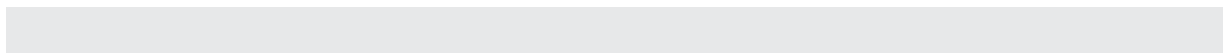


**Zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan)
w terapii [REDACTED] u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym
w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO**

Analiza problemu decyzyjnego



Kraków, czerwiec 2012 (z aktualizacją na przełomie lipca i sierpnia 2012 roku)



Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

GSK Services Sp. z o. o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

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

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w opracowaniu	4
Streszczenie	6
1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego	9
2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym	9
2.1. Opis problemu zdrowotnego (definicja).....	10
2.2. Klasyfikacja tętniczego nadciśnienia płucnego	10
2.3. Etiologia i czynniki ryzyka tętniczego nadciśnienia płucnego.....	14
2.4. Objawy, rozpoznanie oraz monitorowanie tętniczego nadciśnienia płucnego.....	17
2.5. Epidemiologia tętniczego nadciśnienia płucnego	20
2.6. Tętnicze nadciśnienie płucne jako choroba ultrarządka	21
2.7. Rokowanie w tętniczym nadciśnieniu płucnym	23
2.8. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego	24
2.9. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. <i>practice guidelines</i>)	30
2.10. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w polskiej praktyce klinicznej	37
3. Populacja	42
4. Oceniana interwencja (technologia wnioskowana).....	42
5. Interwencje alternatywne komparatory (technologie opcjonalne).....	44
5.1. Wybór potencjalnych technologii opcjonalnych	44
5.2. Podsumowanie wyboru refundowanych technologii opcjonalnych	51
6. Efekty zdrowotne	52
7. Analiza rekomendacji dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według WHO	53
7.1. Technologia wnioskowana (ambrisentan, Volibris®) oraz technologie opcjonalne w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	53
7.2. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej (ambrisentan, Volibris®) i wybranych refundowanych technologii opcjonalnych w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii	54
8. Aspekty kosztowe finansowania technologii medycznej ze środków publicznych	59
9. Podsumowanie	68
10. Bibliografia	70
11. Spis tabel i rysunków	74
12. Aneks - Charakterystyki Produktów Leczniczych	75
12.1. Analizowana interwencja (technologia wnioskowana)	75
12.2. Komparatory (refundowane technologie opcjonalne)	77

Spis akronimów wykorzystanych w opracowaniu

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
6-MWT	ang. <i>6-Minute Walk Test</i> ; 6-minutowy test chodu
ACCF	ang. <i>American College of Cardiology Foundation</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne
AHA	ang. <i>American Heart Association</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APAH	ang. <i>Associated Pulmonary Arterial Hypertension</i> ; Tętnicze nadciśnienie płucne związane z innymi chorobami
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ARIES	ang. <i>Ambrisentan in Patients with Moderate to Severe Pulmonary Arterial Hypertension</i> ; Akronim randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne ambrisentanu w leczeniu I rzutu u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu do placebo.
AspAT	Aminotransferaza asparaginowa
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska agencja oceny technologii medycznych
BNP	ang. <i>Brain Natriuretic Peptide</i> ; Mózgowy peptyd natriuretyczny
BREATHE	ang. <i>Bozentan Randomised Trial of Endothelin Antagonist Therapy for PAH</i> ; Akronim randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne bozentanu w leczeniu I rzutu u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu do placebo.
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
cGMP	ang. <i>Cyclic guanosine monophosphate</i> ; Cykliczny guanozynomonofosforan
CTD	ang. <i>Connective Tissue Diseases</i> ; Choroby tkanki łącznej
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
ERA	ang. <i>Endotelin Receptor Antagonist</i> ; Antagonista receptora endoteliny
ERS	ang. <i>European Respiratory Society</i> ; Europejskie Towarzystwo Naukowe zajmujące się chorobami płuc
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> ; Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ET-1	Endotelina-1
ET-A, ET-B, ET-C	ang. <i>Endotelin Antagonist</i> ; Antagonista endoteliny
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HPAH	ang. <i>Heritable Pulmonary Arterial Hypertension</i> ;

Zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) [REDACTED] u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Analiza problemu decyzyjnego.

	Dziedziczne, tętnicze nadciśnienie płucne
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IPAH	ang. <i>Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension</i> ; Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka agencja oceny technologii medycznych
ISHLT	ang. <i>International Society of Heart and Lung Transplantation</i> ; Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Serca i Płuc
mPAP	ang. <i>Mean Pulmonary Arterial Resistance</i> ; Średnie ciśnienie w tętnicach płucnych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut dla Zdrowia i Jakości Klinicznej
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> ; Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
PAH	ang. <i>Pulmonary Arterial Hypertension</i> ; Tętnicze nadciśnienie płucne
PAP	ang. <i>Pulmonary Arterial Pressure</i> ; Ciśnienie w tętnicy płucnej
PASP	ang. <i>Pulmonary Arterial Systolic Pressure</i> ; Skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych, działający w Australii
PDE, PDE-1	ang. <i>Phosphodiesterase, Phosphodiesterase Inhibitor</i> ; Fosfodiesteraza, inhibitor fosfodiesterazy
PGI₂	Prostacyklina
PH	ang. <i>Pulmonary Hypertension</i> ; Nadciśnienie płucne
PHPOL	Ogólnopolski Rejestr Nadciśnienia Płucnego
PVR	ang. <i>Pulmonary Vascular Resistance</i> ; Opór naczyń płucnych
RVSP	ang. <i>Right Ventricular Systolic Pressure</i> ; Ciśnienie skurczowe w prawej komorze
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka agencja oceny technologii medycznych
SMC	ang. <i>The Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka agencja oceny technologii medycznych
SVR	ang. <i>Systemic Vascular Resistance</i> ; Opór naczyń w krążeniu systemowym
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparator, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator – technologia opcjonalna: refundowana lub nierefundowana, wynik zdrowotny) przedstawia się następująco:

- (P) populację docelową, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej interwencji, będą stanowili chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej według klasyfikacji NYHA/WHO,
- (I) ocenianą interwencją wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu [REDACTED] tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej według klasyfikacji NYHA/WHO (zgodnie z kryteriami włączenia do programu zdrowotnego NFZ);
- (C) komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) dla interwencji wnioskowanej będą: bozentan, iloprost, treprostynil oraz syldenafil w skojarzeniu z iloprostem (leki aktualnie stosowane i finansowane ze środków publicznych w terapii II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [33], [73]),
- (O) do efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: skuteczność kliniczna mierzona: poprawą wydolności wysiłkowej, ocenianą na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD), zmianą klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA/WHO, zmniejszeniem uczucia duszności na podstawie zmian w skali Borga, ryzykiem wystąpienia pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego, ryzykiem zgonu w okresie leczenia, a także profil bezpieczeństwa ocenianych technologii mierzony: ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, w tym wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych oraz ryzykiem zgonu lub

wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Tętnicze nadciśnienie płucne jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego bez możliwości określenia przyczyny takiego nadciśnienia. Tętnicze nadciśnienie płucne to grupa chorób charakteryzujących się prawie identycznym obrazem zmian patomorfologicznych i hemodynamicznych w mikrokrażeniu płucnym, postępującym wzrostem oporu naczyń płucnych, które prowadzą do niewydolności prawokomorowej i przedwczesnego zgonu [1], [31].

Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą występującą rzadko, charakteryzuje się jednak ciężkim przebiegiem, a średnie przeżycie przy braku leczenia wynosi w tej grupie chorych zaledwie 2,8 roku [1].

Wprowadzenie w ostatnich latach terapii „celowanej” spowodowało 43% redukcję śmiertelności i 61% zmniejszenie liczby hospitalizacji, niemniej jednak w dalszym ciągu tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą obciążoną wysoką śmiertelnością i jest nieuleczalne. Poza przedłużeniem życia, swoiste leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego doprowadziło do spowolnienia postępu choroby oraz poprawy wydolności i jakości życia chorych [32].

Poza leczeniem wspomagającym, w specyficznej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego zastosowanie znalazły cztery grupy leków: antagoniści kanałów wapniowych, prostanoidy, inhibitory receptorów dla endoteliny-1 oraz inhibitory fosfodiesterazy typu 5 [1].

W Polsce, w ramach programu lekowego w przypadku leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego stosowane i finansowane są: syldenafil w terapii I rzutu, bozentan w terapii zarówno I, jak i II rzutu, iloprost podawany wziewnie oraz treprostynil podawany za pomocą ciągłej infuzji podskórnej, a także duoterapia obejmująca podawanie iloprostu oraz syldenafilu w ramach terapii II rzutu [33], [73].

W związku z powyższym, zgodnie z praktyką kliniczną podyktowaną realizacją programu zdrowotnego NFZ [73],

zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (aktualnie określonego jako „program zdrowotny lub lekowy”) Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego [34], [37].

Światowe Agencje Oceny Technologii Medycznych (stan na: 19.06.2012 r.) takie jak: **PBAC** [23], **AWMSG** [27], [60], **SMC** [26], **CADTH** [25] oraz **HAS** [24], [40] **wydały pozytywne opinie dotyczące finansowania ze środków publicznych ambrisentanu (Volibris®) w analizowanym wskazaniu.** W przypadku pozostałych analizowanych światowych Agencji HTA (IQWiG, SBU oraz NICE) na ich stronach internetowych nie odnaleziono żadnych opinii (pozytywnych lub negatywnych) odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Volibris® w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego.

Przeprowadzona wstępna ocena aspektów ekonomicznych uwzględniania stosowania ambrisentanu w ramach programu zdrowotnego NFZ „Leczenie nadciśnienia płucnego” (kod: 03.0000.331.02) wykazała, że przy cenach zbytu netto proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny [REDACTED] za opakowanie zawierające 30 tabletek po 5 lub 10 mg ambrisentanu) [REDACTED] [REDACTED] leczenia nadciśnienie płucnego.

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

Mając powyższe na uwadze założono, że stosowanie preparatu Volibris® będzie finansowane ze środków publicznych wyłącznie w ramach [REDACTED] leczenia pacjentów z analizowanej populacji.

1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO [REDAKTOWANE]

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego; rozpoznanie i objawy nadciśnienia płucnego, dane epidemiologiczne oraz metody leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) w analizowanym wskazaniu w Polsce i na świecie wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności, zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także z uwzględnieniem pozycji analizowanego produktu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych,
- przedstawienie analizowanego produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt leczniczy, w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla interwencji alternatywnych tj. refundowanych technologii opcjonalnych,
- przedstawienie efektów zdrowotnych rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przegląd stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM lub rekomendacji Prezesa AOTM odnośnie finansowania produktów leczniczych stosowanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego,
- przedstawienie rekomendacji wybranych światowych agencji HTA, dotyczących zastosowania ambrisentanu oraz interwencji alternatywnych w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym,
- uzasadnienie wyboru opcji finansowania leku w analizowanym wskazaniu ze środków publicznych.
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej; porównanie kosztów leczenia pacjentów preparatami stosowanymi w ramach programu zdrowotnego NFZ w stosunku do kosztów generowanych przez stosowanie ambrisentanu (oszacowanie konsekwencji kosztowych dla NFZ włączenia ambrisentanu do programu zdrowotnego obok aktualnie dostępnych substancji czynnych),
- określenie zasadności potencjalnego włączenia preparatu Volibris® do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego realizowanego w ramach programu zdrowotnego NFZ oraz przedstawienie pozycji preparatu w odniesieniu do leków włączonych do ww. programu.

2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

2.1. Opis problemu zdrowotnego (definicja)

Nadciśnienie płucne (ang. *Pulmonary Hypertension; PH*) jest stanem patofizjologicznym i hemodynamicznym, definiowanym jako wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) ≥ 25 mmHg w spoczynku, oznaczony w czasie cewnikowania prawego serca [1], [3]. Nadciśnienie płucne może pojawić się w przebiegu wielu różnorodnych chorób, charakteryzujących się podobnymi objawami klinicznymi oraz w większości przypadków, podobną reakcją na zastosowane leczenie [31].

2.2. Klasyfikacja tętniczego nadciśnienia płucnego

Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego uległa wielu zmianom od czasu opracowania pierwszej jej wersji, co miało miejsce podczas konferencji naukowej dotyczącej leczenia tego schorzenia, zorganizowanej przez WHO w 1973 roku. Wprowadzono wtedy podział na dwie grupy: pierwotne lub wtórne nadciśnienie płucne, w zależności od rozpoznania przyczyny jego powstania lub jej braku. Klasyfikacja nadciśnienia płucnego na podstawie cech patomorfologicznych, patofizjologicznych i specyfiki leczenia została zaproponowana już w 1998 roku, a następnie z niewielkimi poprawkami zaakceptowana w 2003 roku w Wenecji podczas Trzeciego Światowego Sympozjum poświęconemu nadciśnieniu płucnemu [1], [31].

Ostatnia z definicji i klasyfikacji klinicznej nadciśnienia płucnego przyjęta na konferencji w Dana Point w 2008 została uwzględniona w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology, ESC*) dotyczących diagnozowania i leczenia nadciśnienia płucnego zaprezentowanych w sierpniu 2009 roku podczas Kongresu w Barcelonie [1], [31]. Podział ten porządkuje wiedzę dotyczącą patogenezы nadciśnienia płucnego występującego w poszczególnych jednostkach chorobowych.

Jedną z najważniejszych zmian w stosunku do poprzednich wytycznych jest zaproponowanie przez europejskich ekspertów wyodrębnienia sześciu niezależnych grup klinicznych pacjentów, dla których zalecono odmienne schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Szczegółowy opis poszczególnych grup przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Podział nadciśnienia płucnego [1], [31].

1	Tętnicze nadciśnienie płucne	<ul style="list-style-type: none"> 1.1. Idiopatyczne 1.2. „Dziedziczne” <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK-1, endoglina (z dziedziczną teleangiektazją krwotoczną lub bez niej) 1.2.3. Bez znanej przyczyny 1.3. Wywołane przez leki lub toksyny 1.4. W przebiegu wybranych chorób (APAH) <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1. Choroby tkanki łącznej 1.4.2. Zakażenie HIV 1.4.3. Nadciśnienie wrotne 1.4.4. Wady wrodzone serca 1.4.5. Schistosomatoza 1.4.6. Przewlekłe niedokrwistości hemolityczne 1.5. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków
1'	Tętnicze nadciśnienie płucne (nowa grupa wyodrębniona z grupy 1.)	Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włóścików płucnych
2	Nadciśnienie płucne spowodowane schorzeniami lewej połowy serca	<ul style="list-style-type: none"> 2.1. Zaburzenia czynności skurczowej 2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej 2.3. Wady zastawkowe
3	Nadciśnienie płucne towarzyszące schorzeniom płuc i/lub hipoksemii	<ul style="list-style-type: none"> 3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc 3.2. Śródmiąższowa choroba płuc 3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi 3.4. Zaburzenia oddychania w czasie snu 3.5. Zaburzenia wentylacji pęcherzykowej 3.6. Przewlekła ekspozycja na duże wysokości 3.7. Wady rozwojowe
4	Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne	-
5	Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie	<ul style="list-style-type: none"> 5.1. Choroby układu krwiotwórczego: choroby rozrostowe szpiku, splenektomia 5.2. Choroby układowe: sarkoidoza, histiocytoza płucna z komórkami Langerhansa, limfangioleiomiomatoza (naczyniakowatość limfatyczna), neurofibromatoza, zapalenie naczyń 5.3. Zaburzenia metaboliczne: choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy 5.4. Obturacja przez guz, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek leczona metodą dializy

Tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *Pulmonary Arterial Hypertension; PAH*) tworzące grupę 1. jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłóscikowego nadciśnienia płucnego przy braku innych przyczyn nadciśnienia płucnego [1]. Tętnicze nadciśnienie płucne jest grupą chorób charakteryzujących się prawie identycznym obrazem zmian patomorfologicznych oraz hemodynamicznych w mikrokrażeniu płucnym – postępującym wzrostem oporu naczyń płucnych, które prowadzą do niewydolności prawokomorowej i przedwczesnego zgonu [31]. Należy zwrócić uwagę na sprecyzowanie, że nadciśnienie płucne jest objawem innych chorób, a nie chorobą samą w sobie. Z kolei, tętnicze nadciśnienie płucne jest wynikiem zmian w mikrokrażeniu płucnym, które w

zbliżonej postaci mogą występować w różnych chorobach, mają jednak najprawdopodobniej podobną patogenezę, dlatego mogą być traktowane jako jednorodny zespół chorobowy [1], [31].

Najliczniejszą podgrupę tętniczego nadciśnienia płucnego tworzy idiopatyczne nadciśnienie płucne (ang. *Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: IPAH*), dawniej nazywane pierwotnym nadciśnieniem płucnym, którego przyczyny nie można ustalić [1].

W najnowszej klasyfikacji, w miejsce wcześniejszego terminu „rodzinne nadciśnienie płucne” wprowadzono pojęcie „dziedziczne nadciśnienie płucne” (ang. *Heritable Pulmonary Arterial Hypertension; HPAH*). Wiązało się to z odkryciem mutacji pewnych genów (głównie genu 2. receptora morfogenetycznego białka kości oraz genu receptoropodobnej kinazy aktywiny typu 1 lub genu endogliny) prowadzących do rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego bez obciążenia wywiadu rodzinnego [1].

Do grupy 1. włączono również przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego, do rozwoju którego przyczyniły się zmiany wynikające z działania toksycznej substancji lub leków takich jak m.in.: fenfluramina, deksfenfluramina, aminoreks, toksyczny olej rzepakowy, a także: kokaina, enylopropanolamina, chemioterapeutyki lub selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny [1].

Nadciśnienie płucne w przebiegu wybranych chorób (ang. *Associated Pulmonary Arterial Hypertension; APAH*) dotyczy schorzeń, których obraz kliniczny może być podobny do idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego, a obraz histopatologiczny jest identyczny jak w idiopatycznym nadciśnieniu płucnym. Do tej grupy należy: nadciśnienie tętnicze związane z chorobami tkanki łącznej, wrodzonym przeciekiem krwi z krążenia systemowego do płucnego, nadciśnieniem wrotnym lub zakażeniem wirusem HIV. Do postaci APAH zaliczono również schistosomatozę, a także tętnicze nadciśnienie płucne spowodowane przewlekłymi postaciami niedokrwistości hemolitycznej (np. talasemia, dziedziczna sferocytoza i mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna) [1].

Na konferencji w Dana Point zmodyfikowano klasyfikację nadciśnienia płucnego wywołanego obecnością wrodzonych przecieków systemowo-płucnych. W tej grupie wyróżniono: zespół Eisenmengera, PAH związane z przeciekiem systemowo-płucnym, PAH związane z małymi ubytkami w przegrodzie międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej oraz PAH po operacji korekcyjnej wady wrodzonej serca [1].

Do grupy 1. zaliczono również przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków. Może być to schorzenie idiopatyczne albo rozwijające się w przebiegu takich patologii jak m.in.: zespół aspiracji smółki, zamartwica porodowa, przepuklina przeponowa czy zespół zaburzeń oddychania. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków charakteryzuje się wysokim płucnym oporem naczyniowym w

następstwie skurczu lub przerostu mięśniówki naczyń oraz przeciekiem krwi z prawej części serca do lewej przez przewód tętniczy Botalla i otwór owalny [1].

Na kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2009 roku z grupy pierwszej obejmującej tętnicze nadciśnienie płucne wyodrębniono także nową grupę – 1', do której zaliczono przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego, związanego z niezwykle rzadką chorobą zarostową żył płucnych i hemangiomatozą płucną [1]. Jednoznaczna klasyfikacja wymienionych jednostek chorobowych jest trudna ze względu na wiele podobieństw w przebiegu klinicznym przy jednoczesnych istotnych różnicach w odniesieniu do idiopatycznego, tętniczego nadciśnienia płucnego (IPAH) [31].

Grupa 2. obejmuje nadciśnienie płucne związane z chorobami lewej komory, lewego przedsionka i wadami zastawki mitralnej i aortalnej. Choroby lewej części serca stanowią około 70% przypadków nadciśnienia płucnego wykazywanego podczas badań echokardiograficznych [31].

Grupa 3. obejmuje nadciśnienie płucne związane z takimi chorobami płuc, jak: przewlekła obturacyjna choroba płuc, śródmiąższowe choroby płuc, bezdech senny, schorzenia przebiegające z hipowentylacją pęcherzykową i/lub nadciśnienie płucne związane z hipoksją wynikającą m.in. z długotrwałego przebywania na dużych wysokościach [1].

Do grupy 4. zaliczane są przypadki nadciśnienia płucnego spowodowane przewlekłymi schorzeniami zakrzepowymi i/lub zatorowymi takimi jak np.: zakrzepowo-zatorowe zwężenie bliższej części tętniczek płucnych, zakrzepowo-zatorowe zwężenie dalszej części tętniczek płucnych, niezakrzepowe zatory płucne spowodowane guzami, pasożytami lub innym materiałem [1].

W 5. grupie znajdują się różnorodne stany prowadzące do nadciśnienia płucnego, takie jak: sarkoidoza, histiocytoza X, zapalenie naczyń limfatycznych, nadciśnienie płucne z ucisku naczyń płucnych przez węzły chłonne, guzy czy włókniejące zapalenie śródpiersia [1]. Do grupy piątej zaliczono również nadciśnienie płucne związane ze schorzeniami tarczycy, zaburzeniami glikogenozy (choroby spichrzeniowe), chorobą Gauchera, a także zaburzeniami mieloproliferacyjnymi hemoglobinopatiami lub splenektomią [1], [31]. W klasyfikacji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2003 roku te jednostki chorobowe zaliczane były do grupy 1. [5].

2.3. Etiologia i czynniki ryzyka tętniczego nadciśnienia płucnego

Za jeden z ważnych czynników etiopatogenetycznych nadciśnienia płucnego przyjmuje się przerost śródbłonna naczyniowego i jego uszkodzenie spowodowane hipoksją, toksycznym działaniem niektórych leków lub procesem zapalnym [3], [5].

Patologia części tętniczej krążenia płucnego przeważająca w idiopatycznym, rodzinnym oraz związanym z układowymi chorobami tkanki łącznej nadciśnieniu płucnym obejmuje takie zjawiska jak:

- pogrubienie błony środkowej naczyń, dotyczącej najczęściej przed- i międzygronkowych tętnic płucnych, spowodowane przerostem mięśniówki gładkiej oraz zwiększeniem się macierzy i włókien elastycznych tworzących tkankę łączną,
- pogrubienie błony wewnętrznej, o charakterze ekscentrycznym i koncentrycznym, z komórkami o cechach fibroblastów, miofibroblastów i komórek mięśni gładkich,
- trudne do oceny pogrubienie przydanki czyli błony zewnętrznej naczyń krwionośnych [6].

Najlepiej poznany mechanizm prowadzący do nadciśnienia płucnego jest hipoksja pęcherzykowa, będąca wynikiem niedostatecznej miejscowej lub uogólnionej wentylacji pęcherzyków płucnych. Przewlekłe utrzymująca się hipoksja prowadzi do przerostu mięśniówki gładkiej w tętniczkach płucnych i wzrostu oporu. W codziennej praktyce klinicznej najczęściej stwierdza się żyłne nadciśnienie płucne powstałe w przebiegu chorób układu oddechowego, szczególnie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. W takich przypadkach podstawowym postępowaniem jest leczenie choroby pierwotnej [3], [5].

