP, Markowitz JS, Montgomery RA, Merritt WT, Klein AS, Thuluvath PJ et al.: Liver transplantation in patients with severe portopulmonary hypertension treated with preoperative chronic intravenous epoprostenol. *Liver Transplant* 2001, 7: 745-749.
501. Timofeev J, Ruiz G, Fries M, Driggers RW: Intravenous epoprostenol for management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy. *AJP Rep* 2013, 3: 71-74.
502. Touma W, Nayak RP, Hussain Z, Bacon BR, Kudva GC: Epoprostenol-induced hypersplenism in portopulmonary hypertension. *Am J Med Sci* 2012, 344: 345-349.
503. Wozencraft CP, Coyne PJ, Grinnan DC, Morel TD, Muzevich KM, Smith TJ: Epoprostenol use for pulmonary arterial hypertension in the palliative care setting. *J Palliat Med* 2012, 15: 619-622.

#### Abstrakty, postery konferencyjne

504. Conficoni E, Palazzini M, Leci E, Rinaldi A, Bachetti C, Terzi F et al.: Effects of long-term administration of epoprostenol alone or in combination with endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
505. Frost AE, Burgess G: Health-related quality of life improvements with sildenafil-epoprostenol combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) [Abstract]. American Thoracic Society International Conference, May 18 23, 2007, San Francisco, California, USA 2007, poster.
506. Delcroix M, Simonneau G, Bergot E, Boonstra A, Granton J, Langleben D et al.: Long-term safety of a new formulation of epoprostenol in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2013, 42.
507. Frost AE, Burgess G: Health-related quality of life improvements with sildenafil-epoprostenol combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) [Abstract]. American Thoracic Society International Conference, May 18 23, 2007, San Francisco, California, USA 2007, poster.
508. Simonneau G, Burgess G, Collings L, Barst RJ, Galie N, Rubin LJ et al.: Safety and efficacy of combination therapy with sildenafil and epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) [Abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2006, A58.
509. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming T, Burgess G: Safety and efficacy of sildenafil-epoprostenol combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) [Abstract]. American Thoracic Society International Conference, May 18 23, 2007, San Francisco, California, USA 2007, B15.

## 18. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji (zgodnie z PICOS).....	18
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS) .....	20
Tabela 3. Zestawienie i charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oceniających analizowaną interwencję .....	29
Tabela 4. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: pierwszorzędowy (złożony) punkt końcowy: M/M oraz drugorzędowe punkty końcowe wraz z hazardem względnym dla tych zdarzeń; SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA ....	38
Tabela 5. Średnia zmiana PVR w 17 tygodniu względem wartości wyjściowej wraz z obliczonym efektem leczenia (zmiana średniej geometrycznej wyrażona w % wartości wyjściowej); SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA .....	41
Tabela 6. Status FC-WHO, pogorszenie PAH, zmiana dystansu w 6MWT, zmiana wartości parametrów hemodynamicznych, zmiana poziomu NT-proBNP w plazmie, zmiana liczby punktów duszności w skali Borga względem baseline; 17 tyg ( <i>Simonneau 2012</i> ); 26 tyg. ( <i>GRIPHON</i> ); SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA .....	43
Tabela 7. Występowanie powszechnych TEAEs w czasie w grupie leczonych SEL; <i>Simonneau 2012</i> .....	46
Tabela 8. Zgony z jakiegokolwiek przyczyny w okresie do końca badania dla populacji pacjentów w III FC-WHO, wcześniej stosujących PDE-5i+ERA ( <i>Coghlan 2018</i> ) .....	47
Tabela 9. Punkty końcowe raportowane w badaniu <i>GRIPHON</i> dla populacji pacjentów w III FC-WHO, wcześniej stosujących PDE-5i+ERA ( <i>Coghlan 2018</i> ) .....	47
Tabela 10. Wskaźniki przeżycia; EPO+PDE-5i+ERA ( <i>Bergot 2014</i> ).....	51
Tabela 11. Zgony oraz przeszczepienia płuc; EPO+PDE-5i+ERA ( <i>Bergot 2014, EPITOME-1</i> ) .....	51
Tabela 12. Zmiana w klasie czynnościowej NYHA FC; EPO+PDE-5i+ERA ( <i>Bergot 2014, EPITOME-1</i> ) .....	52
Tabela 13. 6MWT oraz parametry hemodynamiczne oraz kliniczne; EPO+PDE-5i+ERA ( <i>Bergot 2014, EPITOME-1</i> ) .....	53
Tabela 14. Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz poszczególne zdarzenia niepożądane; EPO+PDE-5i+ERA ( <i>EPITOME-1</i> ) ..	54
Tabela 15. Wskaźniki przeżycia wolnego od przeszczepienia płuc; TRE+PDE-5i+ERA ( <i>Olsson 2019</i> ) .....	58
Tabela 16. Zgony oraz przeszczepienia płuc; TRE+PDE-5i+ERA ( <i>Olsson 2019</i> ) .....	59
Tabela 17. Zmiana w klasie czynnościowej WHO FC; TRE+PDE-5i+ERA ( <i>Olsson 2019</i> ) .....	59
Tabela 18. 6MWT, oraz parametry hemodynamiczne oraz kliniczne; TRE+PDE-5i+ERA [ <i>Jacobs 2009, Olsson 2019</i> ] .....	59
Tabela 19. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa; TRE+PDE-5i+ERA ( <i>Jacobs 2009</i> ) .....	61
Tabela 20. Zachorowanie lub zgon (M/M), zgony z dowolnej przyczyny, całkowite przeżycie i transplantacje – zestawienie danych; SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+PDE-5i+ERA oraz vs TRE+PDE-5i+ERA .....	63
Tabela 21. Inne punkty końcowe skuteczności - zestawienie danych dla zbieżnych okresów obserwacji 16-40 tyg; SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+PDE-5i+ERA vs TRE+PDE-5i+ERA .....	64
Tabela 22. Bezpieczeństwo; zestawienie danych dla zbieżnych okresów obserwacji; SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+PDE-5i+ERA vs TRE+PDE-5i+ERA .....	66
Tabela 23. Charakterystyka pacjentów ( <i>GRIPHON-OLE</i> ) .....	71
Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa ( <i>GRIPHON-OLE</i> ).....	72
Tabela 25. Analiza skuteczności; SEL+PDE-5i+ERA ( <i>Tanabe 2017</i> ) .....	74
Tabela 26. Ocena bezpieczeństwa; SEL+PDE-5i+ERA ( <i>Tanabe 2017</i> ) .....	76
Tabela 27. Ocena stosowania SEL+PDE-5i+ERA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej ( <i>Berlier 2019</i> ) .....	77
Tabela 28. Ocena ryzyka na początku i pod koniec leczenia seleksypagiem ( <i>Barnikel 2019</i> ).....	78
Tabela 29. Częstość występowania działań związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Upravi® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [1] .....	82