Wykluczenie hipoksyjnej, żyłnej i zakrzepowo-zatorowej postaci nadciśnienia płucnego może skazywać na tętnicze nadciśnienie płucne [3].

Procesy inicjujące zmiany patologiczne w tętnicznym nadciśnieniu płucnym nadal nie są dokładnie poznane, jakkolwiek wiadomo, że choroba ta ma etiologię wieloczynnikową, obejmującą różne szlaki biochemiczne i typ komórek. Wzrost naczyniowego oporu płucnego wynika z różnych mechanizmów, na które składają się m.in.: skurcz naczyniowy, przebudowa naczyń płucnych z proliferacją i zawężaniem światła, zapalenie i zakrzepica [1].

Niewątpliwie wczesną cechą choroby jest dysfunkcja śródbłonna w tętnicy płucnej, która wiąże się ze skurczem naczyń spowodowanym brakiem równowagi między śródbłonkowymi czynnikami naczyniorozkurczowymi i antyproliferacyjnymi, a czynnikami naczynioskurczowymi [1].

Do substancji rozszerzających naczynia, wydzielanych przez śródbłonek naczyniowy zalicza się prostacyklinę (PGI₂) i tlenek azotu (NO), które oprócz zwiększenia przepływu krwi przez tętniczki

płucne hamują przerost błony mięśniowej, zapobiegają agregacji płytek krwi i uwalniania z nich czynników prokoagulacyjnych, wazoaktywnych i mutagennych. Wazodylatacyjne działanie wykazuje również naczynioaktywny jelitowy peptyd. Z kolei do czynników kurczących naczynia i mitogennych zalicza się m.in.: tromboksan A₂, endotelinę-1, angiopoetynę-1, serotoninę i surwiwinę [4], [6].

Rozwijający się jednocześnie stan zapalny w mikrokrążeniu płucnym powoduje ograniczenie przepływu krwi przez naczynia płucne, co sprzyja także powstawaniu przyściennych skrzeplin, które przy zaburzonym układzie krzepnięcia nie ulegają fibrynolizie, przyczyniając się tym samym do zwiększenia ciśnienia krwi w łożysku płucnym [1], [4].

W miarę postępu nadciśnienia płucnego dochodzi do przebudowy naczyń, która charakteryzuje się proliferacją oraz hamowaniem apoptozy komórek w obrębie ściany naczyń. Przebudowa naczyń polegająca na proliferacji obejmuje kilka rodzajów komórek: zarówno komórki śródbłonna, komórki mięśni gładkich, jak i fibroblasty. Klony komórek śródbłonna proliferują tworząc sieci, które są charakterystyczną dla tego stanu zmianą histopatologiczną, natomiast proliferacja komórek mięśni gładkich i miofibroblastów prowadzi do przerostu błony środkowej, proliferacji i włóknienia błony wewnętrznej (koncentryczne, ekscentryczne) i rozrostu przydanki z umiarkowanymi naciekami okołonacyniowymi. W kolej, uszkodzenie macierzy komórkowej spowodowane aktywacją elastazy, nacieki z komórek zapalnych oraz zakrzepica *in situ* zmniejszają pole przekroju poprzecznego małych tętnic płucnych, co prowadzi do prawokomorowej niewydolności serca [31].

Zmiany patologiczne dotyczą zwłaszcza dystalnych tętnic płucnych (< 500 µm średnicy). Żyły płucne typowo pozostają niezmienione [1].

Na rozwój tętniczego nadciśnienia płucnego mają wpływ również predyspozycje genetyczne, zwłaszcza w przypadkach tak zwanego rodzinnego nadciśnienia płucnego. Rodzinne nadciśnienie płucne dziedziczone jest jako cecha autosomalna i przeważa u kobiet. Podłoże genetyczne rozwoju nadciśnienia płucnego stanowią prawdopodobnie mutacje w genach białek tworzących kaskadę informacji wewnątrzkomórkowej związanej z działaniem na komórkę substancji wazoaktywnych oraz regulujących proliferację. U około 50-60% osób z rodzinnym nadciśnieniem płucnym zidentyfikowano mutację genu kodującego receptor białka morfogenetycznego kości typu 2 (BMPR-2) [6].

Mimo, że w grupie chorych z dziedzicznym nadciśnieniem płucnym stwierdza się obciążenie rodzinne i określone mutacje genetyczne to wtórne czynniki wyzwalające wzrost oporu płucnego – mutacje te są wciąż trudne do określenia [6].

W przypadku idiopatycznego, tętniczego nadciśnienia płucnego (IPAH), zarówno podłoże genetyczne, jak i czynniki wyzwalające kaskadę procesów patologicznych na obecnym poziomie wiedzy pozostają nieuchwytnie [6].

W odniesieniu do tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z innymi schorzeniami (APAH) można zidentyfikować i określić wtórne czynniki predysponujące oraz czynniki ryzyka, bez rozpoznania podłoża genetycznego.

Jednostkami chorobowymi często związanymi z występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego są ogólnoustrojowe schorzenia tkanki łącznej, takie jak: twardzina układowa, układowy toczeń rumieniowaty, zapalenie skórno-mięśniowe oraz guzkowate zapalenie naczyń, wcześniej zwane ogólnie kolagenozami.

Do wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego predysponuje również nadużywanie lub też zatrucie określonymi lekami lub związkami o charakterze toksycznym, takimi jak np.: fenfluramina, deksfenfluramina, aminoreks, kokaina, amfetamina, L-tryptofan lub toksyczny olej rzepakowy [1], [3]. Nie wykazano związku pomiędzy występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego a paleniem tytoniu, otyłością czy stosowaniem leków przeciwdepresyjnych lub antykoncepcyjnych [6].

Z kolei, w przypadku wrodzonych połączeń tętniczo-żylnych (ubytek przegrody międzykomorowej lub przedsiionkowej, przetrwały przewód Botalla, wspólny pień tętniczy) wystąpienie tętniczego nadciśnienia płucnego jest konsekwencją odpowiedzi naczyń płucnych na zwiększony napływ krwi wynikający z przecieku lewo-prawego. Podobnie jak w innych rodzajach tętniczego nadciśnienia płucnego, odpowiedź ta obejmuje wazokonstrykcję, przebudowę ścian naczyń krwionośnych oraz procesy zapalne i zakrzepowe, co prowadzi do tych samych zmian histopatologicznych w mikrokrażeniu płucnym i w efekcie do zwiększenia oporu płucnego. Kiedy opór płucny przewyższa opór systemowy, przeciek odwraca się i rozwija się zjawisko Eisenmengera [6].

W żadnym z tych przypadków nie stwierdzono jednak związku przyczynowo-skutkowego, a jedynie wykazano dodatnią korelację pomiędzy istniejącym schorzeniem, a wystąpieniem tętniczego nadciśnienia płucnego.

2.4. Objawy, rozpoznanie oraz monitorowanie tętniczego nadciśnienia płucnego

2.4.1. Objawy i rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego

Przyczyny pierwotnego, tętniczego nadciśnienia płucnego nie są jednoznacznie określone, rozpoznanie opiera się więc w głównej mierze na wykluczeniu chorób, w wyniku których może rozwinąć się nadciśnienie płucne.

Różnorodność chorób prowadzących do nadciśnienia płucnego utrudnia jego rozpoznanie i dlatego – w celu uproszczenia tego procesu – korzysta się ze schematu diagnostycznego, który składa się z 4 etapów:

- podejrzenie tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie objawów klinicznych,
- potwierdzenie rozpoznania,
- ocena zaawansowania - identyfikacja jednej z 6 klas klinicznych,
- kompleksowa ocena nadciśnienia płucnego (określenie typu, wydolności wysiłkowej i zaburzeń hemodynamicznych) [1].

Cały proces diagnostyczny ukierunkowany jest na wykrycie pierwotnego, tętniczego nadciśnienia płucnego poprzez stopniowe eliminowanie innych przyczyn.

Mało swoiste objawy są jedną z głównych przyczyn znacznego opóźnienia pomiędzy pierwszymi objawami a rozpoznaniem nadciśnienia płucnego. Obejmują one duszność, osłabienie, męczliwość, omdlenia i bóle dławicowe. Objawy pojawiają się zazwyczaj wyłącznie przy wysiłku, a jedynie w najbardziej zaawansowanych przypadkach można zaobserwować dolegliwości w spoczynku [31].

Typowymi objawami przedmiotowymi w nadciśnieniu płucnym są: wzmożona akcentacja II tonu nad tętnicą płucną, unoszenie prawokomorowe, szmer niedomykalności trójdzielnej oraz cechy niewydolności prawokomorowej tj.: wypełnienie żył szyjnych, powiększenie wątroby, obrzęki obwodowe, przesięki w jamach surowicznych. Należy również zwrócić uwagę na objawy chorób wywołujących nadciśnienie płucne lub z nim współistniejących, takie jak zmiany skórne w chorobach tkanki łącznej (np. teleangiektacje, sklerodaktylia) lub zmiany osłuchowe w chorobach płuc [1], [31].

Podstawową metodą pozwalającą nieinwazyjnie ocenić wysokość skurczowego ciśnienia w prawej komorze (RVSP) i tętnicach płucnych (PASP) – na podstawie oceny maksymalnej prędkości fali zwrotnej trójdzielnej (możliwe u 3/4 chorych z nadciśnieniem płucnym) – jest obecnie badanie echokardiograficzne. Łagodne nadciśnienie płucne rozpoznaje się, gdy RVSP/PASP mieści się w granicach 36-50 mmHg. Badanie echokardiograficzne umożliwia dodatkowo ocenę zmian anatomicznych i czynnościowych prawej i lewej strony serca, a tym samym pozwala wykryć

nadciśnienie płucne związane z chorobami lewej komory serca, wadami wrodzonymi i sercowopochodnymi źródłami zatorowości płucnej [11].

Do badań podstawowych, potwierdzających tętnicze nadciśnienie płucne należy cewnikowanie prawego serca, w którym można ocenić wysokość ciśnienia w przedsionku i komorze serca, wysokość ciśnienia płucnego (średnie ciśnienie krwi w tętnicach płucnych u osoby w stanie spoczynku wynosi 14 mmHg, w przypadku tętniczego nadciśnienia płucnego wartość ta przekracza 25 mmHg) i ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych, opór naczyń płucnych, pojemność minutową serca, a także naczyniorozszerzający wpływ podanego w inhalacji tlenu azotu lub adenozyliny, co jest przydatne przy doborze farmakoterapii [1], [5].

2.4.2. Klasyfikacja czynnościowa nadciśnienia płucnego według nasilenia objawów

Narzędziem służącym do klasyfikacji ciężkości objawów nadciśnienia płucnego w czasie przebiegu tej choroby jest klasyfikacja czynnościowa zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association; NYHA*) zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Klasyfikacja ta stosowana jest głównie do oceny ciężkości objawów niewydolności układu sercowo-naczyniowego [1].

Tabela 2. Klasyfikacja czynnościowa tętniczego nadciśnienia płucnego [1], [5].

Klasa	Opis
I	Bez ograniczeń zwykłej aktywności fizycznej zwykła aktywność fizyczna nie nasila duszności, zmęczenia, nie wywołuje bólu w klatce piersiowej ani zasłabnięć.
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej bez dyskomfortu w spoczynku, ale zwykła aktywność fizyczna nasila duszność, zmęczenie, powoduje ból w klatce piersiowej lub zasłabnięcia.
III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej bez dyskomfortu w spoczynku ale minimalna, zwykła aktywność fizyczna nasila duszność i zmęczenie, powoduje ból w klatce piersiowej lub zasłabnięcia.
IV	Nieemożność podejmowania jakiegokolwiek aktywności fizycznej, mogą wystąpić objawy prawokomorowej niewydolności serca, w spoczynku może występować duszność i/lub zmęczenie, a objawy są nasilone przez niemal każdą aktywność fizyczną.

Klasyfikacja NYHA jest oparta na zależności pomiędzy występowaniem objawów klinicznych (zmęczenie, duszność) a wielkością wywołującego je wysiłku. Klasyfikacja ta obejmuje cztery klasy:

- klasa I – aktywność fizyczna bez ograniczeń,
- klasa II – łagodne ograniczenie aktywności fizycznej,
- klasa III – umiarkowane ograniczenie wydolności fizycznej,
- klasa IV – niemożność wykonywania jakiegokolwiek wysiłku bez wystąpienia dolegliwości [1].

Identyfikacja odpowiedniej klasy klinicznej tętniczego nadciśnienia płucnego wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań diagnostycznych, takich jak: czynnościowe testy płucne z gazometrią tętniczą,

tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej, spiralnej tomografii komputerowej i angiografii, ultrasonografia jamy brzusznej oraz badań biochemicznych i immunologicznych krwi [11].

2.4.3. Monitorowanie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego

U pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia płucnego bardzo istotne jest właściwe monitorowanie progresji choroby i/lub skuteczności stosowanego leczenia. Poza badaniami inwazyjnymi wykonywanymi okresowo, istotne miejsce zajmują proste, nieinwazyjne testy czynnościowe pozwalające na powtarzalne kontrolowanie ograniczenia wydolności fizycznej pacjenta z nadciśnieniem płucnym. Taki charakter spełniają w odniesieniu do nadciśnienia płucnego: 6-minutowy test chodu (ang. *6-Minute Walk Test*; 6-MWT), skala duszności Borga czy uniwersalna skala czynnościowa według NYHA [8].

Podstawową zmienną oznaczaną w teście 6-MWT jest dystans, pokonywany przez pacjenta w ciągu 6. minut. Parametr ten odzwierciedla poziom tolerancji wysiłku lub inaczej wydolność fizyczną pacjenta. W czasie testu 6-MWT można również oznaczać inne zmienne: zmęczenie, duszność (oceniane przy użyciu zmodyfikowanej skali Borga) oraz saturację tlenem [8]. Zmiana dystansu w teście 6-MWT stanowi zwykle pierwszorzędowy punkt końcowy w większości pierwotnych badań klinicznych dotyczących tętniczego nadciśnienia płucnego, jakkolwiek test ten nie jest dostatecznie zwalidowany dla poszczególnych podgrup tętniczego nadciśnienia płucnego, a jego wartość jest uzależniona od takich czynników jak: masa ciała, wzrost, płeć, wiek oraz stopień motywacji pacjenta [1].

W procesie diagnozowania tętniczego nadciśnienia płucnego, jak i monitorowania leczenia choroby wykorzystuje się również test Borga pozwalający na subiektywną ocenę stopnia duszności w skali 10-stopniowej:

- 0 – duszność nieodczuwalna,
- 1 – duszność bardzo lekka,
- 2 – duszność lekka,
- 3 – duszność umiarkowana,
- 4 – duszność nieco cięższa,
- 5,6 – duszność ciężka,
- 7,8 – duszność bardzo ciężka,
- 9 – duszność b. bardzo ciężka,
- 10 – duszność maksymalna [10].

Poza weryfikacją klasy czynnościowej według WHO, wykonywaniem testu 6-MWT oraz spirometryczną próbą wysiłkową, algorytm oceny zaawansowania, stabilności choroby, a także

rokowania obejmuje przeprowadzaną co 3–4 miesiące ocenę obecności omdleń, badanie echokardiograficzne lub stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP) w surowicy krwi [32].

W odstępach rocznych i w razie pogorszeń wykonywane jest cewnikowanie prawego serca, w którym korzystny efekt terapii manifestuje się spadkiem ciśnienia w prawym przedsionku, spadkiem oporu płucnego i wzrostem rzutu minutowego serca. Należy pamiętać, że średnie ciśnienie w tętnicy płucnej zwykle nie obniża się istotnie mimo dobrego klinicznego efektu terapii, nie może zatem służyć do oceny skuteczności leczenia [32].

2.5. Epidemiologia tętniczego nadciśnienia płucnego

Według najnowszych danych przedstawionych na kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2009 roku, najliczniejszą populację stanowią chorzy, u których nadciśnienie płucne wynika z niewydolności lewej komory serca (grupa 2.) lub schorzeń płuc (grupa 3.). Szacuje się, że nadciśnienie płucne rozwija się u 60% pacjentów z ostrą skurczową niewydolnością lewej komory serca oraz u 50% pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc [1].

Tętnicze nadciśnienie płucne (grupa 1. według klasyfikacji klinicznej nadciśnienia płucnego) ze względu na rzadkie występowanie zostało uznane przez Komisję Europejską oraz odpowiednie instytucje zdrowotne w USA, Australii i Japonii za chorobę ultraradką [33], [73].

Najrzadziej występuje tzw. tętnicze nadciśnienie płucne niezwiązane z innymi chorobami i o nieustalonej etiologii czyli idiopatyczne (grupa 1.1. według klinicznej nadciśnienia płucnego). Charakteryzuje się ono jednak najcięższym przebiegiem; średnie przeżycie przy braku leczenia wynosi w tej grupie zaledwie 2,8 roku. Z drugiej strony największy postęp w leczeniu nadciśnienia płucnego dokonał się właśnie w przypadku tej grupy pacjentów [1].

Częstość występowania tętniczego nadciśnienia płucnego szacowana była do niedawna na 1–4 przypadków na milion osób z populacji ogólnej na rok, podczas gdy nowsze badania podają wartość około 15 przypadków na milion osób. Kobiety chorują 2 razy częściej niż mężczyźni, dotyczy to szczególnie kobiet rasy czarnej [4]. W Polsce zapada na tę chorobę około 38-70 osób rocznie. Biorąc pod uwagę pozostałe choroby i sytuacje prowadzące do rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego zapadalność ogółem na tę chorobę wynosi około 4-5 przypadków na milion osób w populacji ogólnej na rok (140-175 zachorowań na rok) [39].

Tętnicze nadciśnienie płucne dotyczy zazwyczaj osób stosunkowo młodych; średnia wieku pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym nie przekracza 35 lat. Największa częstość zachorowań wśród kobiet przypada na trzecią dekadę życia, zaś mężczyzn – na czwartą [33], [73]. W chwili postawienia

diagnozy większość (średnio 2,5 roku od wystąpienia pierwszych objawów) chorych znajduje się już w III lub IV klasie czynnościowej według WHO, natomiast w ciągu 2 lat od rozpoznania, bez leczenia przyczynowego umiera blisko 50% chorych [31], [32].

Trzy dekady temu, średni czas przeżycia chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym wynosił mniej niż 3 lata, a jedynymi dostępnymi wtedy lekami były nieselektywne wazodylatory. W ostatnich latach wprowadzenie specyficznej terapii spowodowało 43% redukcję śmiertelności i 61% zmniejszenie liczby hospitalizacji. W dalszym ciągu jednak tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą nieuleczalną i jest obciążone wysoką śmiertelnością [32].

W Polsce dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego schorzenia uzyskuje się dzięki wprowadzeniu w roku 2007 rejestru tętniczego i zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (PHPOL; Ogólnopolski Rejestr Nadciśnienia Płucnego); zbierane w ramach rejestru dane pozwalają na określenie stopnia zaawansowania choroby oraz terapii wspomagającej i swoistej a także kwalifikacji i leczenia interwencyjnego w polskiej populacji chorych na nadciśnienie płucne.

Dane [REDAKTOR] stanowiły pomocne narzędzie w podejmowaniu decyzji o finansowaniu terapii nadciśnienia płucnego w ramach Programu terapeutycznego NFZ (aktualnie określanego jako program zdrowotny lub lekowy NFZ). Bieżące wprowadzanie do [REDAKTOR] pacjentów kwalifikujących się do Programu pozwala na kontrolę prawidłowości ordynacji leków stosowanych w płucnym tym schorzeniu. Wizyty kontrolne realizowane w ramach Programu pozwalają na monitorowanie skuteczności leczenia i rokowania pacjentów z nadciśnieniem płucnym [34].

2.6. Tętnicze nadciśnienie płucne jako choroba ultraradka

Nie ma powszechnie przyjętej międzynarodowej definicji choroby rzadkiej i ultraradkiej. Ogólnie choroby te definiuje się jako występujące w populacji z częstością odpowiednio nie większą niż 5/10 000 osób i 1/50 000 osób. Jest to kryterium przyjęte w Unii Europejskiej [50], [52]. Natomiast, w Polsce obowiązuje definicja choroby ultraradkiej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [53]. Informuje ona, że **choroba ultraradka występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 000 osób.**

Szacuje się, że liczba istniejących obecnie rzadkich chorób waha się pomiędzy 5 000 - 8 000 (spośród, których większość to wady genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia), a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [53]. W ciągu życia na choroby rzadkie cierpi od 6 % do

8 % populacji. Pomimo faktu, że każda z rzadkich chorób charakteryzuje się niską częstością występowania, to całkowita liczba osób dotkniętych rzadkimi chorobami w Unii Europejskiej waha się pomiędzy 27 a 36 milionów. Większość przypadków to choroby rzadko występujące, na które cierpi maksymalnie 1 na 100 000 osób [50]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 1,3 - 2,6 miliona pacjentów [84]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, 12% w wieku do 15. roku życia [55].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Unia Europejska wspiera optymalną profilaktykę, diagnozowanie i leczenie rzadkich chorób w Europie przez tworzenie sieci, organizowanie wspólnych szkoleń, a także dzielenie się doświadczeniem i wiedzą [56], [85], [86].

W kwietniu 2000 roku Unia Europejska wprowadziła Rozporządzenie nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych [56]. Rozporządzenie to określiło wspólnotową procedurę oznaczania produktów leczniczych jako sieroce i zapewniło zachęty dla prac badawczo-rozwojowych dotyczących tych leków a także wprowadziło czasową ochronę rynkową producentów leków sierocych. Na mocy tego rozporządzenia powstał Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (*The Committee for Orphan Medicinal Products*) przy Europejskiej Agencji Rejestracyjnej. Regulacje Unii Europejskiej wspierają ułatwienie dostępu dla chorych do leków sierocych [50].

Z punktu widzenia dopuszczenia do obrotu przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (*The Committee for Orphan Medicinal Products*) lek jest kwalifikowany jako sierocy, jeśli:

- stosuje się go u <5/10 000 osób w populacji,
- stosowany jest w przewlekłych chorobach: zagrażających życiu lub mogących prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, gdy przychody ze sprzedaży nie pokryją kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia,
- nie ma skutecznych technologii opcjonalnych lub takie technologie są, ale nie przynoszą satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych [50].

W Polsce Minister Zdrowia w dniu 21 lipca 2008 roku powołał Zespół ds. Chorób Rzadkich. W skład Zespołu wchodzi przedstawiciele: Ministerstwa Zdrowia, Narodowego Funduszu Zdrowia, Agencji Oceny Technologii Medycznych, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego, a także przedstawiciele środowisk lub organizacji pozarządowych zrzeszających osoby chore na choroby rzadkie, przemysłu farmaceutycznego i naukowców. Zespół ma charakter opiniodawczo-doradczy [49].

W oparciu o rekomendacje Zespołu Minister Zdrowia podejmuje decyzję o zakwalifikowaniu świadczenia jako gwarantowanego i objęcia odpowiednim mechanizmem finansowania: wykazy leków refundowanych, Terapeutyczne programy zdrowotne (aktualnie określane jako programy zdrowotne lub lekowe) i inne [49].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (*ang. orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [86].

Mając na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy Volibris® stosowany u chorych na tętnicze nadciśnienie płucne w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

2.7. Rokowanie w tętniczym nadciśnieniu płucnym

Rokowanie w tętniczym nadciśnieniu płucnym jest zawsze poważne. Średni okres przeżycia pacjentów chorych na pierwotne, tętnicze nadciśnienie płucne określa się na około 2,8 roku [4]. Według danych z 2004 roku pięcioletnie przeżycie jest udziałem około 50% chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym [3].

Szczególnie złe rokowanie dotyczy kobiet w ciąży, która wiąże się z 30–50% śmiertelnością u pacjentek z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym [1].

Istnieje wiele parametrów klinicznych, czynnościowych, echokardiograficznych, hemodynamicznych czy biochemicznych mających znaczenie prognostyczne. Ich rola w rokowaniu wzrasta, gdy są analizowane łącznie.

Do najważniejszych parametrów mających znaczenie prognostyczne należą:

- klasa wydolności czynnościowej według klasyfikacji NYHA,
- stopień wydolności wysiłkowej oceniany m.in. w teście 6-MWT (wartość mniejsza niż średnio 300 metry oraz jednoczesna desaturacja > 10% wskazuje na pogorszenie przebiegu choroby),
- parametry hemodynamiczne np. średnie ciśnienie w prawej tętnicy płucnej, pojemność minutowa serca, ciśnienie w prawym przedsionku serca,

2.7. Rokowanie w tętnicznym nadciśnieniu płucnym

2.8. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego

- parametry echokardiograficzne np. wielkość prawego przedsionka,
- badania krwi w celu oznaczenia biomarkerów takich jak m.in.: mocznik, mózgowy peptyd natriuretyczny (typu B), troponina T, adrenomodulina, serotonina [1], [32].

Tabela 3. Rokowanie w tętnicznym nadciśnieniu płucnym [1], [32].

Oceniany parametr	Lepsze rokowanie	Gorsze rokowanie
Objawy niewydolności prawokomorowej	Nie	Tak
Progresja objawów choroby	Powolna	Szybka
Omdlenia	Nie występują	Występują
Klasa czynnościowa według WHO	I, II	IV
Wynik testu 6-MTW	Dłuższy niż 500 metrów	Krótszy niż 300 metrów
Poziom mózgowego peptydu natriuretycznego w surowicy (BNP/NT-proBNP)	W granicach normy	Znacznie podwyższony i rosnący
Ergospirometria	Szczytowe O ₂ > 15 ml/min/kg	Szczytowe O ₂ < 12 ml/min/kg
Echokardiografia	Brak płynu w osierdziu	Płyn w osierdziu
Parametr hemodynamiczny	RAP <8 mm Hg** lub CI ≥2,5 L/min/m ² #	RAP >15 mm Hg lub CI ≤ 2,0 L/min/m ²

* w zależności od wieku. **RAP ciśnienie w prawej tętnicy.

CI indeks serca (pojemność minutowa serca przeliczona na m² powierzchni ciała).

W poszczególnych klasach klinicznych istotne znaczenie rokownicze ma sama wysokość nadciśnienia płucnego [11].

2.8. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego obejmuje ocenę ciężkości choroby, zalecenia ogólne, postępowanie uzupełniające, ocenę reaktywności naczyń płucnych, oszacowanie skuteczności skojarzenia różnych leków i interwencji.

W przypadku chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym istotne jest postępowanie niefarmakologiczne, polegające na ograniczeniu aktywności fizycznej, unikaniu przebywania na wysokości > 1 500 m n.p.m., zapobieganiu infekcjom górnych dróg oddechowych (zalecane są szczepienia ochronne przeciwko grypie oraz chorobom wywoływanych przez meningokoki), a także stosowaniu skutecznych metod antykoncepcji [1], [32].

Na leczenie farmakologiczne składa się tzw. leczenie standardowe niemające bezpośredniego wpływu na patologiczne zmiany w obrębie tętniczek płucnych oraz stosowanie nowych leków, działających na naczynia krążenia płucnego. Z kolei, leczenie swoiste obejmuje zarówno celowaną terapię farmakologiczną, jak i leczenie interwencyjne.

2.8.1. Leczenie wspomagające

Zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego (wspomagającego) nie są poparte badaniami z randomizacją, opierają się przede wszystkim na opiniach ekspertów [1].

Terapia standardowa polega na objawowym leczeniu prawokomorowej niewydolności serca i obejmuje ona stosowanie:

- leków przeciwzakrzepowych,
- leków moczopędnych,
- digoksyny, dobutaminy,
- antagonistów kanału wapniowego (u chorych z zachowaną reaktywnością naczyń płucnych na leki rozszerzające),
- przewlekłej tlenoterapii u chorych z hipoksemią (w przypadku, gdy ciśnienie tlenu w krwi tętniczej jest permanentnie niższe niż 8 kPa tj. 60 mmHg) [1].

Leczenie przeciwzakrzepowe jest postępowaniem zalecanym we wszystkich postaciach nadciśnienia płucnego tętniczego z wyjątkiem zespołu Eisenmengera, z uwagi na ryzyko krwawień z dróg oddechowych. Obecnie stosowana dawka pochodnych dikumarolu w nadciśnieniu płucnym tętnicznym to dawka powodująca u chorego utrzymanie wskaźnika krzepliwości krwi w zakresie 1,5–2,5 [3].

Z kolei stosowanie leków moczopędnych uzasadnione jest u chorych z objawami niewydolności prawej komory pod postacią obrzęków na kończynach dolnych lub wodobrzusza. Leki moczopędne mogą poprawić wymianę gazową w hipoksji prawdopodobnie poprzez zmniejszenie ilości płynu zbierającego się w przestrzeni pozakomórkowej.

Stosowanie digoksyny u chorych z nadciśnieniem płucnym wiąże się z umiarkowanym zwiększeniem pojemności minutowej serca, natomiast dobutamina stosowana jest w schyłkowej fazie choroby, ale efekt jej działania jest krótkotrwały [1], [3].

U chorych w I, II lub początkowej III klasie czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego z pozytywnym wynikiem ostrego testu wazodylatacyjnego tzn., u których inhalacja tlenkiem azotu lub dożylnie podana adenozyzna lub prostacyklina obniża się co najmniej o 20% opór naczyń płucnych, stosuje się leki blokujące kanały wapniowe o krótkim okresie działania np. wysokie dawki nifedypiny (do 240 mg/dobę) w przypadku bradykardii lub diltiazemu (do 720 mg/dobę) w przypadku tachykardii [3]. Postępowanie to dotyczy około 10-20% chorych, przy czym wyniki nielicznych badań wskazują, że korzystne efekty przewlekłej terapii za pomocą podawanych doustnie inhibitorów kanałów wapniowych można było uzyskać jedynie u około 7% pacjentów [5].

Preparatów z tej grupy nie należy podawać chorym na nadciśnienie płucne, u których nie udowodniono testem hemodynamicznym reaktywności naczyń płucnych, gdyż leki te wykazują ujemne działanie inotropowe, a także obniżają ciśnienie systemowe [3].

2.8.2. Farmakoterapia celowana

Wdrożenie do leczenia nowoczesnych leków modulujących działanie naturalnych substancji naczyniorozszerzających lub naczyniokurczących oraz regulujących proliferację stało się możliwe dzięki coraz lepszemu poznaniu molekularnej patofizjologii tętniczego nadciśnienia płucnego.

Wykazany u chorych na tętnicze nadciśnienie płucne spadek syntezy prostacykliny w śródbłonku naczyniowym zapoczątkował badania nad wpływem przewlekłego stosowania egzogennych jej analogów [5].

Prostacyklina PGI₂ jest hormonem tkankowym działającym silnie naczyniorozszerzająco; działa poprzez aktywację cyklicznej adenylowej powodując wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia monofosforanu adenozyliny. Hamuje również agregację płytek krwi i zapobiega proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych [6].

Do najwcześniej wprowadzonych leków z grupy pochodnych prostacykliny, których wymagają chorzy z nadciśnieniem płucnym tętnicznym i zakrzepowo-zatorowym należy epoprostenol. Z powodu krótkiego okresu półtrwania wynoszącego 3–5 minut musi być on podawany za pomocą ciągłego dożylnego wlewu, co znacznie ogranicza jego zastosowanie (centralne wkłucie żyłne wiąże się z ryzykiem powikłań w postaci miejscowych stanów zapalnych, zakrzepicy, bakteriemii i posocznicy). Ponadto w trakcie podawania epoprostenolu występują liczne niepożądane objawy, takie jak: spadek ciśnienia, bóle głowy, biegunka, nudności, bóle żuchwy lub kończyn dolnych [3], [5].

Należy jednak podkreślić, że stosowanie epoprostenolu wiąże się z poprawą parametrów hemodynamicznych, wzrostem tolerancji wysiłkowej oraz co istotne - z wydłużeniem czasu przeżycia pacjentów, co zostało udokumentowane w kilku dużych badaniach klinicznych obejmujących chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym nie tylko o charakterze idiopatycznym, ale także związanym z nadciśnieniem wrotnym, chorobami tkanki łącznej lub zakażeniem wirusem HIV [1], [3].

Epoprostenol w postaci preparatu Flolan[®] był dopuszczony do obrotu na terenie Polski do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III i IV klasie czynnościowej według klasyfikacji NYHA. W roku 2006 rejestracja produktu Flolan[®] wygasła.

Inny analog prostacykliny PGI₂, treprostynil (Remodulin®) charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania niż w przypadku epoprostenolu i wynoszącym 30–80 minut. Lek ten można podawać zarówno dożylnie, jak i podskórnie. Iniekcje podskórne stosuje się tych pacjentów, u których z powodu zagrażających życiu działań niepożądanych przeciwwskazane było podawanie dożylnie epoprostenolu [3].

Treprostynil powoduje bezpośrednie rozszerzenie naczyń krwionośnych w krążeniu płucnym i systemowym oraz zmniejsza agregację płytek. Na skutek rozszerzania naczyń zmniejsza obciążenie następcze prawej i lewej komory, zwiększa objętość wyrzutową oraz pojemność minutową serca [1].

Do stabilnych analogów prostacykliny należy również iloprost, który można stosować zarówno dożylnie (preparat Ilomedin®), jak i w postaci inhalacji (Ventavis®). W krajach Unii Europejskiej do stosowania w tętniczym nadciśnieniu płucnym zarejestrowany jest tylko iloprost stosowanym w aerozolu, w postaci cząstek o wielkości 0,5–3,0 µm docierających do pęcherzyków płucnych. Korzyści z leczenia wziewnego ogranicza jednak krótki czas działania leku, co powoduje, że inhalacje trzeba wykonywać 6–12 razy dziennie, a każda z nich trwa 4–15 minut [3], [5].

Do leków z grupy analogów PGI₂ należy także beraprost (*Beradrak*®), który stanowi pierwszy, podawany doustnie, stabilny analog prostacykliny. Efekt działania leku występuje po około 15–30 minutach od podania doustnego i utrzymuje się około półtorej godziny po przyjęciu [3].

Naczynia płucne zawierają znaczne ilości fosfodiesterazy typu 5 - enzymu powodującego degradację cyklicznego guanozynomonofosforanu; cGMP będącego wewnątrzkomórkowym przekaźnikiem powodującym rozkurcz mięśni gładkich naczyń. Wzrost cGMP jest uwarunkowany pobudzeniem cyklicznej adenylanowej przez tlenek azotu syntetyzowany w śródbłonku naczyń krwionośnych i nabłonku oddechowym. Niedobór tlenu azotu został wykazywany u chorych na tętnicze nadciśnienie płucne, co uznawane jest za jeden z czynników etiopatogenetycznych tego schorzenia, natomiast podawanie tego związku w postaci inhalacji nie jest stosowane ze względu na jego krótki czas działania [5]. Leki blokujące fosfodiesterazę typu 5, stosowane dotychczas w zaburzeniach erekcji okazały się skuteczne u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym [31].

Sildenafil (Revatio®) aktywny po podaniu doustnym i wybiórczy inhibitor fosfodiesterazy typu 5 rozszerza naczynia krwionośne poprzez hamowanie rozpadu cGMP. Dotychczas wykazano, że sildenafil podany doustnie w czasie cewnikowania serca prawego, obniżał opór tętnic płucnych, a działanie tego leku rozszerzające naczynia było silniejsze od działania tlenu azotu [5]. Preparat Ravatio® w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego zarejestrowany został przez EMA w 2005 roku [17].

Do nowych leków z grupy inhibitorów fosfodiesterazy-5 stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego należą również tadalafil (Adcirca®; uzyskał rejestrację EMA dla tego wskazania w 2008 roku) oraz wardenafil (nie został jeszcze zarejestrowany do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego). Zarówno sildenafil, jak i tadalafil są wskazane u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, u których występują objawy o nasileniu od niewielkiego do umiarkowanie ciężkiego (II i III klasa czynnościowa według WHO) [1].

Antagoniści receptorów endotelinowych należą do grupy leków stosowanych w tzw. terapii celowanej tętniczego nadciśnienia płucnego. Endotelina-1 jest peptydem produkowanym m.in. przez komórki śródbłonka naczyniowego i substancją działającą silnie wazokonstrykcyjnie [3]. Zwiększone stężenie endoteliny-1 (ET-1) jest charakterystycznym markerem tętniczego nadciśnienia płucnego. Podwyższone stężenie endoteliny-1 jest skorelowane ze skurczem naczyń płucnych, a więc zwiększeniem ich oporu oraz przez to – zwiększeniem ciśnienia krwi w krążeniu płucnym. Blokada receptorów endotelinowych powoduje natomiast zmniejszenie oporów naczyniowych i normalizację ciśnienia płucnego nawet u pacjentów z zaawansowanym nadciśnieniem płucnym [5].

Działanie endoteliny jest zależne od miejsca i rodzaju receptora. Dotychczas wykryto 3 izoformy endoteliny-1 (ET-A, ET-B, ET-C). W komórkach mięśniówki gładkiej odkryto receptory typu ET-A i ET-B, a w komórkach śródbłonka naczyń tylko receptory dla endoteliny-2 (ET-2). Jednoczesne pobudzenie receptorów typu 1 oraz 2 w mięśniach gładkich budujących ścianę naczyń krwionośnych powoduje ich skurcz, a przy dłuższej stymulacji – proliferację mięśniówki. Hipoksja powoduje zwiększenie produkcji i wydzielania endoteliny-1 w śródbłonku naczyń. Z kolei endotelina-1 pobudza proliferację komórek (działanie mitogenne), powodując tym samym przebudowę (*remodelling*) naczyń, co jest istotnym czynnikiem utrwalania hipoksemicznego nadciśnienia płucnego [3], [4]. Izolowana aktywacja receptorów ET-B w śródbłonku powoduje efekt naczyniorozszerzający, stąd wniosek, że za efekt wazokonstrykcyjny odpowiada głównie receptor ET-A i to jego zablokowanie ma zasadnicze znaczenie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego za pomocą inhibitorów endotelinowych [6].

Ilość endoteliny-1 w tkankach i osoczu zwiększa się również w wielu innych zaburzeniach naczyniowo-sercowych oraz w chorobach tkanki łącznej, w tym twardzinie, ostrej i przewlekłej niewydolności serca, niedokrwieniu mięśnia sercowego, nadciśnieniu tętniczym systemowym i miażdżycy tętnic, sugerując udział tego peptydu w patomechanizmie tych chorób [1].

Jednym z nieselektywnych antagonistów działającym na receptory zarówno ET-A, jak i ET-B jest bozentan (preparat *Tracleer*®). W rejestracyjnym, randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie BREATHE-1 wykazano, że stosowanie bozentanu wiąże się z istotnym wydłużeniem dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu, poprawą klasy czynnościowej, jak i zmniejszeniem

uczucia duszności w odniesieniu do placebo u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym zakwalifikowanych do III lub IV klasy czynnościowej według NYHA [3], [12].

Do leków z grupy antagonistów receptorów endotelinowych zalicza się także sitaksentan (*Theelin*®), będący selektywnym antagonistą receptorów ET-A. Sitaksentan blokuje receptory ET-A 6,5 tysiąca razy silniej niż receptory typu ET-B [3].

Stosunkowo nowym lekiem z grupy antagonistów endotelinowych jest ambrisentan (Volibris®) należący do pochodnych kwasu propanowego i będący selektywnym inhibitorem receptorów dla endoteliny typu ET-A [1].

Zgodnie z rejestracją EMA preparat Volibris® podawany drogą doustną jest wskazany do stosowania u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym o charakterze idiopatycznym lub związanym z chorobami tkanki łącznej w II i III klasie czynnościowej według NYHA w celu poprawy wydolności wysiłkowej [1], [15].

Podstawą do rejestracji preparatu były wyniki dwóch dużych, randomizowanych badań klinicznych ARIES-1 oraz ARIES-2 (*Ambrisentan in Patients with Moderate to Severe Pulmonary Arterial Hypertension*), w których głównym kryterium oceny skuteczności klinicznej ambrisentanu była poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie testu 6-MWD [13]. W badaniach wykazano skuteczność ambrisentanu u chorych z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym, tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej oraz zakażeniem HIV, w zakresie zmniejszenia objawów, poprawy wydolności fizycznej i parametrów hemodynamiki, a także pod względem wydłużenia czasu do wystąpienia pogorszenia klinicznego. W otwartym przedłużeniu badania stwierdzono trwałość efektu leczniczego ambrisentanu, który utrzymywał się co najmniej rok [1], [22].

U chorych, u których monoterapia nie przynosi spodziewanych efektów, można rozważyć terapię skojarzoną. Terapia skojarzona obejmuje jednoczesne stosowanie więcej niż jednego preparatu z grupy leków działających bezpośrednio na śródbłonek mikrokrążenia płucnego czyli: inhibitorów receptorów dla endoteliny, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 lub pochodnych prostacykliny. Terapia skojarzona obejmująca najczęściej dwa leki z różnych grup terapeutycznych stała się już postępowaniem standardowym w wielu specjalistycznych ośrodkach zajmujących się leczeniem nadciśnienia płucnego, pomimo, że długoterminowa skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo takiej terapii nie zostały do końca potwierdzone [1], [32].

Przeprowadzone dotychczas badania wskazują dodatkowo, że terapia skojarzona obejmująca stosowanie sylденаfilu z iloprostem podawanym w inhalacji (schemat stosowany również w ramach

polskiego programu terapeutycznego) może w przyszłości być podstawą leczenia nadciśnienia tętniczego, płucnego niezależnie od jego przyczyny [5], [30].

2.8.3. Leczenie zabiegowe

U chorych, u których choroba postępuje pomimo leczenia farmakologicznego, można wykonać zabieg septostomii przedsionkowej lub przeszczepienie płuc lub płuc i serca. Przeszczep płuc (jednego lub obu) albo serca i płuc jest wskazany u chorych z nadciśnieniem płucnym w zaawansowanym okresie choroby, w klasie czynnościowej III lub IV według klasyfikacji NYHA. Wyniki leczenia chorych po przeszczepie obu płuc są lepsze niż po przeszczepie jednego płuca [4]. U chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym 5-letnie przeżycie po przeszczepie płuc wynosi 45–50% [32].

Septostomia przedsionkowa to zabieg paliatywny, wykonywany w ciężkich postaciach nadciśnienia tętniczego. Według aktualnych rekomendacji zabieg ten stosuje się w przypadku pacjentów z niewydolnością krążenia w III lub IV klasie według NYHA, z nawracającymi omdleniami oraz zaostrzeniami niewydolności serca, pomimo leczenia farmakologicznego [3]. Septostomia przedsionkowa może być więc pomostem do przeszczepu płuc w sytuacji braku poprawy w trakcie optymalnej farmakoterapii, jak również zabiegiem oferowanym wówczas, gdy takie leczenie nie jest dostępne [1].

Zabieg septostomii polega na przeskórnym wytworzeniu ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej. Zabieg ten powoduje odciążenie prawej komory i zwiększenie rzutu systemowego [4]. Septostomia przedsionkowa jest obciążona około 5–10% śmiertelnością [3]. Zabieg ten wykonuje się w ostateczności w celu poprawy komfortu życia pacjentów z bardzo zaawansowanymi zmianami w obrębie łożyska płucnego, gdyż wytworzona patologia nie tylko nie stanowi alternatywy leczniczej, lecz nawet sama w sobie pogłębia niedotlenienie organizmu [5].

2.9. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)

2.9.1. Wytyczne polskie

W zakresie rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego Polskie Towarzystwo Kardiologiczne opiera się na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2009 roku, których pełna wersja została przetłumaczona i zamieszczona w suplemencie „Kardiologii Polskiej” [38].

Obowiązujące wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [1] zostały omówione poniżej (rozd. 2.9.2.).

2.9.2. Wytyczne europejskie

Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*, ESC) powstałe we współpracy z *European Respiratory Society* (ERS) oraz *International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) dotyczące klasyfikacji, diagnozowania oraz leczenia nadciśnienia płucnego zostały przedstawione na Kongresie ESC, który odbył się w Barcelonie w sierpniu 2009 roku [1].

Stopień wiarygodności danych i siła zaleceń odnoszących się do przedstawionych opcji terapeutycznych są oceniane wg zdefiniowanej wcześniej skali, przedstawionej w poniżej tabeli.

Tabela 4. Klasy zaleceń oraz poziom wiarygodności danych [1].

Klasa zaleceń (stopień rekomendacji)	
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dana procedura lub sposób leczenia jest korzystny, przydatny i skuteczny.
Klasa II	Istnieją sprzeczne dowody i rozbieżne opinie na temat przydatności/skuteczności danego sposobu leczenia lub procedury.
Klasa II a	Przeważają dowody/opinie przemawiające na korzyść stosowania danego sposobu leczenia lub procedury.
Klasa II b	Dowody/opinie w niewystarczający sposób potwierdzają skuteczność/przydatność metody.
Klasa III	Istnieją dowody i powszechne przekonanie, że stosowane leczenie lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, a w określonych przypadkach może być szkodliwa.
Poziomy wiarygodności danych zgodnie z gradacją dowodów naukowych	
Poziom A	Dane pochodzą z licznych badań klinicznych z randomizacją lub z meta-analiz.
Poziom B	Dane pochodzą z jednego badania klinicznego lub z dużych badań bez randomizacji.
Poziom C	Zgodność opinii ekspertów i/lub dane z niewielkich badań, badań retrospektywnych lub rejestrów.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego podstawą kwalifikacji do tzw. leczenia za pomocą tzw. „*specific drugs*”, czyli preparatów bezpośrednio wpływających na funkcjonowanie śródbłonna naczyniowego jest wynik ostrego testu wazodylatacyjnego, w którym ocenia się reaktywność naczyń płucnych na inhalację tlenkiem azotu lub dożylnie podaną adenozyne lub prostacyklinę (klasa zaleceń dla postępowania diagnostycznego: w przypadku idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego – I C, dla rodzinnego lub związanego ze schorzeniami tkanki łącznej tętniczego nadciśnienia płucnego – II-b C).

U pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej od I do III według WHO z pozytywnym wynikiem testu wazodylatacyjnego rekomenduje się terapię za pomocą inhibitorów kanałów wapniowych (stopień rekomendacji – I, poziom wiarygodności – C). W zależności od wyjściowych parametrów akcji serca można zastosować:

- nifedypinę lub amlodypinę w przypadku bradykardii,
- diltiazem w przypadku tachykardii [1].

Stosowanie inhibitorów kanałów wapniowych w IV klasie czynnościowej nie jest rekomendowane.

Pacjenci, którzy nie zostali poddani ocenie reaktywności w teście wazodylatacyjnym lub chory, u których wynik testu jest negatywny nie powinni rozpoczynać leczenia za pomocą inhibitorów kanałów wapniowych ze względu na potencjalne działania niepożądane obejmujące m.in. hipotensję i omdlenia.

W przypadku, gdy leczenie blokerami kanałów wapniowych nie przynosi istotnych korzyści klinicznych, powinno zostać włączone leczenie dodatkowe.

W przypadku chorych z nadciśnieniem płucnym w I, II lub III klasie czynnościowej, u których nie stwierdza się adekwatnej odpowiedzi na przewlekłą terapię blokerami kanałów wapniowych oraz przede wszystkim u pacjentów z ujemnym wynikiem testu wazodylatacyjnego oraz nadciśnieniem płucnym w II, III lub IV klasie czynnościowej stosuje się leki wpływające bezpośrednio na śródbłonek tętniczek płucnych takie jak:

- prostacyklina PGI₂ i jej analogi,
- antagoniści receptora dla endoteliny,
- inhibitory fosfodiesterazy typu 5 [1].

Poniższa tabela zawiera zestawienie preparatów wpływających bezpośrednio na śródbłonek mikrokrążenia płucnego i stosowanych w terapii początkowej tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych w II-IV klasie czynnościowej wraz ze stopniem rekomendacji (siłą zaleceń) oraz poziomem wiarygodności.

Tabela 5. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w odniesieniu do początkowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego [1].

Metoda leczenia	Preparat	Klasa zaleceń i poziom wiarygodności		
		WHO II	WHO III	WHO IV
Antagoniści wapnia	Nifedypina, diltiazem	I Ca [^]	I Ca [^]	-
Antagoniści receptora endoteliny	Ambrisentan	I A	I A	IIa C
	Bozentan	I A	I A	IIa C
	Sitaksentan	IIa-C	I A	IIa C
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	Sildenafil	I A	I A	IIa C
	Tadalafil ^{^^}	I B	I B	IIa C
Prostanoidy	Beraprost	-	IIb B	-
	Epoprostenol (<i>i.v.</i>)	-	I A	I A
	Iloprost (inhalacje)	-	I-A	IIa C
	Iloprost (<i>i.v.</i>)	-	IIa C	IIa C
	Treprostynil (<i>s.c.</i>)	-	I B	IIa C
	Treprostynil (<i>i.v.</i>)	-	IIa C	IIa C
	Treprostynil (inhalacje) ^{^^}	-	I B	IIa C

[^] Tylko u osób z dodatnim wynikiem testu wazoreaktywności; klasa zaleceń I dla IPAH, dziedzicznego PAH oraz PAH związanego ze stosowaniem leków anorektycznych, IIa dla APAH.

^{^^} Obecnie oceniane przez odpowiednie władze Unii Europejskiej.

W leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w II klasie czynnościowej Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zaleca stosowanie:

- inhibitorów receptorów dla endoteliny; bozentanu (klasa zaleceń – I A), ambrisentanu (klasa zaleceń – I A), sitaksentanu (klasa zaleceń – II-a C),
- inhibitorów fosfodiesterazy-5; sylденаfilu (klasa zaleceń – I A), tadalafilu (klasa zaleceń – I B).

W leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej rekomenduje się stosowanie:

- inhibitorów receptorów dla endoteliny; bozentanu (klasa zaleceń – I A), **ambrisentanu** (klasa zaleceń – I A), sitaksentanu (klasa zaleceń – I A),
- inhibitorów fosfodiesterazy-5; syldenafilu (klasa zaleceń – I A), tadalafilu (klasa zaleceń – I B),
- pochodnych prostacykliny; beraprostu (klasa zaleceń – II-b B), epoprostenolu dożylnie (klasa zaleceń – I A), iloprostu w inhalacji (klasa zaleceń – I A), iloprostu dożylnie (klasa zaleceń – II-a C), treprostynilu podskórnie (klasa zaleceń – I B), treprostynilu dożylnie (klasa zaleceń – II-a C) lub treprostynilu w inhalacji (klasa zaleceń – I B) [1].

Terapia tętniczego nadciśnienia płucnego w IV klasie czynnościowej powinna opierać się na podawaniu:

- pochodnych prostacykliny; epoprostenolu dożylnie (klasa zaleceń – I A), iloprostu w inhalacji (klasa zaleceń – II-a C), iloprostu dożylnie (klasa zaleceń – II-a C), treprostynilu podskórnie (klasa zaleceń – II-a C), treprostynilu dożylnie (klasa zaleceń – II-a C) lub treprostynilu w inhalacji (klasa zaleceń – II-a C),
- inhibitorów receptorów dla endoteliny; bozentanu (klasa zaleceń – II-a C), ambrisentanu (klasa zaleceń – II-a C), sitaksentanu (klasa zaleceń – II-a C),
- inhibitorów fosfodiesterazy-5; syldenafilu (klasa zaleceń – II-a C), tadalafilu (klasa zaleceń – II-a C) [1].

Jak podkreślono w wytycznych ESC, ze względu na brak bezpośrednich porównań różnych preparatów, nie można zaproponować terapii pierwszego rzutu opartej na dowodach naukowych. W takim przypadku wybór leku zależy od wielu czynników, np. od zarejestrowania leku, drogi podania, profilu działań niepożądanych, preferencji chorego i doświadczenia lekarza prowadzącego leczenie [1].

W terapii pierwszego rzutu u chorych w IV klasie czynnościowej według WHO zaleca się ciągły dożylny wlew epoprostenolu, z powodu korzystnego wpływu na przeżywalność.

U chorych, u których monoterapia nie przynosi spodziewanych efektów, trzeba rozważyć terapię skojarzoną. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w razie niedostatecznej odpowiedzi klinicznej na monoterapię proponują leczenie skojarzone za pomocą dwóch lub trzech

leków w przypadku chorych już od II klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO (stopień rekomendacji: II-a C). W przypadku III lub IV klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego klasa zaleceń dla terapii skojarzonej znajduje się już na poziomie II-a B [1]. W leczeniu skojarzonym można zastosować:

- inhibitor receptora dla endoteliny-1 z inhibitorem fosfodiesterazy 5,
- prostanoid z inhibitorem receptora dla endoteliny-1,
- prostanoid z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 [1].

Terapia skojarzona jest również alternatywą leczenia pierwszego rzutu u pacjentów w najcięższym stanie pozostających w IV klasie czynnościowej (klasa zaleceń II-a C).

W przypadku niepowodzenia monoterapii oraz terapii skojarzonej u wyselekcjonowanych chorych z III lub IV klasą tętniczego nadciśnienia płucnego ostateczna opcja terapeutyczna obejmuje wykonanie zabiegu septosomii przedsionkowej lub przeszczepu płuca. Siła zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dla postępowania zabiegowego zgodnie z najnowszymi wytycznymi wynosi IC [1].

2.9.2. Wytyczne amerykańskie

Najnowsze zalecenia dotyczące diagnozowania i postępowania terapeutycznego w nadciśnieniu płucnym opublikowane w 2009 roku na łamach *Journal of the American College of Cardiology* stanowią konsensus grupy ekspertów Amerykańskich Towarzystw Kardiologicznych tj. *American College of Cardiology Foundation (ACCF)* oraz *American Heart Association (AHA)*, w porozumieniu z *American College of Chest Physicians*, *American Thoracic Society* oraz *Pulmonary Hypertension Association* [29].

Stopień rekomendacji oraz wiarygodności danych odnoszących się do poszczególnych terapii oceniane były według zdefiniowanej skali, przedstawionej w poniżej tabeli.

Tabela 6. Klasy zaleceń oraz poziom wiarygodności danych [29].

Stopień rekomendacji	
Stopień A	Silny stopień rekomendacji
Stopień B	Umiarkowany stopień rekomendacji
Stopień C	Słaba siła zaleceń
Stopień D	Rekomendacja negatywna
Stopień I	Brak możliwości wydania jednoznacznej rekomendacji
Stopień E/A	Silny stopień zaleceń oparty jedynie na opinii ekspertów
Stopień	E/B umiarkowana siła zaleceń oparta jedynie na opinii ekspertów
Stopień E/C	Słaby stopień rekomendacji oparty jedynie na opinii ekspertów

Stopień E/D	Negatywna rekomendacja oparta jedynie na opinii ekspertów
Poziomy wiarygodności danych zgodnie z gradacją dowodów naukowych	
Dobry	Dane pochodzą z badań randomizowanych lub meta-analiz
Wystarczający	Dane pochodzą z innych badań kontrolowanych lub małych badań klinicznych z randomizacją
Niski	Dane pochodzą z badań klinicznych bez randomizacji, opisów przypadków, innych badań obserwacyjnych
Opinia ekspertów	Uzgodnione opinie określonego panelu ekspertów w danej dziedzinie

Główne zalecenia ACCF/AHA dotyczące leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego wraz ze stopniem rekomendacji oraz poziomem wiarygodności:

- pacjenci z idiopatycznym, tętnicznym nadciśnieniem płucnym z pozytywnym wynikiem ostrego testu wazodylatacyjnego bez objawów niewydolności prawokomorowej oraz ze zwiększoną lub niezmienną pojemnością wyrzutową serca są kandydatami do leczenia za pomocą doustnych inhibitorów kanałów wapniowych; siła zaleceń - B, poziom wiarygodności – niski,
- pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej lub wrodzonymi wadami serca, z pozytywnym wynikiem ostrego testu wazodylatacyjnego bez objawów niewydolności prawokomorowej są kandydatami do leczenia za pomocą doustnych inhibitorów kanałów wapniowych; siła zaleceń – E/B, poziom wiarygodności – uzgodniona opinia ekspertów,
- pacjenci z idiopatycznym, tętnicznym nadciśnieniem płucnym powinni otrzymywać warfarynę w ramach leczenia przeciwzakrzepowego; siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający,
- u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej lub wrodzonymi wadami serca powinna zostać rozważona terapia lekami przeciwzakrzepowymi; siła zaleceń – E/C, poziom wiarygodności – słaby,
- w ramach leczenia uzupełniającego pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym powinni otrzymywać tlenoterapię w celu utrzymania saturacji krwi >90%; siła zaleceń – E/A, poziom wiarygodności – uzgodniona opinia ekspertów,
- pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II klasie czynnościowej, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do leczenia inhibitorami kanałów wapniowych lub w czasie takiej terapii nie odnieśli korzyści klinicznych powinni być poddani leczeniu za pomocą:
 - sylденаfilu; siła zaleceń – A, poziom wiarygodności – dobry,
 - treprostynilu w postaci wlewu podskórnego; siła zaleceń – C, poziom wiarygodności – niski,
 - treprostynilu w postaci wlewu dożylnego; siła zaleceń – C, poziom wiarygodności – niski (mimo, że FDA zarejestrowała treprostynil do stosowania już w II klasie czynnościowej, takie postępowanie jest rzadko rekomendowane ze względu na złożoność sposobu podawania, działania niepożądane oraz koszty),

- **pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej**, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do leczenia inhibitorami kanałów wapniowych lub nie wykazują odpowiedzi na takową terapię są kwalifikowani do długoterminowego leczenia za pomocą:
 - inhibitorów receptorów dla endoteliny (bozentan, **ambrisentan**) lub sildenafilu; siła zaleceń – A, poziom wiarygodności – dobry,
 - epoprostenolu podawanym drogą dożylną; siła zaleceń – A, poziom wiarygodności – dobry,
 - iloprostu w postaci aerozolu do inhalacji; siła zaleceń – A, poziom wiarygodności – dobry,
 - treprostynilu w postaci wlewu podskórnego; siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający,
 - treprostynilu w postaci wlewu dożylnego; siła zaleceń – C, poziom wiarygodności – niski,
- pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w IV klasie czynnościowej są kwalifikowani do długoterminowego leczenia za pomocą:
 - epoprostenolu podawanym drogą dożylną; siła zaleceń – A, poziom wiarygodności – dobry,
- inne opcje terapeutyczne dostępne w ramach leczenia nadciśnienia płucnego w IV klasie czynnościowej obejmują stosowanie:
 - bozentanu; siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający,
 - iloprostu podawanego drogą wziewną; siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający,
 - treprostynilu w postaci wlewu podskórnego; siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający,
 - sildenafilu; siła zaleceń – C, poziom wiarygodności – niski,
 - treprostynilu w postaci wlewu dożylnego; siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający [29].

Zarejestrowany w Unii Europejskiej, Kanadzie oraz Australii sitaksentan, lek z grupy wybiórczych inhibitorów receptora dla endoteliny ET-1, nie został zatwierdzony przez FDA do stosowania w leczeniu nadciśnienia płucnego.

2.10. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w polskiej praktyce klinicznej

2.10.1. Wyniki badania ankietowego, 2007

Standardy leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w polskich warunkach klinicznych przedstawiono szczegółowo w raporcie wykonanym w 2007 roku na zlecenie Agencji Oceny Technologii Medycznych w Warszawie [2].

W raporcie tym przedstawione zostały wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w sześciu ośrodkach klinicznych zajmujących się leczeniem pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Celem ankiety było określenie chorobowości oraz istniejącej praktyki w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej III lub IV według NYHA w Polsce, jak również przewidywanych zmian w wyniku wprowadzenia nowych leków stosowanych w terapii celowanej takich jak: bozentan, sylденаfil, iloprost oraz treprostynil.

Pod opieką sześciu ośrodków specjalizujących się w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego pozostaje łącznie 308 chorych, w tym 19 pacjentów pediatrycznych. Wśród pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym największy odsetek stanowili chorzy z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o charakterze idiopatycznym (133 pacjentów) oraz nadciśnieniem związanym z wrodzonymi wadami serca (147 pacjentów). Ponad połowa pacjentów tj. 61% znajdowała się w III lub IV klasie czynnościowej niewydolności sercowo-oddechowej według NYHA.

Według danych ankietowych stosowane leczenie konwencjonalne u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym obejmowało wszystkie grupy leków uwzględnione w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia farmakologicznego w tej grupie chorych tj.:

- leki moczopędne (najczęściej; furosemid, spironol, hydrochlortiazyd),
- leki przeciwzakrzepowe (heparyny drobnocząsteczkowe oraz heparyna niefrakcjonowana),
- glikozydy naparstnicy (digoksyna),
- antagoniści kanału wapniowego (diltiazem, nifedypina, amlodypina, weparapamil).

W przypadku nowych preparatów stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia działających bezpośrednio w obrębie mikrokrażenia płucnego uwzględniono zarówno leki podawane w ramach badań klinicznych, jak i sprowadzane na import docelowy lub wykupywane (przy pełnej odpłatności) przez samych pacjentów.

Dane przedstawione w ankietach wykazały, że największy odsetek pacjentów otrzymywał sitaksentan lub syldenafil. W przypadku sitaksentanu odsetek ten wynosi 32,9%, co wynikało z prowadzonych aktualnie w ośrodkach badań klinicznych. Za pomocą syldenafilu - inhibitora fosfodiesterazy leczonych było 18,9%. W żadnym z sześciu ośrodków nie stosowano epoprostenolu.

Tabela 7. Stosowanie nowych leków w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (odsetek pacjentów) – podsumowanie ankiety; na podstawie danych z 2007 roku zawartych w publikacji [2].

Lek	Ośrodek 1	Ośrodek 2	Ośrodek 3	Ośrodek 4	Ośrodek 5	Ośrodek 6
Ambrisentan	0%	2%	0%	0%	0%	0%

Zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Analiza problemu decyzyjnego.

Bozentan	2%	5%	0%	0%	0%	0%
Syldenafil	23%	60%	0%	10%	20%	80%
Treprostynil	5%	0%	3,17%	70%	3,7%	0%
Iloprost	5%	0%	9,52%	30%	2,5%	25%
Sitaksentan	38%	0%	38%	0%	36%	12,5%

Leczenia skojarzonego, w ramach którego stosowano jednocześnie co najmniej dwa spośród nowych leków z różnych grup farmakologicznych, wymagało 9,9% pacjentów. Najczęściej stosowane schematy obejmowały podawanie:

- syldenafilu z iloprostem,
- sitaksentanu z iloprostem,
- syldenafilu z treprostynilem.

Należy jednak zaznaczyć, że referencyjne badanie ankietowe [2] przeprowadzone zostało przed wprowadzeniem w 2008 roku przez Narodowy Fundusz Zdrowia Terapeutycznego Programu Zdrowotnego " Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego" (obecnie określanego jako program zdrowotny lub lekowy NFZ).

2.10.2. Program zdrowotny (lekowy) NFZ

W Polsce, pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym mogą korzystać z opcji leczenia przewidzianych w programie zdrowotnym (lekowym) Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wprowadzenie programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” ma na celu wydłużenie przeżycia chorych na tętnicze nadciśnienie płucne oraz poprawę jakości życia chorych, poprawę wydolności wysiłkowej oraz złagodzenie objawów choroby (duszności) u pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi zakwalifikowanymi jako III i IV klasa NYHA według klasyfikacji WHO [28], [73].

W ramach programu lekowego pod tytułem: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” dla pacjentów z analizowanej populacji dostępne są: syldenafil, bozentan, iloprost, treprostynil oraz syldenafil w skojarzeniu z iloprostem [33], [73].

Tabela 8. Kryteria włączenia do programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych [33], [73].

Leczenie I rzutu: syldenafil	Leczenie II rzutu: bozentan, iloprost, treprostynil lub iloprost + syldenafil
Do leczenia I rzutu sildenafilem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający następujące kryteria: 1) zdiagnozowana oraz udokumentowana jedna z poniższych postaci nadciśnienia płucnego:	Do leczenia II rzutu u dorosłych w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z tętniczym nadciśnieniem płucnym: 1) po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub 2) będący w IV klasie czynnościowej w momencie

<p>a.) idiopatyczne nadciśnienie płucne, b.) rodzinne tętnicze nadciśnienie płucne, c.) tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (konieczne jest wykluczenie postaci choroby z dominującym włóknieniem płuc); 2) będący w III klasie czynnościowej według WHO; 3) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych standardów leczenia); 4) wiek powyżej 18 roku życia.</p>	<p>rozpoznanie choroby.</p>
<p>Leczenie I rzutu: bozentan</p>	
<p>Do leczenia I rzutu bosentanem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający następujące kryteria: 1) świadczeniobiorcy w III klasie czynnościowej według WHO, u których w ostrym teście hemodynamicznym nie stwierdzono spadku ciśnienia w tętnicy płucnej (według aktualnych standardów leczenia, test nie jest wymagany w zespole Eisenmengera); 2) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne związane z wrodzonymi wadami serca /zespołem Eisenmengera; 3) wiek powyżej 18 roku życia.</p>	

W leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego I rzutu, w ramach programu stosowane są dwie substancje czynne: syldenafil oraz bozentan, w zależności od postaci tętniczego nadciśnienia płucnego. Program uwzględnia stosowanie leczenia I rzutu tylko u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej według WHO, u których można zastosować syldenafil; wyjątek stanowią chorzy z tętnicznym nadciśnieniem płucnym przebiegu powstałym w wyniku wrodzonych wad serca, z tym pacjenci z zespołem Eisenmengera, dla których lekiem z wyboru jest bozentan [33].

Zalecana dawka jednorazowa syldenafilu wynosi 20 mg; tabletki należy podawać 3 razy dziennie. Stosowanie bozentanu zarówno w terapii I, jak i II linii należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę [33].

W ramach leczenia II rzutu program lekowy obejmuje podawanie: bozentanu, iloprostu, treprostynilu, a także iloprostu w skojarzeniu z syldenafilem [33].

Wskazaniem do leczenia II rzutu jest brak skuteczności dotychczasowego leczenia (w ramach I rzutu) lub przynależność do IV klasy czynnościowej w momencie rozpoznania choroby [33].

Podawanie iloprostu drogą wziewną w leczeniu drugiej linii należy rozpoczynać od mniejszej dawki wynoszącej 2,5 mikrograma w pierwszej inhalacji (przez ustnik nebulizatora), a następnie w drugiej inhalacji podając 5,0 mikrogramów. W przypadku złej tolerancji dawki 5 mikrogramów, powinna być ona zmniejszona do 2,5 mikrograma. Stosuje się od 6 do 9 inhalacji na dobę [33].

Treprostynil w leczeniu drugiej linii podaje się w postaci ciągłej infuzji podskórnej, za pomocą miniaturowej pompy po umieszczeniu jednorazowej, plastikowej kaniuli w tkance podskórnej brzucha. Dawkowanie leku dostosowane jest do masy ciała – dawka początkowa wynosi 1,25 ng/kg/minutę, a następnie może być zwiększana w zależności od tolerancji leczenia i efektu klinicznego. Skuteczność leczenia treprostynilem zależy proporcjonalnie od stosowanej dawki leku. Istotny klinicznie efekt leczenia osiąga się zazwyczaj przy dawce około 15 - 20 ng/kg/minutę [33].

Terapia skojarzona obejmująca podawanie iloprostu wraz z syldenafilem jest stosowana w przypadku wystąpienia progresji choroby u pacjentów leczonych syldenafilem w ramach terapii pierwszej linii lub u pacjentów znajdujących się w IV klasie czynnościowej w chwili rozpoznania choroby. Zalecana dawka syldenafilu wynosi 20 mg 3 razy dziennie, natomiast dawka iloprostu na jedną inhalację: 2,5 lub 5,0 µg. Maksymalna liczba inhalacji wynosi 8 na dobę [33].

Opcje terapii II rzutu (bozentan, iloprost, treprostynil, iloprost + syldenafil) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia [28], [73].

W przypadku włączenia ambrisentanu do terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej według NYHA potencjalną grupą pacjentów stosujących ten preparat prawdopodobnie będą:

- pacjenci leczeni wcześniej syldenafilem, u których wykazano brak skuteczności tego preparatu w terapii I rzutu,
- pacjenci leczeni bozentanem zarówno w ramach I, jak i II rzutu, którzy muszą zaprzestać terapii ze względu na wzrost aktywności enzymów wątrobowych, pomimo istotnych korzyści klinicznych w trakcie leczenia.

Jak zaznaczono w Rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [37], wykazany w badaniu klinicznym [20] akceptowalny poziom bezpieczeństwa terapii ambrisentanem w ramach II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego przemawia za tym, że finansowanie ambrisentanu ze środków publicznych poszerzy listę potencjalnych możliwości terapeutycznych w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) oraz będzie stanowiło alternatywną opcję leczenia dla chorych, u których wcześniejsze leczenie spowodowało wystąpienie hepatotoksyczności.

3. Populacja

Populację docelową, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej interwencji - wnioskowanej (ambrisentan), będą stanowili chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym (idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, a także tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej) sklasyfikowanym według WHO jako III klasa czynnościowa [15].

Uściślając, zgodnie z programem lekowym NFZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” oraz w opinii [redacted] docelową populację otrzymującą ambrisentan [redacted] będą stanowili pacjenci spełniający poniższe kryteria:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

4. Oceniana interwencja wnioskowana

Zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w terapii II rzutu u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Analiza problemu decyzyjnego.