Tabela 30. Przyczyny przerwania terapii seleksypagiem (Preston 2017) .....	85
Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla ocenianej interwencji i komparatorów .....	105
Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla ocenianej interwencji i komparatorów.....	107
Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla ocenianej interwencji i komparatorów .....	109
Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie clinicaltrials.gov dla ocenianej interwencji.....	111
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie clinicaltrialsregister.eu dla ocenianej interwencji.....	111
Tabela 36. Charakterystyka badania II fazy Simonneau 2012.....	116
Tabela 37. Charakterystyka badania III fazy GRIPHON (Stibon 2015, Coghlan 2018) .....	119
Tabela 38. Charakterystyka badań, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Bergot 2014, EPITOME-1) .....	125
Tabela 39. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Jacobs 2009).....	130
Tabela 40. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Olsson 2019).....	132
Tabela 41. Charakterystyka badania Tanabe 2017.....	135
Tabela 42. Charakterystyka badania Berlier 2019.....	137
Tabela 43. Charakterystyka badania Barnikel 2019 .....	139
Tabela 44. Charakterystyka badania Preston 2017 .....	141
Tabela 45. Liczby i odsetki pacjentów stosujących odpowiednie dawki w fazie podtrzymującej leczenia*; SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA .....	142
Tabela 46. Liczby i odsetki pacjentów stosujących odpowiednie dawki w fazie podtrzymującej leczenia*; SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA .....	143
Tabela 47. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA (GRIPHON, Simonneau 2012) .....	144
Tabela 48. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa SEL+PDE-5i+ERA w grupie pacjentów z III FC-WHO (Coghlan 2018) .....	155
Tabela 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” .....	161
Tabela 50. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań Simonneau 2012 i GRIPHON zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” .....	161
Tabela 51. Uzasadnienie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu GRIPHON zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” .....	162
Tabela 52. Uzasadnienie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu Simonneau 2012 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” .....	163
Tabela 53. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania EPITOME-1 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” .....	163
Tabela 54. Uzasadnienie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu EPITOME-1 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” .....	164
Tabela 55. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE .....	164
Tabela 56. Ocena wiarygodności badania Olsson 2019 w skali NICE .....	165
Tabela 57. Ocena wiarygodności badania Tanabe 2017 w skali NICE .....	165
Tabela 58. Ocena wiarygodności badania Berlier 2019 w skali NICE .....	166
Tabela 59. Ocena wiarygodności badania Barnikel 2019 w skali NICE.....	166
Tabela 60. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych .....	167

Tabela 61. Ocena wiarygodności badania <i>Bergot 2014</i> oraz badania <i>Jacobs 2009</i> w skali NOS .....	168
Tabela 62. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [11].....	168
Tabela 63. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2 .....	171
Tabela 64. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 ( <i>Lajoie 2016, Liu 2016, Badiani 2015, Jain 2017</i> ) .....	171
Tabela 65. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 ( <i>Fox 2016, Wang 2018, Lin 2018, Picken 2019</i> ) .....	173



## 19. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji (SEL+PDE-5i+ERA). 112	112
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla komparatora (TRE+PDE-5i+ERA) ..... 113	113
Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla komparatora (ILO+PDE-5i+ERA)..... 114	114
Wykres 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla komparatora (EPO+PDE-5i+ERA)..... 115	115