Analizowaną interwencją wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO [REDACTED]

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Volibris® (ambrisentan) przedstawiono w Aneksie niniejszego opracowania.

5. Interwencje alternatywne – komparatory (technologie opcjonalne)

5.1. Wybór potencjalnych technologii opcjonalnych

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji wnioskowanej (ambrisentan; Volibris®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w pierwszej kolejności brano pod uwagę aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu tj. rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [1], jak i istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, podyktowaną przede wszystkim realizacją programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia [73].

W wytycznych opublikowanych we wrześniu 2009 roku Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego rekomenduje stosowanie:

- sylденаfilu, bozentanu, ambrisentanu III klasie czynnościowej NYHA według WHO - najwyższa klasa zaleceń tj. IA,
- sitaksentanu w III klasie czynnościowej NYHA – klasa zaleceń IA,
- epoprostenolu (podawanego dożylnie), iloprostu w inhalacji w III klasie czynnościowej NYHA – najwyższa klasa zaleceń tj. IA,

oraz w mniejszym stopniu stosowanie:

- tadalafilu w III klasie czynnościowej NYHA według WHO - klasa zaleceń IB,
- treprostynilu (podawanego podskórnie lub w inhalacji) w III klasie czynnościowej NYHA według WHO – klasa zaleceń IB,
- iloprostu lub treprostynilu podawanych dożylnie w III klasie czynnościowej NYHA według WHO - klasa zaleceń II-a C [1].

Jak podkreślono w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, ze względu na brak bezpośrednich porównań różnych preparatów wskazanych do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego nie można jednoznacznie wskazać, który z nich powinien być stosowany w terapii pierwszego, a który w terapii drugiego rzutu PAH w oparciu o wiarygodne dowody naukowe [1].

Ze względu na brak wyszczególnienia w ww. wytycznych zaleceń dotyczących zastosowania określonych leków w terapii II rzutu, wybór komparatorów (technologie opcjonalnych) dla porównania z ambrisentanem stosowanym w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego oparty zostanie na kryteriach leczenia obowiązujących w Polsce w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia [73].

Aktualnie, w ramach programu lekowego NFZ, obejmującego leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi zakwalifikowanymi jako III lub IV klasa

czynnościowa NYHA według klasyfikacji WHO stosowane są: syldenafil w monoterapii I rzutu, bozentan w monoterapii I rzutu (ale tylko u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z wrodzonymi wadami serca / zespołem Eisenmengera), a także iloprost, treprostynil, bozentan w monoterapii oraz syldenafil w skojarzeniu z iloprostem w terapii II rzutu w przypadku braku skuteczności leczenia pierwszej linii u chorych z III klasą czynnością według klasyfikacji WHO lub w przypadku rozpoznania choroby w IV klasie w momencie rozpoczęcia leczenia [73].

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące preparatów rekomendowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne do stosowania u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej, w tym preparatów stosowanych w Polsce w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ, co pozwoliło na uzasadnienie wyboru najbardziej odpowiednich komparatorów do porównania z ambrisentanem.

Zastosowano ocenę punktową w zależności od odpowiedzi udzielonej na postawione pytanie („++” to 2 punkty; „+” to 1 punkt; „+/-” to 0,5 punktu; „-” to 0 punktów). W zależności od kategorii oceniających użyto następujących skal:

- czy preparat ma podobne zarejestrowane wskazania do stosowania jak ambrisentan - „++” wskazuje na takie same zarejestrowane wskazania do stosowania; skala od „++” do „+” (2 punkty – wskazanie rejestracyjne w odniesieniu do tej samej klasy czynnościowej, jak w przypadku ambrisentan tj. III klasy czynnościowej według WHO; (1 punkt – wskazanie rejestracyjne w odniesieniu do jednej „wspólnej” klasy czynnościowej, w tym przypadku - klasy III),
- czy preparat cechuje podobny mechanizm działania do ambrisentanu; skala od „+” do „-” (1 punkt – wskazuje na podobny mechanizm działania),
- rekomendacje i zalecenia kliniczne we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego – im większa liczba „+”, tym bardziej rekomendacje polecają zastosowanie danego preparatu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w określonej klasie czynnościowej; skala od „++” do „-” (2 punkty – klasa zaleceń IA; 1 punkt – klasa zaleceń IB; 0,5 punktu – klasa zaleceń II-a A, B lub C lub II-b; 0 punktów – klasa zaleceń III),
- czy preparat jest w Polsce objęty refundacją ze środków publicznych (finansowanie w ramach programu zdrowotnego; leczenie II rzutu); „++” oznacza tak, „-” oznacza nie (od 2 punktów do 0 punktów),
- czy preparat uzyskał pozytywną opinię Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego; „+” oznacza tak, „-” oznacza nie (od 1 punktu do 0 punktów).

5.1. Wybór potencjalnych technologicznych opcjonalnych

Tabela 9. Podsumowanie wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych) dla ambrisentanu stosowanego w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.

Preparat	Czy preparat ma podobne zarejestrowane wskazania do stosowania jak ambrisentan?	Czy preparat ma podobny mechanizm działania jak ambrisentan?	Czy preparat jest zalecany przez ESC do stosowania w tej samej klasie czynnościowej co ambrisentan (dotyczy klasy III według WHO)	Czy preparat jest objęty refundacją ze środków publicznych? (Program Terapeutyczny NFZ; leczenie II rzutu)	Czy preparat jest rekomendowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych	Suma
Bozentan	+	++	++	++	+	8
Sitaksentan [wygaśnięcie pozwolenia na dopuszczenia do obrotu w Polsce]	+	++	++	-	-	5
Sildenafil	++	-	++	+ (II rzut: duoterapia)	+	6
Tadalafil	++	-	+	-	-	3
Iloprost (inh)	+	-	++	++	+	6
Iloprost (i v) [niedopuszczony do obrotu w Europie]	+	-	+/-	-	-	1,5
Treprostynil (s c) [leczenie w Polsce na podstawie realizacji importu docelowego]	+	-	+	++	+	5
Treprostynil (i v) [niedopuszczony do obrotu w Polsce]	+	-	+/-	-	-	1,5
Treprostynil (inh) [niedopuszczony do obrotu w Europie]	+	-	+	-	-	2

Drogi podania preparatów: inh – w inhalacji; s c – podskórnym; i v – dożylnie

Najwyższe wyniki w podsumowaniu (≥ 5 punktów) uzyskały takie preparaty jak: bozentan (8 punktów), sildenafil, iloprost w inhalacji (6 punktów), treprostynil podawany podskórnym oraz sitaksentan (5 punktów).

Należy zaznaczyć, że preparaty rekomendowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, takie jak: epoprostenol, a także iloprost podawany dożylnie oraz treprostynil podawany w inhalacji lub dożylnie nie są dopuszczone do obrotu w Polsce, w związku z tym nie należy ich uwzględniać jako odpowiednie komparatory do porównania z ambrisentanem w analizowanym wskazaniu.

Poza preparatami, które nie są aktualnie dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej lub tylko w Polsce, w decyzji o wyborze komparatorów do porównania z ambrisentanem nie należy uwzględniać również sitaksentanu, zarówno z uwagi na wygaśnięcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce produktu leczniczego Thelin®, jak i negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej przy Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczące włączenia tego preparatu do Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (obecnie określanego jako program zdrowotny lub lekowy NFZ) leczenia nadciśnienia płucnego w Polsce [36].

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące mechanizmu działania, sposobu podawania, wskazań rejestracyjnych i przeciwwskazań do stosowania poszczególnych preparatów w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego stosowanych i finansowanych w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia.

5.1. Wybór potencjalnych technologicznych opcjonalnych

Tabela 10. Zestawienie danych z Charakterystyk Produktu Leczniczego dla preparatów zarejestrowanych do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [15], [16], [18], [19], [17].

Preparat	Mechanizm działania	Sposób podania, dawkowanie	Wskazania (zgodnie z rejestracją EMA)	Przeciwwskazania
Ambrisentan; Volibris® [15]	Selektywny antagonist receptorów dla endoteliny-1 (ET-A)	Doustnie; 5 mg lub 10 mg; raz na dobę	Tętnicze nadciśnienie płucne: - idiopatyczne, - związane z chorobami tkanki łącznej w klasie II i III według WHO	- nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub na jakiegokolwiek substancję pomocniczą, - ciąża lub laktacja, kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, - ciężkie zaburzenia czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez), - wyższe wartości aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej i/lub aminotransferazy alaninowej) > 3xGGN
Bozentan; Tracleer® [16]	Niselektywny antagonist receptorów dla endoteliny z powinowactwem zarówno do receptorów ET-A i ET-B	Doustnie; początkowo - 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie należy zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę	Tętnicze nadciśnienie płucne: - idiopatyczne, - rodzinne, - związane ze sklerodermią, - w przebiegu wrodzonego przecieku krwi z krążenia systemowego do płucnego i zespołem Eisenmengera w klasie III według WHO	- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, - umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh, - wartości początkowe aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej i (lub) aminotransferazy alaninowej, większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy, - jednoczesne stosowanie cyklosporyny A, - ciąża, - kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji

Zastosowane produkty lecznicze Vo br s® (ambrisentan) u chorych z tętnotętnością w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Ana za problem decyzyjny.

Preparat	Mechanizm działania	Sposób podania, dawkowanie	Wskazania (zgodnie z rejestracją EMA)	Przeciwwskazania
Iloprost; Ventavis® [18]	Stabilna pochodna prostacykliny PGI ₂	Wziewnie; aerozol do inhalacji; dawka na jedną inhalację: 2,5 lub 5 µg 6-9 inhalacji na dobę	Tętnicze nadciśnienie płucne: - idiopatyczne w klasie III według WHO	- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, - ciąża i laktacja, - stany, w których wpływ produktu Ventavis na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np. aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy), - ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa, - zawał mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - niewyrownana niewydolność serca niekontrolowana przez lekarza, - ciężkie zaburzenia rytmu serca; zaburzenia naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - nadciśnienie płucne spowodowane chorobą zarostową żył, - wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązane z nadciśnieniem płucnym
Treprostinil; Remodulin® [19]	Trójcykliczny, stabilny analog prostacykliny (epoprostenolu)	W postaci ciągłej infuzji podskórnej; dawka początkowa: 1,25 ng/kg m c /min Dawkę należy zwiększać w przyrostach 1,25 ng/kg m c /min na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie leczenia, a następnie 2,5 ng/kg m c /min na tydzień	Tętnicze nadciśnienie płucne: - idiopatyczne w klasie III według WHO	- nadwrażliwość na lek, - nadciśnienie płucne związane z chorobą zarostową żył, - zastoinowa niewydolność serca, - ciężka niewydolność wątroby (stopień C w skali Child-Pugh), - czynna choroba wrzodowa, krwawienie śródczaszkowe, zranienia lub inne rodzaje krwawień, - wrodzone lub nabyte wady zastawek serca z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym
Sildenafil; Revatio® [17]	Selektywny antagonistą fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5)	Doustnie; 20 mg 3 raz na dobę niezależnie od posiłków	Tętnicze nadciśnienie płucne: - idiopatyczne, - związane z chorobami tkanki łącznej w klasie II i III według WHO	- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, - jednoczesne stosowanie leków będących źródłem tlenu azotu (takimi jak azotan amylu) czy azotanów,

5.1. Wybór potencjalnych technologicznych opcji

Preparat	Mechanizm działania	Sposób podania, dawkowanie	Wskazania (zgodnie z rejestracją EMA)	Przeciwwskazania
				<p>- jednoczesne stosowanie leków będących inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, ritonawir),</p> <p>- utrata wzroku w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5</p>

Wybór bozentanu jako refundowanej technologii opcjonalnej dla ocenianej interwencji wnioskowanej (ambrisentan), wydaje się najbardziej zasadny, ze względu na:

- taki sam sposób podawania (doustnie),
- taki sam mechanizm działania preparatów na poziomie receptorowym (grupa leków będących antagonistami receptorów dla endoteliny),
- dużą zbieżność odnośnie przeciwwskazań dla stosowania preparatów dotyczącą przede wszystkim potencjalnego działania hepatotoksycznego.

Iloprost oraz treprostynil stanowią pochodne prostacykliny charakteryzują się odmiennym niż ambrisentan mechanizmem działania farmakologicznego, sposobem podawania (inny niż doustny), a także różnym spektrum przeciwwskazań do stosowania, niemniej jednak ze względu na bardzo zbliżone wskazania kliniczne (zgodnie z rejestracją EMA), rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, a przede wszystkim finansowanie ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego NFZ będą stanowić odpowiednie komparatory (refundowane technologie opcjonalne) do porównania z ambrisentanem w ramach leczenia [REDACTED] tętniczego nadciśnienia płucnego. Syldenafil w monoterapii jest stosowany w ramach programu lekowego tylko w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego, stąd też nie będzie on stanowił odpowiedniego komparatora dla ambrisentanu w [REDACTED] leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH).

Program NFZ uwzględnia stosowanie sydenafilu w [REDACTED] leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) tylko w skojarzeniu z iloprostem. Oznacza to, że w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ambrisentanu w ramach programu lekowego w terapii [REDACTED] będzie on stosowany na analogicznych zasadach, jak obecnie syldenafil w skojarzeniu z iloprostem. W związku z powyższym, terapia skojarzona za pomocą sydenafilu z iloprostem powinna być uwzględniona jako komparator do porównania z ambrisentanem w przypadku leczenia [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w Polsce.

5.2. Podsumowanie wyboru refundowanych technologii opcjonalnych

Zgodnie z praktyką kliniczną podyktowaną realizacją programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia [73] i rekomendacjami wydanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych [21], ale także stopniem rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [1], zakres preparatów przyjętych do porównania z ambrisentanem w leczenia [REDACTED] tętniczego nadciśnienia płucnego powinien obejmować: bozentan, a także iloprost lub treprostynil w monoterapii oraz duoterapię obejmującą syldenafil w skojarzeniu z iloprostem.

6. Efekty zdrowotne

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, poszukiwanymi punktami końcowymi istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie dystansu pokonywanego podczas 6-minutowego marszu (test 6-MWD),
- zmiana klasyfikacji objawów niewydolności krążeniowo-oddechowej tj. zmiana klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego według WHO,
- zmiana nasilenia duszności w skali Borga,
- ryzyko wystąpienia pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego,
- ryzyko zgonu w okresie leczenia.

W ramach oceny bezpieczeństwa brano pod uwagę:

- występowanie jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT/AlAT) w trakcie terapii,
- ryzyko zgonu,
- ryzyko rezygnacji z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniano, że analizowane w badaniach zastępcze efekty kliniczne (surogaty) - skorelowane z wystąpieniem istotnych klinicznie punktów końcowych, tj. wydłużeniem życia czy poprawą jakości życia chorych są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem i odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

7. Analiza rekomendacji dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według WHO

7.1. Interwencja wnioskowana (ambrisentan, Volibris®) oraz technologie opcjonalne w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

W dniu 30 sierpnia 2010 roku **Rada Konsultacyjna przy AOTM wydała rekomendację (55/17/2010), w której uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (aktualnie określanego jako „program zdrowotny lub lekowy”) Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego [34].** Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PLE-460-8365-91/GB/09) z dnia 23 października 2009 roku [51]. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych w stanowisku nr 29/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 roku rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego [37].

Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych na mocy uchwały z dnia 24 stycznia 2008 roku rekomendowała Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych sydenafilu w leczeniu pierwszego rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego, a także bozentanu i/lub pochodnych prostacykliny tzn. iloprostu lub treprostynilu stosowanych w przypadku niepowodzenia terapii sydenafilem, dla ograniczonej liczby pacjentów, których leczenie nadzorowane będzie przez konsultanta krajowego, w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (aktualnie określanego jako „program zdrowotny lub lekowy” NFZ) [21]. Ocena technologii medycznych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego przeprowadzona została przez Agencję Oceny Technologii Medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2006 roku, na podstawie wniosku o uruchomienie Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ.

Zasady finansowania programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia pod tytułem „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” zawiera załącznik nr 4 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku [73].

Obecnie, Narodowy Fundusz Zdrowia finansuje program lekowy „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”, w ramach którego stosuje się takie substancje farmakologicznie czynne jak: sydenafil w

leczeniu I rzutu (w ramach II rzutu – w kojarzeniu z iloprostem), bozentan w leczeniu I lub II rzutu, a także iloprost oraz treprostynil w leczeniu II rzutu [33], [73].

W dniu 30 sierpnia 2010 roku, Rada Konsultacyjna przy AOTM wydała rekomendację (nr 56/17/2010), w której uznaje za niezasadne zakwalifikowanie sitaksentanu (Thelin®) do leczenia nadciśnienia płucnego w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (aktualnie określanego jako „program zdrowotny lub lekowy”) Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego. Swoje stanowisko Rada uzasadnia brakiem podstawowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego preparatu, które powinny być wyjaśnione przed podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, podkreślając jednocześnie brak rejestracji preparatu przez agencję *Food and Drug Administration* oraz wskazując na ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych ze strony wątroby w trakcie stosowania sitaksentanu [36].

7.2. Rekomendacje dla interwencji wnioskowanej (ambrisentan, Volibris®) i wybranych refundowanych technologii opcjonalnych w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii

Przeszukano bazy danych następujących agencji oceny technologii medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla ocenianej interwencji wnioskowanej (ambrisentan) oraz interwencji alternatywnych wybranych na komparatory tj. refundowanych technologii opcjonalnych (bozentan, iloprost, treprostynil, duoterapia: sylденаfil w skojarzeniu z iloprostem):

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania;
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy;
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja;
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia;
- *Statens beredning för medicinsk utvärdering* (SBU), Szwecja.

Decyzje wskazanych agencji oceny technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych ocenianych substancji stosowanych w analizowanym wskazaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Zestawienie rekomendacji wydanych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie stosowania ambrisentanu (Volibris®) i wybranych refundowanych technologii opcjonalnych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - stan na: 19.06.2012.

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania
---------	-------------------	---------	-------------

Zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w terapii II rzutu u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Analiza problemu decyzyjnego.

	(nazwa handlowa)		decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Ambrisentan (Volibris®)	Agencja rekomenduje stosowanie i finansowanie ze środków publicznych ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego lub nadciśnienia płucnego związanego ze schorzeniami tkanki łącznej u chorych w III lub IV klasie czynnościowej według WHO w ramach wykazu Leków Wysokospecjalistycznych (<i>Highly Specialised Drugs, Section 100</i>) oraz programu terapeutycznego realizowanego wyłącznie w specjalistycznych jednostkach służby zdrowia. Podstawą wydania rekomendacji była analiza minimalizacji kosztów przeprowadzona w pośrednim porównaniu z bozentanem (za pomocą wspólnego komparatora jakim było placebo) [23].	2009
	Bozentan	Agencja rekomenduje stosowanie i finansowanie ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z wrodzonym przeciekiem krwi z krążenia systemowego do płucnego, w tym w leczeniu zespołu Eisenmenger (w ramach wykazu Leków Wysokospecjalistycznych oraz programu terapeutycznego). Podstawą wydania rekomendacji były wyniki analizy kliniczno-kosztowej dotyczącej stosowania bozentanu w porównaniu z leczeniem standardowym [42].	2008
	Treprostynil	Agencja rekomenduje stosowanie i finansowanie ze środków publicznych treprostynilu podawanego w postaci infuzji podskórnej (Remodulin®) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia płucnego, tętniczego nadciśnienia płucnego lub nadciśnienia płucnego związanego ze schorzeniami tkanki łącznej u chorych w III lub IV klasie czynnościowej według WHO (w ramach wykazu Leków Wysokospecjalistycznych oraz programu terapeutycznego). Podstawą wydania rekomendacji była analiza minimalizacji kosztów przeprowadzona w pośrednim porównaniu do bozentanu za pomocą wspólnego komparatora (placebo) [43].	2005
	Iloprost	Agencja nie oceniała zasadności finansowania terapii iloprostem lub terapii skojarzonej za pomocą sylденаfilem z iloprostem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [57].	-
	Duoterapia: Iloprost + sylденаfil		-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Ambrisentan (Volibris®)	Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych ambrisentanu w dawce do 10 mg w leczeniu idiopatycznego lub związanego z chorobami tkanki łącznej nadciśnienia płucnego, w co najmniej III klasie czynnościowej według NYHA, jednak tylko w przypadku chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na wcześniejsze leczenie syldenafilem lub istnieją wyraźne przeciwwskazania do stosowania syldenafilu. Agencja nie rekomenduje finansowania ambrisentanu podawanego jednocześnie z innymi inhibitorami receptorów endotelinowych, a także: epoprostenolem, treprostynilem lub syldenafilem [25]. Podstawą wydania powyższych rekomendacji były wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych, w ramach których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo ambrisentanu w porównaniu z placebo i które wykazały znamienne korzyści kliniczne wynikające ze stosowania preparatu, takie jak: poprawa wydolności wysiłkowej, zmniejszenie ryzyka pogorszenia przebiegu choroby i ryzyka hospitalizacji oraz poprawa jakości życia chorych. Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wykazała ponadto, że koszt rocznej terapii za pomocą ambrisentanu niż istotnie niższy niż w przypadku stosowania treprostynilu, nieznacznie niższy niż terapia bozentanem, jednak znacznie wyższy niż roczny koszt terapii syldenafilem [25].	2009, 2008

7.2. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej (ambrisentan, Volibris®) i wybranych refundowanych technologii opcjonalnych w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii

	Bozentan	Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bozentanu w leczeniu pierwotnego nadciśnienia płucnego, tętniczego nadciśnienia płucnego lub nadciśnienia płucnego związanego ze schorzeniami tkanki łącznej u chorych w III lub IV klasie czynnościowej według WHO [64].	2002
	Treprostynil	Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w II, III lub IV klasie czynnościowej według NYHA [65].	2002
	Iloprost	Agencja nie oceniała zasadności finansowania iloprostu, a także duoterapii syldenafilem w skojarzeniu z iloprostem w analizowanym wskazaniu [58].	-
	Duoterapia: Iloprost + syldenafil		
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Ambrisentan (Volibris®)	Agencja rekomenduje finansowanie ambrisentanu ze środków publicznych w ramach specjalistycznych świadczeń <i>National Health Service of Wales</i> w ograniczeniu do pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (idiopatycznym lub związanym z chorobami tkanki łącznej) w II lub III klasie czynnościowej według WHO [27], [60]. Podstawą wydania rekomendacji w sprawie finansowania ambrisentanu była skuteczność kliniczna preparatu udokumentowana w dwóch, równoległych i jak dotąd jedynych badaniach klinicznych III fazy tj. ARIES-1 oraz ARIES-2. W ramach oceny farmakoekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w odniesieniu do bozentanu oraz sitaksentanu dla horyzontu czasowego obejmującego 5 lat, która wykazała przewagę ambrisentanu nad obydwoma komparatorami, zarówno w odniesieniu do kosztów (niższe), jak i użyteczności (większe korzyści kliniczne) [27].	2012, 2009
	Bozentan	Agencja nie rekomenduje finansowanie bozentanu (Tracleer®) ze środków publicznych w ramach specjalistycznych świadczeń <i>National Health Service of Wales</i> w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych zakwalifikowanych do II klasy czynnościowej według WHO ze względu na brak przedłożenia przez producenta odpowiednich dokumentów w związku z wygaśnięciem pozwolenia do obrotu preparatu [47], [60].	2012, 2011, 2009
	Iloprost	Agencja rekomenduje finansowanie iloprostu w postaci roztworu do inhalacji (Ventavis®) ze środków publicznych w ramach specjalistycznych świadczeń <i>National Health Service of Wales</i> w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z ograniczeniem do pacjentów zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według NYHA w ramach terapii II rzutu, w przypadku kiedy leczenie preparatami doustnymi jest nieskuteczne lub przeciwwskazane [48], [60].	2012, 2007
	Treprostynil	Agencja nie oceniała zasadności finansowania treprostynilu, a także duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) w analizowanym wskazaniu [59].	-
	Duoterapia: Iloprost + syldenafil		
The Scottish Medicines Consortium (SMC)	Ambrisentan (Volibris®)	Agencja rekomenduje finansowanie ambrisentanu ze środków publicznych w ramach specjalistycznych świadczeń <i>National Health Service of Scotland</i> w ograniczeniu do pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (idiopatycznym lub związanym z chorobami tkanki łącznej) w II lub III klasie czynnościowej według WHO [26]. Podstawą wydania rekomendacji w sprawie finansowania ambrisentanu była skuteczność kliniczna preparatu udokumentowana w dwóch, równoległych i jak dotąd jedynych badaniach klinicznych III fazy tj.	2008

		ARIES-1 oraz ARIES-2. W ramach oceny farmakoekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w odniesieniu do bozentanu oraz sitaksentanu dla horyzontu czasowego obejmującego 5 lat, która wykazała przewagę ambrisentanu nad obydwojoma komparatorami, zarówno w odniesieniu do kosztów (niższe), jak i użyteczności (większe korzyści kliniczne) [26].	
	Bozentan	Agencja nie rekomenduje finansowania bozentanu (Tracleer®) ze środków publicznych w ramach specjalistycznych świadczeń <i>Health Service of Scotland</i> w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych w II klasie czynnościowej według WHO ze względu na brak odpowiednich dokumentów przedłożonych przez producenta w odniesieniu do zastosowania preparatu w analizowanym wskazaniu [45].	2008
		Agencja rekomenduje finansowanie bozentanu (Tracleer®) ze środków publicznych w ramach specjalistycznych świadczeń <i>National Health Service of Scotland</i> . Agencja powołuje się na procedury rejestracyjne EMA, podkreślając jednocześnie, że dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej preparatu są ograniczone (stan na : 2003 r.). W dokumencie zaznaczono, że bozentan może stanowić potencjalnie użyteczną opcję terapeutyczną w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według WHO [44].	2003
	Iloprost	Agencja rekomenduje finansowanie iloprostu w postaci roztworu do inhalacji z nebulizatora (Ventavis®) ze środków publicznych w ramach specjalistycznych świadczeń <i>National Health Service of Scotland</i> w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z ograniczeniem do pacjentów w III klasie czynnościowej według WHO, w terapii II rzutu, w przypadku kiedy leczenie bozentanem jest nieskuteczne lub nie jest tolerowane przez chorych [46].	2005
	Treprostynil	Agencja nie oceniała zasadności finansowania treprostynilu, a także duoterapii (sylденаfil w skojarzeniu z iloprostem) w analizowanym wskazaniu [61].	-
Duoterapia: Iloprost + sylденаfil			
Haute Autorité de Santé (HAS)	Ambrisentan (Volibris®)	Agencja rekomenduje stosowanie i finansowanie ze środków publicznych ambrisentanu w leczeniu nadciśnienia płucnego o charakterze idiopatycznym lub związanym z chorobami tkanki łącznej w II lub III klasie czynnościowej według WHO [24], [39].	2011, 2008
	Bozentan	Agencja rekomenduje stosowanie i finansowanie ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®) we wszystkich zarejestrowanych dawkach (32 mg, 62,5 mg oraz 125 mg) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego o charakterze idiopatycznym, a także związanym z chorobami tkanki łącznej lub wrodzonymi wadami serca w II lub III klasie czynnościowej według WHO [68], [69], [70].	2011, 2010, 2009
	Iloprost	Agencja rekomenduje stosowanie i finansowanie ze środków publicznych iloprostu w postaci roztworu do inhalacji z nebulizatora (Ventavis®) w leczeniu nadciśnienia płucnego o charakterze idiopatycznym lub związanym z chorobami tkanki łącznej u pacjentów zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według WHO [71].	2011
	Treprostynil	Agencja rekomenduje stosowanie i finansowanie ze środków publicznych treprostynilu w postaci roztworu do infuzji podskórnej (Remodulin®) w leczeniu nadciśnienia płucnego o charakterze idiopatycznym lub związanym z chorobami tkanki łącznej w III klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO [72].	2011
	Duoterapia:	Agencja nie oceniała zasadności finansowania duoterapii syldenafilem w	-

7.2. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej (ambrisentan, Volibris®) i wybranych refundowanych technologii opcjonalnych w krajach europejskich, Kanadzie oraz Australii

	Iloprost + sildenafil	skojarzeniu z iloprostem w analizowanym wskazaniu [62].	
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Ambrisentan (Volibris®)	Agencja odrzuciła wniosek o ocenę zasadności finansowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [41].	2007
	Bozentan	Agencja nie oceniała zasadności finansowania bozentanu, iloprostu, treprostynilu, a także duoterapii sildenafiliem w skojarzeniu z iloprostem w analizowanym wskazaniu [63].	-
	Iloprost		
	Treprostynil		
	Duoterapia: Iloprost + sildenafil		
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Ambrisentan (Volibris®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ambrisentanu, bozentanu, iloprostu, treprostynilu, a także duoterapii sildenafiliem w skojarzeniu z iloprostem w analizowanym wskazaniu [66].	-
	Bozentan		
	Iloprost		
	Treprostynil		
	Duoterapia: Iloprost + sildenafil		
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Ambrisentan (Volibris®) i komparatory	Agencja nie oceniała zasadności finansowania ambrisentanu, bozentanu, iloprostu, treprostynilu, a także duoterapii sildenafiliem w skojarzeniu z iloprostem w analizowanym wskazaniu [67].	-
	Bozentan		
	Iloprost		
	Treprostynil		
	Duoterapia: Iloprost + sildenafil		

Podsumowując (stan na 19.06.2012):

- **PBAC, CADTH, AWMSC, SMC, oraz HAS wydały pozytywną opinię w sprawie finansowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) ze środków publicznych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego;** rekomendacji finansowych dotyczących produktu Volibris® nie odnaleziono na stronach agencji HTA takich jak: niemieckie IQWiG oraz szwedzkie SBU; brytyjskie NICE odrzuciło w 2007 roku wniosek o ocenę zasadności finansowania ambrisentanu w analizowanym wskazaniu,
- PBAC wydało pozytywną opinię w sprawie finansowania produktu leczniczego Tracleer® (bozentan) ze środków publicznych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z

wrodzonym przeciekiem krwi z krążenia systemowego do płucnego, w tym w leczeniu zespołu Eisenmengera; CADTH wydało pozytywną opinię w sprawie finansowania bozentanu w leczeniu pierwotnego nadciśnienia płucnego, tętniczego nadciśnienia płucnego lub nadciśnienia płucnego związanego ze schorzeniami tkanki łącznej u chorych w III lub IV klasie czynnościowej według WHO; HAS wydało pozytywną opinię w sprawie finansowania bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego o charakterze idiopatycznym, a także związanym z chorobami tkanki łącznej lub wrodzonymi wadami serca w II lub III klasie czynnościowej według WHO; agencje: walijskie AWMSG oraz szkockie SMC nie rekomendują finansowania produktu Tracleer® ze środków publicznych; rekomendacji finansowych dotyczących bozentanu nie odnaleziono na stronach agencji HTA takich jak: niemieckie IQWiG, szwedzkie SBU oraz brytyjskie NICE,

- AWMSG oraz SMC wydały pozytywną opinię w sprawie finansowania produktu leczniczego Ventavis® (iloprost) ze środków publicznych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach terapii II rzutu; HAS wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania iloprostu w leczeniu nadciśnienia płucnego o charakterze idiopatycznym lub związanym z chorobami tkanki łącznej u pacjentów zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według WHO; rekomendacji finansowych dotyczących iloprostu nie odnaleziono na stronach agencji HTA takich jak: australijskie PBAC, kanadyjskie CADTH, niemieckie IQWiG, szwedzkie SBU oraz brytyjskie NICE,
- PBAC, CADTH oraz HAS wydały pozytywne opinie w sprawie finansowania produktu leczniczego Remodulin® (treprostynil) ze środków publicznych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego; rekomendacji finansowych dotyczących treprostynilu nie odnaleziono na stronach agencji HTA takich jak: niemieckie IQWiG, szwedzkie SBU oraz brytyjskie NICE, walijskie AWMSG oraz szkockie SMC,
- żadna z światowych agencji HTA nie oceniała zasadności finansowania ze środków publicznych terapii skojarzonej obejmującej podawanie syldenafilu z iloprostem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

8. Aspekty kosztowe finansowania technologii medycznej ze środków publicznych

Na podstawie analizy wskazań do stosowania ambrisentanu oraz informacji uzyskanych od Podmiotu odpowiedzialnego, firmy GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o. ustalono, że finansowanie jego stosowania ze środków publicznych może mieć miejsce w ramach Katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (uwzględnienie ambrisentanu w Katalogu substancji czynnych stosowanych w programach lekowych).

W ramach ww. sposobu finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych płatnik publiczny będzie ponosił koszt preparatu Volibris® na poziomie wysokości jego limitu finansowania ustalonego

na poziomie ceny hurtowej brutto. Analizowany sposób refundacji zakłada brak odpłatności świadczeniobiorcy za wydany lek ambrisentanu [78].

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [78] programem lekowym określa się program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu tej ustawy.

Program zdrowotny według ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku rozumiany jest jako zespół zaplanowanych i zamierzonych działań z zakresu opieki zdrowotnej ocenianych jako skuteczne, bezpieczne i uzasadnione, umożliwiających w określonym terminie osiągnięcie założonych celów, polegających na wykrywaniu i zrealizowaniu określonych potrzeb zdrowotnych oraz poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców, finansowany ze środków publicznych [79].

Obecnie produkt leczniczy Volibris® nie jest składową kosztową świadczeń gwarantowanych. Należy również zwrócić uwagę na relatywnie wysokie koszty refundacji leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego a także konieczność intensywnej opieki pacjentów z analizowanej populacji.

Finansowanie w ramach programu lekowego, ze ściśle określonymi kryteriami włączenia i wyłączenia z programu lekowego, gwarantowałoby stosowanie produktu leczniczego Volibris® jedynie u pacjentów wymagających podawania rzonego produktu (ograniczając tym samym prawdopodobieństwo stosowania poza rozważanym wskazaniem).

Tętnicze nadciśnienie płucne klasyfikowane jest jako choroba ultraradka (por. rozdział 2.6.). Idealnym narzędziem do finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w chorobach ultraradkach przy uwzględnieniu ww. aspektów kosztowych i konieczności intensyfikacji opieki pacjentów z analizowanej populacji są programy lekowe.

W ramach programu zdrowotnego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)” (kod 03.0000.331.02; załącznik B.31. [77]) dla pacjentów z analizowanej populacji dostępne są: syldenafil, bozentan, iloprost, treprostinil oraz syldenafil w skojarzeniu z iloprostem [73].

Dawkowanie oraz charakter schematów stosowania ww. substancji czynnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Schemat stosowania leków finansowanych w ramach analizowanego programu zdrowotnego.

Zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) [] u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Analiza problemu decyzyjnego.

Preparat	Leczenie	Dawkowanie
Sildenafil (<i>Revatio</i> ; tabletki powlekane)	Monoterapia w I rzucie leczenia lub terapia skojarzona w II rzucie leczenia	20 mg trzy razy na dobę (60 mg/d).
Bozentan (<i>Tracleer</i> ; tabletki powlekane)	Monoterapia w I lub II rzucie leczenia	Dawka początkowa: 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększenie do dawki podtrzymującej - 125 mg dwa razy na dobę.
Iloprost (<i>Ventavis</i> ; roztwór do inhalacji z nebulizatora)	Monoterapia lub terapia skojarzona w II rzucie leczenia	W ramach monoterapii drugiego rzutu: dawka na jedną inhalację: 2,5 µg lub 5,0 µg iloprostu, rozpoczynając od podania dawki 2,5 µg w pierwszej inhalacji, a następnie w drugiej inhalacji - 5,0 µg; 6-9 inhalacji na dobę. W ramach leczenia skojarzonego dawkowanie takie samo, maksymalna liczba inhalacji - 8 na dobę. Średnio 8 inhalacji na dobę wg Rejestru PHPOL [76].
Treprostynil (<i>Remodulin</i> ; roztwór do infuzji)	Monoterapia w II rzucie leczenia	Lek podaje się w postaci ciągłej infuzji podskórnej w dawkach w zakresie od 1,25 ng/kg/minutę do 15 - 20 ng/kg/minutę. Średnie dawkowanie fazy podtrzymującej leczenia wynosi 20,7 ng/kg/minutę wg Rejestru PHPOL [76].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 roku [77] w ramach analizowanego programu zdrowotnego utworzono 4 grupy limitowe:

- 1056.0, Bosentan, zawierającą jedną prezentację leku Tracleer® (56 tabletek á 125 mg);
- 1063.0, Iloprost, zawierającą jedną prezentację leku Ventavis® (30 ampułek);
- 1076.0, Sildenafilum, zawierającą jedną prezentację leku Revatio® (90 tabletek á 20 mg);
- 1083.0, Treprostynilum, zawierającą 3 prezentacje produktu leczniczego Remodulin® (1 mg/ml, 2,5 mg/ml i 5 mg/ml; fiołki á 20 ml).

Informacje kosztowe dotyczące wskazanych grup limitowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Koszty jednostkowe substancji czynnych aktualnie stosowanych w programie zdrowotnym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)” [77].*

Nazwa leku	Grupa limitowa	Cena urzędowa zbytu []	Limit finansowania []
Tracleer® (56 tabletek á 125 mg)	1056.0, Bosentan	9 828,00	10 515,96
Ventavis® (30 ampułek)	1063.0, Iloprost	1 807,13	1 933,63
Revatio® (90 tabletek á 20 mg)	1076.0, Sildenafilum	2 340,67	2 504,52
Remodulin®, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1083.0, treprostynilum	12 690,00	13 578,30
Remodulin®, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml		31 726,08	33 946,91

8. Aspekty kosztowe finansowania ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych

Remodulin [®] , roztwór do infuzji, 5 mg/ml		63 453,24	67 894,97
--	--	-----------	-----------

* przedstawione informacje są zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.

W związku z powyższym w ramach analizy założono, że analogicznie ww. grup limitowych, w przypadku refundacji leków Volibris[®] utworzona będzie osobna grupa limitowa dla ambrisentanu.

W ramach nowej grupy limitowej uwzględnione będą dwie prezentacje leków ambrisentanu: Volibris[®] 5MG i Volibris[®] 10 MG.

O zasadności utworzenia osobnej grupy limitowej dla leków Volibris[®] świadczy fakt, iż zastosowanie każdej z analizowanych substancji czynnych może być skuteczne u pacjentów u których wcześniej odnotowano brak skuteczności na dany lek z analizowanego grona, co oznacza, że indywidualna odpowiedź na leczenie może zależeć od rodzaju zastosowanej substancji czynnej (np. pacjent nieodpowiadający na leczenie syldenafitem może uzyskać odpowiedź na leczenie bozentanem lub iloprostem; pacjent nieodpowiadający na leczenie bozentanem może uzyskać odpowiedź na leczenie ambrisentanem, itd.).

Proponowana przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Commercial Sp. z o.o., cena zbytu netto produktu leczniczego Volibris[®] (30 tabletek zawierających 5 lub 10 mg ambrisentanu) będzie wynosić [REDACTED]

Określenie cen i limitów preparatów Volibris[®] przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

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

W przypadku ambrisentanu (Volibris®, tabletki powlekane) standardowa dawka preparatu wynosi 5 mg raz na dobę. Dawka 10 mg może wykazywać większą skuteczność u pacjentów z chorobą w klasie III NYHA, lecz jest ona związana z podwyższonym ryzykiem zatrzymania płynów w organizmie i obrzęków. Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym spowodowanym chorobą tkanki łącznej mogą także wymagać przyjmowania dawki 10 mg dla uzyskania najlepszych korzyści ze stosowania preparatu. Dawkę należy zwiększać jedynie wówczas, gdy dawka 5 mg jest dobrze tolerowana.

Płatnik publiczny, decydując się na objęcie finansowaniem ze środków publicznych stosowania preparatu ambrisentanu w analizowanym wskazaniu, będzie ponosił koszt jednej tabletki (5 lub 10 mg ambrisentanu) wynoszący [REDACTED]

[REDACTED]

Różnice w poziomie kosztów związanych z wyborem określonej opcji terapeutycznej w zasadniczy sposób wpływają na skłonność płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) do finansowania danej technologii medycznej.

W przypadku leków dostępnych w ramach programu zdrowotnego, czyli sydenafilu, bozentanu, iloprostu oraz treprostynilu stosowanych w monoterapii, a także leczenia skojarzonego sydenafilem wraz z iloprostem, koszt terapii za ich pomocą z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia różni się w zależności od:

- kosztu stosowania poszczególnych substancji czynnych określonych z uwzględnieniem maksymalnych cen i limitów finansowania ustalonych przez Ministra Zdrowia [77],[78],
- sposobu przyjmowania leku,
- ustalonego schematu dawkowania i ograniczeń związanych z długością terapii,
- wartości ryczałtu za diagnostykę uzależnioną od rodzaju leku,
- częstości i rodzaju rozliczanych świadczeń pobytowych w szpitalu związanych z odbiorem, przyjmowaniem leku, koniecznością wykonania badań kontrolnych.

Koszt substancji czynnej w określonej jednostce czasu np. miesiąca czy roku wynika z zastosowania opisanego w charakterystyce programu schematu podawania leku oraz wyceny substancji dokonanej przez Narodowy Fundusz Zdrowia zgodnie z wysokością limitów finansowania ustalonych Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych czy zgodnie z fakturą zakupu leku przez świadczeniodawcę.

Poniżej przedstawiono kalkulacje kosztów dziennego stosowania porównywanych interwencji. W obliczeniach uwzględniono zasady kalkulacji określone w Zarządzeniu Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz wysokości cen i limitów za leku refundowane określonych w Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. [77] (ceny i limity zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.).

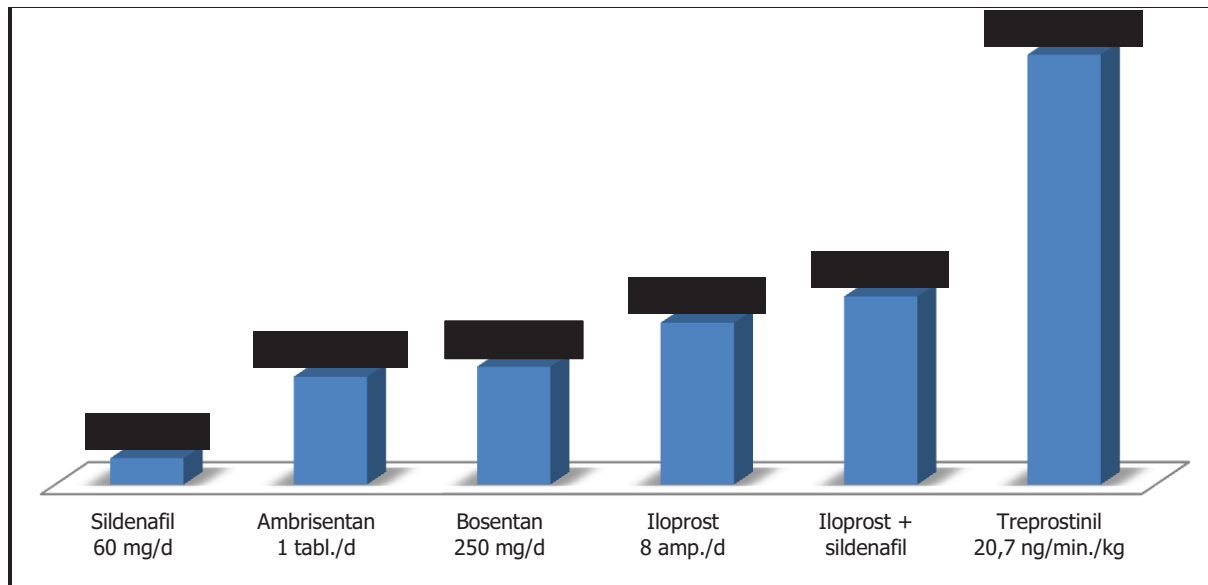
Oszacowanie kosztów poszczególnych preparatów uwzględnia dawkowanie w fazie podtrzymującej, tj. 250 mg/d bozentanu oraz 20,7 ng/kg/minutę. W przypadku preparatu w postaci wziewnej refundacji podlega cała zużyta ampułka 10 µg, niezależnie od wielkości dawki podanej w czasie 1 inhalacji (2,5 µg czy 5 µg) [76].

Zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) [REDACTED] u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Analiza problemu decyzyjnego.

W obliczeniach kosztu treprostynilu założono, że pacjent ma masę ciała równą 67,7 kg (średnia masa ciała pacjenta [REDACTED])

Uwzględnione w obliczeniach koszty jednostkowe leków przedstawiono w tabeli 13.

[REDACTED]



[REDACTED]

Wstępna analiza kosztów substancji czynnych uwzględnionych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)” wykazała, że [REDACTED] związane są ze stosowaniem sildenafilu – około [REDACTED] dziennie. [REDACTED] koszty – około [REDACTED] dziennie generuje treprostynil.

[REDACTED]

Kosztami, które z dużym prawdopodobieństwem nie będą różniące dla przedstawionych opcji terapeutycznych, są pozostałe kategorie kosztowe.

Obok kosztów leków istotne z punktu widzenia płatnika finansującego leczenie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego są koszty związane ze świadczeniami pobytowymi i wizytami ambulatoryjnymi w jednostkach realizujących świadczenia.

Koszt świadczeń pobytowych w jednostce realizującej program zależy od postaci leków i schematów ich stosowania, ale także od konieczności wykonania diagnostyki związanej z monitorowaniem stanu pacjenta w programie terapeutycznym.

Badając kształtowanie się kosztu terapii ambrisentanu w terapeutycznym programie zdrowotnym należy założyć, że lek ten będzie generował nakłady dające się zakwalifikować do takich samych kategorii kosztowych – nakłady na diagnostykę i świadczenia pobytowe - jak pozostałe substancje obecne w programie.

Ze względu na fakt, iż wszystkie leki uwzględnione w analizie (także ambrisentan) stosowane są doustnie, w postaci inhalacji lub infuzji podskórnych (odbywające się w warunkach ambulatoryjnych) nie istnieją przesłanki do konieczności stacjonarnej realizacji programu. Pacjenci odbierają leki do stosowania w domu, również ze względu na przewlekły charakter choroby, jak i metody leczenia.

Liczba, częstość i rodzaj wizyt czy pobytu pacjentów w szpitalu zależy zatem jedynie od konieczności wykonania diagnostyki związanej z monitorowaniem stanu pacjenta w programie terapeutycznym, czy odbioru kolejnej dawki leku. Zamieszczony w opisie programu harmonogram badań przewiduje obowiązek wykonania 3-6 razy w roku zestawu badań nieinwazyjnych i co 12 i 24 miesiące m.in. badania hemodynamicznego, które należy do badań inwazyjnych. Można zatem przyjąć, że przeciętny pacjent pojawi się w jednostce opieki medycznej około 5 razy na badaniach w trybie ambulatoryjnym i zostanie poddany dwóm około czterodniowym hospitalizacjom ze względu na diagnostykę inwazyjną.

Koszty te nie uwzględniają hospitalizacji koniecznych do terapii wyjątkowych stanów pacjenta, zaostrzeń przebiegu choroby itp.

Zakładając, że wprowadzony do terapeutycznego programu zdrowotnego ambrisentan podlega przewidzianemu w programie jednolitemu harmonogramowi badań koniecznych do wykonania niezależnie od zastosowanego w programie preparatu, w niniejszej analizie koszty diagnostyki i świadczeń pobytowych nie stanowią kosztów różniących porównywane opcje terapeutyczne.

Wspólne dla wszystkich preparatów koszty świadczeń związanych z realizacją analizowanego programu lekowego przedstawia poniższa tabela.

Zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) [REDACTED] u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Analiza problemu decyzyjnego.

	Średnia liczba osobodni/wizyt na rok	Koszt jednostkowy	Koszt / osoborok
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)	█	9 pkt. · 52 PLN = 468 PLN	█
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	█	2 pkt. · 52 PLN = 104 PLN	█
Diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego dorośli (5.08.08.0000079)	█	108 pkt. · 52 PLN = 5 616 PLN	█
Suma			█

Wykazano, że niezależnie od stosowanego schematu leczenia roczny koszt świadczeń pobytowych i świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją analizowanego programu zdrowotnego u jednego pacjenta wynosi w przybliżeniu 10 tys. █ z perspektywy płatnika publicznego.

Biorąc pod uwagę porównanie kosztów leczenia za pomocą ambrisentanu z nakładami finansowymi generowanymi przez alternatywne preparaty, preparat Volibris pozycjonuje się bardzo korzystnie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie stosowania preparatu Volibris® ze środków publicznych w leczeniu I rzutu pacjentów z analizowanej populacji mogłoby się wiązać z wysokimi kosztami z perspektywy płatnika publicznego.

Mając na uwadze ograniczone możliwości płatnicze systemu opieki zdrowotnej w Polsce, [REDACTED] w ramach analizy zakłada się, że stosowanie preparatu Volibris® będzie finansowane ze środków publicznych [REDACTED]

9. Podsumowanie

- I. Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej (leczenie II rzutu).
- II. Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparator, outcome*) przedstawia się następująco:
- (P) populację docelową, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej interwencji, będą stanowili chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO,
 - (I) ocenianą interwencją wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu ██████████ (zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego);
 - (C) komparatorami – refundowanymi technologiami opcjonalnymi dla ocenianej technologii wnioskowanej będą: bozentan, iloprost, treprostynil oraz sylденаfil w skojarzeniu z iloprostem (leki aktualnie stosowane i finansowane ze środków publicznych ██████████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w ramach programu lekowego NFZ),
 - (O) do efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: skuteczność kliniczna mierzona: poprawą wydolności wysiłkowej, ocenianą na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD), zmianą klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA/WHO, zmniejszeniem uczucia duszności na podstawie zmian w skali Borga, ryzykiem wystąpienia pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego, ryzykiem zgonu w okresie leczenia, a także profil bezpieczeństwa ocenianych technologii medycznych mierzony: ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (w tym hepatotoksyczności), a także ryzykiem wycofania z dalszego udziału w badaniu lub wystąpienia zgonu z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych.
- III. Zastosowanie ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych w II i III klasie czynnościowej NYHA według WHO jest rekomendowane w obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z zakresu diagnostyki i leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (klasa zaleceń – I, poziom wiarygodności – A) [1]. Stosowanie ambrisentanu w leczeniu chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej rekomendują również grupy ekspertów Amerykańskich Towarzystw Kardiologicznych (siła zaleceń – A) [29].

- IV. **Rada Konsultacyjna przy AOTM** w Stanowisku nr 55/17/2010, a następnie **Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych** w Rekomendacji nr 29/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 roku uznają za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (aktualnie określanego jako „program zdrowotny lub lekowy”) Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego [34], [37].

Wprowadzenie ambrisentanu (Volibris®) do programu lekowego NFZ pozwoli na rozszerzenie listy potencjalnych możliwości terapeutycznych w [REDACTED] leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego oraz będzie stanowiło alternatywną opcję leczenia dla chorych, u których wcześniejsze leczenie spowodowało wystąpienie hepatotoksyczności.

- V. **Światowe Agencje Oceny Technologii Medycznych** (stan na: 19.06.2012 r.) takie jak: **PBAC** [23], **AWMSG** [27], [60], **SMC** [26], **CADTH** [25] oraz **HAS** [24], [40] **wydały pozytywne decyzje dotyczące finansowania ze środków publicznych ambrisentanu (Volibris®) w analizowanym wskazaniu.** W przypadku pozostałych analizowanych światowych Agencji HTA (IQWiG, SBU, NICE) na ich stronach internetowych nie odnaleziono żadnych opinii (pozytywnych lub negatywnych) odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Volibris® w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (brytyjskie NICE odrzuciło w 2007 roku wniosek o ocenę zasadności finansowania ambrisentanu w analizowanym wskazaniu [41]).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając powyższe na uwadze w założono, że stosowanie preparatu Volibris® będzie finansowane ze środków publicznych [REDACTED] leczenia pacjentów z analizowanej populacji.

10. Bibliografia

- [1] Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, August 27, 2009.
- [3] Damps-Konstańska I, Konstański Z, Jassem E. Leczenie nadciśnienia płucnego. *Wiad Lek* 2007; 60(11–12): 545–549.
- [4] Czajkowski M, Gniot J, Dąbrowski W et al. Pierwotne nadciśnienie płucne w praktyce klinicznej. *Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 3, 527-534.
- [5] Halawa B. Nadciśnienie tętnicze płucne. *Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 6, 1253–1261.
- [6] Cisowska M, Lewczuk J. Aktualne spojrzenie na patofizjologię tętniczego nadciśnienia płucnego. *Pol. Merk. Lek.* 2007, XXII, 130, 286.
- [7] Barst RJ. A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan. *Vasc Health and Risk Management* 2007;3(1) 11-22.
- [8] Enright PL. The Six-Minute Walk Test. *Respiratory Care* 2003;48(8):783-785.
- [9] Lewczuk J, Cisowska M. Aktualne spojrzenie na farmakoterapię idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2006, 8, 4: 267-271.
- [10] Kozielski J. Dusznosc w chorobach płuc. *Przew Lek* 2007; 1: 45-47.
- [11] Szyszka A. Sesja IV – Varia - sesja interdyscyplinarna. Nadciśnienie płucne. *Przew Lek* 2008; 1: 84-86.
- [12] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bozentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346 (12): 896-903.
- [13] Galie N, Olschewski H, Oudiz R et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010-3019.
- [14] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, czerwiec 2012.
- [15] Charakterystyka Produktu Leczniczego; Volibris® (ambrisentan).
- [16] Charakterystyka Produktu Leczniczego; Tracleer® (bozentan).
- [17] Charakterystyka Produktu Leczniczego; Revatio® (syldenafil)
- [18] Charakterystyka Produktu Leczniczego; Ventavis® (iloprost).
- [19] Charakterystyka Produktu Leczniczego; Remodulin® (treprostynil) [<http://www.remodulin.com/pdfs/remodulin-prescribinginformation.pdf>], czerwiec 2012.
- [20] McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bozentan or sitaksentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009 Jan;135(1):122-9.
- [21] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Uchwała 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), sildenafilu (Revatio®) i treprostynilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.
- [22] Assessment Report For Volibris. European Medicines Agency; Evaluation of Medicines for Human Use. Doc.Ref.:EMA/123999/2008.
- [23] Pharmaceutical Benefits Advisory Board; Public Summary Document, July 2009 PBAC Meeting.
- [24] Haute Autorité de Santé; Commission de Transparence. Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. 16 juillet 2008.
- [25] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. CEDAC final recommendation and reason for recommendation. November 19, 2008.
- [26] Scottish Medicines Consortium (No 511/08) 10 October 2008.

- [27] All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report: Ambrisentan (Volibris) for pulmonary arterial hypertension. April 2009.
- [28] Zembala M. Jakość i koszty w medycynie. Program terapeutyczny nadciśnienia płucnego. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2010; 7 (4): 466–468.
- [29] McLaughlin VV, Archer S, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53;1573-1619.
- [30] Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al.: Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Intern Med.* 2002 Apr 2;136(7):515-22.
- [31] Kamiński K. Nadciśnienie płucne – aktualne spojrzenie na przyczyny i diagnostykę. *Kardiol Op Fakt* 2010; 1: 87–97.
- [32] Sobkowicz B. Leczenie nadciśnienia płucnego – terażniejszość, przyszłość, sytuacja w Polsce. *Kardiol Op Fakt* 2011; 1: 86–92.
- [33] Opis programu zdrowotnego „Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego (TNP) (ICD-10 I 27, I 27.0)”. Załącznik nr B.31. w Załączniku nr 2 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 roku [77].
- [34] Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego na rok 2009 POLKARD. Rejestr tętniczego i zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.
- [35] Agencja Oceny Technologii Medycznych; Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 55/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.
- [36] Agencja Oceny Technologii Medycznych; Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 56/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sitaksentan (Thelin®)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.
- [37] Agencja Oceny Technologii Medycznych; Rekomendacja nr 29/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 30 sierpnia 2010r. w sprawie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®)” w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.
- [38] http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_dotyczące_rozpoznawania_i_leczenia_nadcisnienia_plucnego_2009-280, czerwiec 2012 (Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenia nadciśnienia płucnego. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS), przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT). *Kardiol. Pol.* 2009; 67 (11) supl. 7: 491-544).
- [39] <http://www.tetniczenadcisnienieplucne.pl/phocadownload/tnpporadnik.pdf>, czerwiec 2012.
- [40] Haute Autorité de Santé; Commission de Transparence. Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. 5 janvier 2011.
- [41] <http://www.nice.org.uk/getinvolved/topicselection/outcomes/notreferred.jsp>, czerwiec, 2012.
- [42] Pharmaceutical Benefits Advisory Board; Public Summary Document, March 2008 PBAC Meeting.
- [43] Pharmaceutical Benefits Advisory Board; Public Summary Document, November 2005 PBAC Meeting.
- [44] NHS Scotland; Scottish Medicines Consortium (No 32/03) 7 March 2003.
- [45] NHS Scotland; Scottish Medicines Consortium (No 523/08) 10 October 2008.
- [46] NHS Scotland; Scottish Medicines Consortium (No 219/05) 4 November 2005.
- [47] All Wales Medicines Strategy Group. Bozentan (Tracleer®) treatment of class II pulmonary arterial hypertension (licence extension) July 2011.
- [48] All Wales Medicines Strategy Group. Use of iloprost trometamol (Ventavis®) within NHS Wales.

- [49] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m101&ms=&ml=pl&mi=126&mx=0&mt=&my=152&ma=011118>, czerwiec 2012.
- [50] Zalecenia Rady Unii Europejskiej z dnia 8 czerwca 2009 roku w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (2009/C 151/02).
- [51] <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=128&searched=ambrisentan&highlight=ajaxSearch highlight+ajaxSearch highlight1>, czerwiec 2012.
- [52] European Medicines Agency 2007. Orphan drugs and rare diseases at a glance.
- [53] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [54] www.orpha.net, czerwiec 2012.
- [55] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby rzadkie, http://www.czd.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=565:wydarzenia&catid=94:wydarzenia&Itemid=184, czerwiec 2012.
- [56] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych (Dz. Rz. WE L Nr 18 z 22 stycznia 2000 r. str. 1; Dz. Urz. EU Polskie Wydanie specjalne, Rozdz. 15, t 5, str.21).
- [57] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), www.health.gov.au, czerwiec 2012.
- [58] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), www.cadth.ca, czerwiec 2012.
- [59] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), <http://www.wales.nhs.uk>, czerwiec 2012.
- [60] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/AWMSG%20Recommendations%20updated%20Jan%202012.pdf>, czerwiec 2012.
- [61] Scottish Medicines Consortium (SMC), <http://www.scottishmedicines.org.uk>, czerwiec 2012.
- [62] Haute Autorité de Santé (HAS), www.has-sante.fr, czerwiec 2012.
- [63] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), www.nice.org.uk, czerwiec 2012.
- [64] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), http://www.cadth.ca/media/pdf/108_No21_tracleer_edrug_e.pdf, czerwiec 2012.
- [65] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), http://www.cadth.ca/media/pdf/108_No31_treprostynil_edrug_e.pdf, czerwiec 2012.
- [66] Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), www.sbu.se/sv/, czerwiec 2012.
- [67] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), www.iqwig.de, czerwiec 2012.
- [68] Haute Autorité de Santé (bozentan); Commission de Transparence. Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. 5 janvier 2011.
- [69] Haute Autorité de Santé (bozentan); Commission de Transparence. Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. 10 février 2010.
- [70] Haute Autorité de Santé (bozentan); Commission de Transparence. Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. 21 janvier 2009.
- [71] Haute Autorité de Santé (iloprost); Commission de Transparence. Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. 5 janvier 2011.
- [72] Haute Autorité de Santé (treprostynil); Commission de Transparence. Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. 5 janvier 2011.
- [73] Załącznik 4 do zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [74] Załącznik 1m do zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).

- [75] Informacja o zawartych umowach przez Oddziały Wojewódzkie Narodowego Funduszu Zdrowia w 2012 roku, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>, czerwiec 2012.

- [77] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r.
- [78] 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.
- [79] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135.
- [80] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej (Dz.U. 2010 nr 238 poz. 1578)
- [81] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atcddd/index/, czerwiec 2012.
- [82] Załącznik 1k do zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [83] Załącznik 1l do zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [84] Stowarzyszenie Przedstawicieli Producentów Leków Sierocych. Narodowe plany w dziedzinie chorób rzadkich w Unii Europejskiej, [http://www.lekisieroce.pl/attachments/Narodowe plany w Europie Raport.pdf](http://www.lekisieroce.pl/attachments/Narodowe%20plany%20w%20Europie%20Raport.pdf), czerwiec 2012.
- [85] Zimmermann A., Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. Farm. Pol. 2009, tom 65, nr 15, s.15-18.
- [86] Ofierska-Sujkowska G., Jagodzińska-Kalinowska K., Matusiewicz W. et al. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. Lek w Polsce. 2012; 03: 26-33.

11. Spis tabel i rysunków

Spis tabel

Tabela 1. Podział nadciśnienia płucnego [1], [31].....	11
Tabela 2. Klasyfikacja czynnościowa tętniczego nadciśnienia płucnego [1], [5].....	18
Tabela 3. Rokowanie w tętnicznym nadciśnieniu płucnym [1], [32].	24
Tabela 4. Klasy zaleceń oraz poziom wiarygodności danych [1].	32
Tabela 5. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w odniesieniu do początkowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego [1].	33
Tabela 6. Klasy zaleceń oraz poziom wiarygodności danych [29].	35
.....	
.....	38
Tabela 8. Kryteria włączenia do programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych [33], [73].....	39
Tabela 9. Podsumowanie wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych) dla ambrisentanu stosowanego w leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.	46
Tabela 10. Zestawienie danych z Charakterystyk Produktu Leczniczego dla preparatów zarejestrowanych do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [15], [16], [18], [19], [17].	48
Tabela 11. Zestawienie rekomendacji wydanych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie stosowania ambrisentanu (Volibris®) i wybranych refundowanych technologii opcjonalnych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - stan na: 19.06.2012.	54
Tabela 12. Schemat stosowania leków finansowanych w ramach analizowanego programu zdrowotnego.....	60
Tabela 13. Koszty jednostkowe substancji czynnych aktualnie stosowanych w programie zdrowotnym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)” [77].	61
Tabela 14. Estymacja cen i limitów leków Volibris®.	63
Tabela 15. Wspólne koszty realizacji programu zdrowotnego: świadczenia pobytowe i świadczenia diagnostyczne. Na podstawie wycen świadczeń medycznych zamieszczonych w [82], [83].	67

Spis rysunków

Rysunek 1. Dzienny koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych z perspektywy płatnika publicznego. Wariant uwzględniający limity finansowania poszczególnych leków.	65
---	----

12. Aneks - Charakterystyki Produktów Leczniczych

12.1. Analizowana interwencja wnioskowana

12.1.1. Volibris® (ambrisentan)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Volibris® firmy Glaxo Group Ltd [15].

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: **CO2KX02**

Mechanizm działania

Ambrisentan jest aktywnym po podaniu doustnym, należącym do klasy leków kwasu propionowego, silnym i wysoce selektywnym antagonistą receptora endoteliny A (ET-A). Endotelina odgrywa istotną rolę w patofizjologii tętniczego nadciśnienia płucnego.

Ambrisentan blokuje podtyp receptorów ET-A, występujący głównie na komórkach mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych i miocytach mięśnia sercowego. Zapobiega to zachodzącej przy udziale endoteliny aktywacji drugiego układu przekaźników, która prowadzi do skurczu naczyń i proliferacji komórek mięśni gładkich. Oczekuje się, że selektywność ambrisentanu wobec receptorów ET-A w porównaniu z receptorami ET-B umożliwi zachowanie zachodzącego z udziałem receptorów ET-B wytwarzania substancji powodujących rozkurcz naczyń – tlenku azotu i prostacykliny.

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane.

Wskazania do stosowania

- **w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym** (ang. *Pulmonary Arterial Hypertension*; PAH), **sklasyfikowanych według WHO do klasy czynnościowej II i III**, w celu poprawienia wydolności wysiłkowej,
- wykazano jego skuteczność w idiopatycznym PAH (ang. IPAH), jak również w PAH związanym z chorobami tkanki łącznej.

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Volibris® należy przyjmować doustnie w dawce 5 mg raz na dobę. Pewną zwiększoną skuteczność produktu leczniczego Volibris® stosowanego w dawce 10 mg stwierdzono u pacjentów w III klasie czynnościowej, jednakże zaobserwowano również zwiększenie obrzęków

obwodowych. U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej uzyskanie optymalnej skuteczności może wymagać stosowania produktu leczniczego Volibris® w dawce 10 mg. Należy upewnić się, że dawka 5 mg jest dobrze tolerowana u pacjenta przed rozważeniem zwiększenia dawki do 10 mg. Zaleca się połykanie tabletki w całości oraz przyjmowanie podczas posiłków lub niezależnie od posiłków. Z ograniczonej liczby danych wynika, że gwałtowne przerwanie przyjmowania produktu leczniczego Volibris® nie wiąże się z pogorszeniem przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego. Podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A, dawkę ambrisentanu należy ograniczyć do 5 mg raz na dobę i uważnie monitorować stan pacjenta.

Dzieci i młodzież: Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Volibris® u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Volibris® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) jest ograniczone. W tej podgrupie leczenie należy rozpoczynać ostrożnie i zwrócić szczególną uwagę podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Volibris® do 10 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Nie badano produktu leczniczego Volibris® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ główne szlaki metabolizmu ambrisentanu to glukuronidacja i utlenianie z następczym wydalaniem z żółcią, należy oczekiwać, że zaburzenie czynności wątroby zwiększy ekspozycję (C_{max} i AUC) na ambrisentan. Dlatego nie należy rozpoczynać leczenia lekiem Volibris® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby bądź z istotnym klinicznie zwiększeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych [ponad 3 krotnie przekraczającym górną granicę normy (>3x GGN)].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub na jakiegokolwiek substancje pomocnicze,
- ciąża,
- kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji,
- laktacja,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez),
- wyjściowe wartości aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej - AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej - AlAT) >3x górnej granicy normy.

Działania niepożądane

Zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) [REDAKTOWANE] u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Analiza problemu decyzyjnego.

Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Volibris® zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez [REDAKTOWANE] (w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ambrisentanu).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Glaxo Group Ltd, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/08/451/001, EU/1/08/451/002.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwiecień 2008 rok.

12.2. Komparatory (refundowane technologie opcjonalne)

12.2.1. Bozentan (Tracleer®)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Tracleer® firmy Actelion Registration Ltd [16].

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: **C02KX01**

Mechanizm działania

Bozentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny (ERA) z powinowactwem zarówno do receptorów typu A jak i B (ETA i ETB). Bozentan zmniejsza opór naczyniowy zarówno płucny, jak i ogólnoustrojowy, czego wynikiem jest zwiększenie pojemności minutowej serca, bez zwiększenia częstości akcji serca. Neurohormon endotelina-1 (ET-1) jest jednym z najsilniejszych znanych czynników naczyniokurczących i może także sprzyjać zwłóknieniu, rozrostowi komórek, przerostowi serca, przebudowie i wykazuje działanie prozapalne. Endotelina działa poprzez wiązanie z receptorami ETA i ETB, znajdującymi się w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń.

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane.

Wskazania do stosowania

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u pacjentów z III klasą czynnościową zaburzeń według klasyfikacji WHO:

- leczenie pierwotnego (idiopatycznego i dziedzicznego) tętniczego nadciśnienia płucnego,
- leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego powstałego w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych,
- leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przebiegającego z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” i zespołem Eisenmengera.

Wykazano również pewną poprawę u pacjentów z II klasa czynnościową tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO. Preparat Tracleer[®] jest również wskazany w ograniczaniu liczby nowych owrzodzeń na opuszkach palców u pacjentów z twardziną układową i obecnymi owrzodzeniami palców.

Dawkowanie i sposób podawania

Nadciśnienie płucne: u pacjentów dorosłych, leczenie preparatem Tracleer[®] należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę. Tabletki należy przyjmować doustnie rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletki powlekane należy połknąć, popijając wodą.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh,
- wartości początkowe aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej i (lub) aminotransferazy alaninowej, większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy,
- jednoczesne stosowanie cyklosporyny A,
- ciąża,
- kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji.

Działania niepożądane

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu Tracleer[®] (bozentan) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez ██████████ ██████████

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Actelion Registration Ltd, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/02/220/001, EU/1/02/220/002, EU/1/02/220/003.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 maj 2002 roku.

Data wydania przedłużenia pozwolenia: 15 maj 2007 roku.

12.2.2. Iloprost (Ventavis[®])

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Ventavis® firmy Bayer Schering Pharma AG [18].

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: **B01AC11**

Mechanizm działania

Iloprost, substancja czynna produktu Ventavis®, jest syntetycznym analogiem prostacykliny. W badaniach *in vitro* zaobserwowano następujące działania farmakologiczne: hamowanie agregacji płytek krwi, przylegania płytek krwi i reakcji uwalniania, rozszerzenie tętniczek i żyłek, wzrost gęstości naczyń włosowatych i zmniejszenie podwyższonej przepuszczalności naczyń wywołanej przez mediatory, takie jak serotonina lub histamina w krążeniu w najmniejszych naczyniach, stymulacja endogennego potencjalnego działania fibrynolitycznego.

Działania farmakologiczne po podaniu w inhalacji produktu Ventavis®: bezpośrednie rozszerzenie naczyń łożyska tętniczego płuc występuje z jednoczesną znaczną poprawą ciśnienia w tętnicach płucnych, zmniejszeniem płucnego oporu naczyniowego, zwiększeniem rzutu serca oraz poprawą saturacji mieszanej krwi żyłnej.

Postać farmaceutyczna

Roztwór do inhalacji z nebulizatora.

Wskazania do stosowania

W celu poprawy wydolności wysiłkowej i zmniejszenia objawów u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA.

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Ventavis® jest przeznaczony do inhalacji z nebulizatora. Zaleca się podawanie dawki 2,5 mikrograma lub 5,0 mikrogramów iloprostu (podawanego w inhalacji przez ustnik nebulizatora), rozpoczynając od podania mniejszej dawki 2,5 mikrograma w pierwszej inhalacji, a następnie w drugiej inhalacji podając 5,0 mikrogramów. W przypadku słabej tolerancji dawki 5,0 mikrogramów, dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma. Dawkę przeznaczoną na jedną inhalację, należy podawać 6 do 9 razy na dobę, zgodnie z indywidualnymi potrzebami i tolerancją pacjenta.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża i laktacja,
- stany, w których wpływ produktu Ventavis® na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np. aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy),

- ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa,
- zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- niewyrównana niewydolność serca niekontrolowana przez lekarza,
- ciężkie zaburzenia rytmu serca; zaburzenia naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy,
- nadciśnienie płucne spowodowane chorobą zarostową żył,
- wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego nie związane z nadciśnieniem płucnym.

Działania niepożądane

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu Ventavis® (iloprost) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej [REDACTED]

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Bayer Schering Pharma AG, Niemcy.

Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/03/255/007 [90 (3 x 30) x 2 ml],
EU/1/03/255/008 [300 (10 x 30) x 2 ml].

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 wrzesień 2003 roku.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 wrzesień 2008 roku.

12.2.3. Treprostynil (Remodulin®)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie dokumentu *Prescribing Information* dotyczącego produktu leczniczego Remodulin® firmy United Therapeutics Corp [19].

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: **B01AC21**

Mechanizm działania

Treprostynil jest trójcyklicznym analogiem epoprostenolu o działaniu rozszerzającym naczynia tętnicze płucne i systemowe oraz hamującym agregację płytek krwi. Stabilność chemiczna treprostynilu umożliwia podawanie go w temperaturze pokojowej w roztworze fizjologicznym. Lek podawany jest dożylnie lub podskórnym.

Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia płucnego w celu poprawienia tolerancji wysiłkowej o objawów chorobowych u pacjentów znajdujących się w III klasie czynnościowej.

Zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) [REDAKTOWANE] u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Analiza problemu decyzyjnego.

W Australii treprostynil został zarejestrowany jako lek sierocy do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III i IV klasie czynnościowej wg klasyfikacji NYHA, natomiast FDA dopuściła treprostynil do leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym zaliczonych do II, III i IV klasy czynnościowej według NYHA.

Postać farmaceutyczna

Roztwór do infuzji.

Dawkowanie i sposób podawania

Preparat podaje się w postaci ciągłej infuzji podskórnej za pomocą podskórnego cewnika z użyciem przenośnej pompy infuzyjnej. W przypadku wystąpienia miejscowych reakcji lub bólu w miejscu iniekcji stosuje się podawanie dożylnie.

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 ng/kg m.c./minutę. W przypadku gdy dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana powinna zostać zmniejszona do 0,625 ng/kg m.c./minutę

Dawkę należy zwiększać w przyrostach 1,25 ng/kg m.c./minutę na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie 2,5 ng/kg m.c. /minutę na tydzień.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na lek,
- nadciśnienie płucne związane z chorobą zarostową żył,
- zastoinowa niewydolność serca,
- ciężka niewydolność wątroby (stopień C w skali Child-Pugh),
- czynna choroba wrzodowa, krwawienie śródczaszkowe, zranienia lub inne rodzaje krwawień,
- wrodzone lub nabyte wady zastawek serca z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym.

Działania niepożądane

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu Remodulin® (treprostynil) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez [REDAKTOWANE]

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie preparatu Remodulin® do obrotu w całej Unii Europejskiej: 26 kwiecień 2007 roku (nie odnaleziono informacji dotyczących numeru pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a także daty przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu).

12.2.4. Syldenafil (Revatio®) [substancja stosowana w duoterapii razem z iloprostem]

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Revatio® firmy Pfizer Limited [17].

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: **G04BE03**

Mechanizm działania

Sildenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny fosfodiesterazy typu 5, enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten, występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Sildenafil zwiększa stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych, co powoduje ich rozkurcz. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym.

Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa II i III, lek stosuje się w celu poprawy zdolności wysiłkowej:

- leczenie pierwotnych postaci nadciśnienia płucnego,
- leczenie wtórnych postaci nadciśnienia płucnego związanych z chorobami tkanki łącznej.

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane.

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka preparatu Revatio® wynosi 20 mg trzy razy na dobę. Tabletki powinny być przyjmowane co 6-8 godzin wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek lub łagodną bądź umiarkowaną niewydolnością wątroby; w przypadku złej tolerancji leku należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę wyłącznie po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- jednoczesne stosowanie leków będących źródłem tlenu azotu (takimi jak azotan amylu) czy azotanów,
- jednoczesne stosowanie leków będących inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir),

Zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) [REDACTED] u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Analiza problemu decyzyjnego.

- utrata wzroku w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5.

Bezpieczeństwo stosowania syldenafilu nie było badane w następujących podgrupach pacjentów i z tego względu stosowanie syldenafilu u tych pacjentów jest przeciwwskazane: pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby, pacjenci po ostatnio przeżytym udarze mózgu, zawale mięśnia sercowego oraz ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg).

Działania niepożądane

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu Ravatio® (syldenafil) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez [REDACTED]

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Pfizer Limited, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/05/318/001.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 październik 2005 roku.

Data wydania przedłużenia pozwolenia: 28 październik 2010 roku.

[REDACTED]

www.centrumhta.com

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

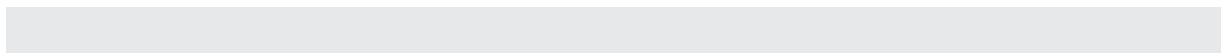
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie [REDAKTURA] w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

Analiza ekonomiczna

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

Kraków, czerwiec 2012 roku (z aktualizacją na przełomie lipca i sierpnia 2012 roku)



Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

Adres korespondencyjny do autora opracowania

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Spis treści

Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu	5
Kluczowe informacje z analizy	6
Streszczenie	7
1. Cel analizy ekonomicznej	13
2. Problem decyzyjny	14
2.1. Oceniana interwencja i sposób finansowania	15
2.2. Charakterystyka analizowanej populacji	16
2.3. Komparatory.....	17
2.4. Uwzględnione efekty zdrowotne	22
3. Metody przeprowadzenia analizy ekonomicznej	24
3.1. Strategia analityczna	24
3.2. Perspektywa ekonomiczna	24
3.3. Horyzont czasowy analizy	25
3.4. Technika analityczna	25
3.5. Modelowanie	27
3.6. Ocena wyników zdrowotnych	35
3.7. Ocena kosztów	43
3.8. Dyskontowanie	49
3.9. Metody analizy wrażliwości	50
3.10. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej.....	54
4. Wyniki analizy	56
4.1. Wyniki analizy podstawowej.....	56
4.2. Zestawienie kosztów-konsekwencji	64
4.3. Wyniki analizy wrażliwości.....	65
4.5. Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej.....	109
5. Ograniczenia niniejszej analizy.....	111
6. Walidacja wyników niniejszego opracowania	112
6.1. Walidacja wewnętrzna	112
6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych .	112
6.3. Walidacja zewnętrzna	119
7. Dyskusja	120
8. Wnioski końcowe.....	125
9. Bibliografia	127
10. Spis tabel	133
11. Spis rysunków i wykresów	134
12. Aneks.....	135
12.2. Technika analityczna - szczegóły	142

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów



Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CMA	ang. <i>Cost Minimization Analysis</i> ; Analiza minimalizacji kosztów
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
NYHA	ang. New York Heart Association
OTC	ang. <i>over-the-counter</i> ; Preparaty sprzedawane bez recepty
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
SE	ang. <i>standard error</i> ; Błąd standardowy średniej
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Kluczowe informacje z analizy

- ❖ Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu [redacted] dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (tzw. kolagenozy) tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA w warunkach polskich.

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Streszczenie

Cel i metody

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®; 5 lub 10 mg w jednostce; 30 jednostek w opakowaniu) w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO (NYHA), przy proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., cenie zbytu netto wynoszącej [REDACTED] za opakowanie, w odniesieniu do stosowania bozentanu, iloprostu, treprostynilu oraz syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem w ww. wskazaniu.

Mając na uwadze ograniczone możliwości płatnicze systemu opieki zdrowotnej w Polsce [REDACTED] w ramach niniejszej analizy założono, że ambrisentan będzie podawany [REDACTED] leczenia pacjentów z wnioskowanej populacji włączonych do programu zdrowotnego NFZ [54].

Założono, że stosowanie ambrisentanu w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej, tj. kolagenozy, tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej będzie finansowane ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego NFZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)”.

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) [42] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- zgodnie z wnioskiem refundacyjnym oraz przy uwzględnieniu zarejestrowanych wskazań do stosowania ocenianego produktu leczniczego [REDACTED] populację stanowią: dorośli pacjenci z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz (związanych z chorobami tkanki łącznej, kolagenozami – ang. CTD *connective tissue disease*) tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO (NYHA) (P),
- ocenianą interwencją jest stosowanie ambrisentanu w [REDACTED] leczenia ww. pacjentów (Volibris®, 5 lub 10 mg ambrisentanu w jedn.; 30 jedn. w opakowaniu; GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.) (I),
- komparatorem dla ocenianej technologii jest stosowanie: bozentanu, iloprostu, treprostynilu lub syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem (C),
- w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono efektów zdrowotnych (wariant 1. – analiza minimalizacji kosztów); w ramach analizy uwzględniono przeżycie ogólne, zmianę klasy czynnościowej wśród leczonych pacjentów oraz użyteczność analizowanych stanów zdrowia (wariant 2. analizy) (O).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia), skutkiem czego wyniki niniejszej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego odzwierciedlają również wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

W obliczeniach uwzględniono zasady kalkulacji kosztów programu lekowego definiowane w Zarządzeniu Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz przy uwzględnieniu cen i limitów finansowania leków stosowanych w programach zdrowotnych przedstawionych w Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. (przeprowadzona aktualizacja nie wykazała zmian w wysokości cen i limitów leków obowiązujących od 1 lipca 2012 roku [74]).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [redacted] a także z uwzględnieniem wyników porównania pośredniego efektywności klinicznej uwzględnionych interwencji przedstawionych w [27], [59].

Opierając się na wykazanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych [39] braku możliwości przeprowadzenia porównania efektywności klinicznej dostępnych opcji terapeutycznych w [redacted] leczenia oraz przedstawione w Stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 55/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 r. [27] informacje, iż porównanie pośrednie wyników badań klinicznych oceniających efektywność eksperymentalną stosowania wszystkich rozpatrywanych interwencji w odniesieniu placebo sugeruje brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania ambrisentanu w odniesieniu do aktualnie finansowanych komparatorów w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji (wariant 1. analizy) lub założono taką samą skuteczność kliniczną wszystkich porównywanych opcji terapeutycznych (wariant 2. analizy).

Przy założeniu braku istotnych różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania porównywanych interwencji zaistniały warunki do pominięcia efektów zdrowotnych ich stosowania. Tym samym uwzględnioną w wariantcie 1. analizy techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów, która zgodna jest z minimalnymi wymaganiami Miniasta Zdrowia (§5. Ust. 3. [28]).

W ramach wariantu 2. analizy [redacted] przeprowadzono analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-użyteczności [redacted]

Horyzont czasowy wariantu 1. analizy ekonomicznej został ustalony arbitralnie na poziomie jednego roku (365,25 dni z uwzględnieniem lat przestępnych). Horyzont czasowy wariantu 2. analizy ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z wnioskowanej populacji.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (wariant 1. analizy ekonomicznej)

[redacted]

Zastąpienie wszystkich dostępnych aktualnie w ramach programu zdrowotnego NFZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)” opcji terapeutycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji przez stosowanie finansowanego ze środków publicznych preparatu Volibris® [redacted]

[redacted]

[REDACTED]

W horyzoncie jednego roku cena zbytu netto leków Volibris®, o których mowa w §5. Ust. 4. Rozporządzenia Ministra Zdrowia [28], [REDACTED] przy porównaniu ambrisentanu z bozentanem [REDACTED] przy porównaniu ambrisentanu z iloprostem [REDACTED] przy porównaniu ambrisentanu z duoterapią: sildenafil + iloprost oraz [REDACTED] przy porównaniu ambrisentanu z treprostinilem.

[REDACTED]

W odniesieniu do pozostałych parametrów niepewnych testowanych w ramach analizy wrażliwości nie odnotowano zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej.

Maksymalny zakres niepewności ceny zbytu netto o których mowa w §5. Ust. 4. Rozporządzenia Ministra Zdrowia [28] wyniósł:

[REDACTED]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności (wariant 2. analizy ekonomicznej)

[REDACTED]

Zastąpienie wszystkich dostępnych aktualnie w ramach programu zdrowotnego NFZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” opcji terapeutycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji przez stosowanie finansowanego ze środków publicznych preparatu Volibris® [REDACTED]

[REDACTED]

Przy założeniu postulowanego przez Garin i wsp. [66] wpływu drobi podawania leków na jakość życia stosowanie ambrisentanu we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED] W horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji inkrementalna zmiana liczby lat życia skorygowanych o jakość pomiędzy stosowaniem ambrisentanu a stosowaniem wskazanego komparatora wyniosła:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając na uwadze ograniczenia wyników porównania pośredniego, brak istotności statystycznej wyników porównania pośredniego, brak potwierdzenia przyjętych założeń dotyczących różnicy w częstotliwości odbywania wizyt pacjentów z wnioskowanej populacji stosujących ambrisentan i pacjentów stosujących bozentan oraz niskie prawdopodobieństwo stosowania bozentanu w dawce 125 mg/d (por. rozdział 2.3.1.) w ramach analizy wrażliwości dla wyników wariantu 2. analizy ekonomicznej nie zaobserwowano przesłanek do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na uwagę zasługuje fakt, iż w przypadku skomplikowanych, ultraradkich schorzeń, do których niewątpliwie należy tętnicze nadciśnienie płucne często brakuje wiarygodnych danych klinicznych pozwalających na pełne określenie efektywności klinicznej analizowanego preparatu lub jego wpływu na jakość życia leczonych pacjentów czy ich *compliance* (ang.).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

[Redacted content]

1. Cel analizy ekonomicznej

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®; 5 lub 10 mg w jednostce; 30 jednostek w opakowaniu) w [REDACTED] dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (tzw. kolagenozy) tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO, przy założeniu finansowania jego stosowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego NFZ, przy proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., cenie zbytu netto wynoszącej [REDACTED] za opakowanie, w odniesieniu do stosowania bozentanu, iloprostu, treprostynilu oraz syldenafile w skojarzeniu z iloprostem w ww. wskazaniu.

2. Problem decyzyjny

Nadciśnienie płucne jest rzadkim schorzeniem, charakteryzującym się postępującym wzrostem ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP) i oporności naczyniowej bez jawnej przyczyny.

Idiopatyczne nadciśnienie płucne występuje u 1-2 osób na milion populacji na rok; w Polsce rozpoznaje się je u około 35-70 osób rocznie. Biorąc pod uwagę pozostałe jednostki chorobowe prowadzące do tętniczego nadciśnienia płucnego, zapadalność ogółem wynosi około 4-5 przypadków na milion populacji. Jednakże aktualne dane wskazują na rosnący trend zapadalności na nadciśnienie płucne na świecie [52], [53].

Informacje uzyskane z rejestru NIH wskazują, że nadciśnienie płucne jest śmiertelną chorobą o wyjątkowo niekorzystnym rokowaniu – większość pacjentów umiera w ciągu 2 do 3 lat od rozpoznania [48], [51], [52]. Najbardziej aktualne doniesienia sugerują istotnie wyższą przeżywalność pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddawanych odpowiednio dobranemu leczeniu – przeżywalność wśród takich pacjentów wzrasta do wartości od 88% do 90% w skali roku [45], [53].

Skutkiem powyższego istnieje pilna potrzeba terapii umożliwiającej poprawę rokowania ww. pacjentów.

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) [42] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, przy uwzględnieniu zarejestrowanych wskazań do stosowania ocenianego produktu leczniczego [REDACTED] populację stanowią: dorośli pacjenci z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz (związanych z chorobami układowymi tkanki łącznej – ang. CTD *connective tissue disease*) tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO (NYHA),
 - ocenianą interwencją jest stosowanie ambrisentanu (Volibris®, tabletki á 5 lub 10 mg ambrisentanu; 30 tabl. w opakowaniu; GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.) [REDACTED] z analizowanej populacji (I),
 - komparatorem dla ocenianej technologii jest stosowanie: bozentanu, iloprostu, treprostynilu lub syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem (C),
 - w ramach wariantu 1. niniejszej analizy nie uwzględniono efektów zdrowotnych (wariant 1. – analiza minimalizacji kosztów); w ramach analizy uwzględniono przeżycie, zmianę klasy czynnościowej i użyteczność rozpatrywanych stanów zdrowia (wariant 2. analizy – analiza kosztów-efektywności i analiza kosztów-użyteczności) (O).
-

2.1. Oceniana interwencja i sposób finansowania

Ocenianą technologią lekową jest stosowanie leków Volibris® (30 tabletek zawierających 5 mg lub 10 mg ambrisentanu) w leczeniu I ████████ dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA.

Dawkowanie ambrisentanu ustalono na poziomie takim, jak w referencyjnym badaniu [46]:

- 5 mg/d (jednostka preparatu Volibris® 5MG) lub,
- 10 mg/d (jednostka preparatu Volibris® 10MG).

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami preparat Volibris® powinien być wykorzystywany w terapii pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w II – III klasie czynnościowej wg WHO [3].

W chwili obecnej w Polsce jest realizowany program zdrowotny „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)” (03.0000.331.02), w ramach którego dorośli pacjenci z nadciśnieniem płucnym w III lub IV klasie czynnościowej wg NYHA mogą być poddawani następującym schematom terapeutycznym:

- stosowanie syldenafilu (lub bozentanu w przypadku pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z zespołem Eisenmengera) w pierwszym rzucie leczenia lub w przypadku jego niepowodzenia:
- stosowanie bozentanu, iloprostu, treprostynilu lub terapii skojarzonej: syldenafil + iloprost [30].

Mając na uwadze ograniczone możliwości płatnicze systemu opieki zdrowotnej w Polsce ████████ ████████ w ramach niniejszej analizy założono, że ambrisentan będzie podawany wyłącznie w terapii ████████ leczenia pacjentów włączonych do ww. programu zdrowotnego NFZ [54].

W związku z tym, że ambrisentan nie ma wskazania rejestracyjnego w IV klasie czynnościowej NYHA oraz mając na uwadze ustalone wewnętrznie zasady prowadzenia działalności, Wnioskodawca nie aplikuje o objęcie refundacją wskazań poza rejestracyjnych – pacjenci scharakteryzowani tą klasą czynnościową zostali pominięci w ramach niniejszej analizy – nie uwzględniono terapii ambrisentanem wśród pacjentów w IV klasie NYHA.

Podsumowując, w ramach analizy założono, że stosowanie ambrisentanu w leczeniu dorosłych pacjentów z **tętniczym nadciśnieniem płucnym (idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz) w klasie III NYHA** będzie finansowane ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego NFZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)”.

2.2. Charakterystyka analizowanej populacji

Populację w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO.

Charakterystykę analizowanej populacji ustalono w oparciu o [REDACTED] dostępne dane kliniczne odnoszące się do porównania efektywności klinicznej stosowania ambrisentanu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego [27], [39], a także w oparciu o charakterystykę programu zdrowotnego NFZ – "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego" (kod: 03.0000.331.02 [30]), w ramach którego finansowane jest podawanie preparatów Revatio®, Ventavis®, Remodulin® i Tracleer® pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Populację niniejszej analizy stanowią pacjenci, u których oceniana opcja terapeutyczna jest najbardziej potrzebna i w przypadku których rozszerzenie dostępu do ocenianej technologii medycznej w najwyższym stopniu poprawi wyniki leczenia zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi.

Analizowana populacja odpowiada zarejestrowanym wskazaniom do stosowania ocenianej technologii medycznej, jednakże ze względu na kształt programu zdrowotnego NFZ "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)" nie uwzględnia wszystkich pacjentów, u których stosowanie ambrisentanu jest wskazane [3].

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, przy uwzględnieniu zarejestrowanych wskazań do stosowania ocenianego produktu leczniczego [REDACTED] w ramach niniejszej analizy uwzględniono populację dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO.

W ramach opracowania pominięto pacjentów:

- z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie II NYHA, ponieważ ci pacjenci nie kwalifikują się do ww. programu,
 - ze względów finansowych - pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu kolagenozy tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej, u których leczenie [REDACTED] jest skuteczne,
 - ze względu na postulowany w charakterystyce produktu leczniczego Volibris® [3] brak dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej ambrisentanu – pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym o etiologii innej niż idiopatycznej i kolagenoz oraz pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w IV klasie czynnościowej.
-

2.3. Komparatory

Wyboru komparatorów dokonano na podstawie aktualnej praktyki lekarskiej wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Volibris® (kształt programu zdrowotnego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w czerwcu 2012 roku) [30], [39].

Komparatorami dla stosowania ambrisentanu w leczeniu ████████ pacjentów z wnioskowanej populacji (dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu tętnicznym nadciśnieniem płucnym) są następujące schematy leczenia ████████: stosowanie bozentanu, stosowanie iloprostu, stosowanie treprostynilu oraz stosowanie syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem [30].

Tym samym w ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące komparatory dla ocenianej interwencji:

- stosowanie bozentanu,
- stosowanie iloprostu,
- stosowanie treprostynilu oraz
- stosowanie syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem.

Wszystkie uwzględnione w ramach niniejszego opracowania schematy terapeutyczne dostępne są dla pacjenta z analizowanej populacji w ramach finansowanego ze środków publicznych programu zdrowotnego [30], [39].

Ze względu na fakt, iż stosowaniu bozentanu i treprostynilu towarzyszy eskalacja dawki w fazie wstępnej leczenia do momentu ustalenia dawki podtrzymującej [29], [30], [33], [34], [35] w ramach analizy podstawowej uwzględniono etap miareczkowania dawki wskazanych powyżej komparatorów. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ braku uwzględnienia etapu eskalacji dawki ww. leków na wnioskowanie z niniejszej analizy ekonomicznej.

2.3.1. Dawkowanie bozentanu

W ramach analizy uwzględniono, że każdy pacjent rozpoczynający leczenie bozentanem w okresie pierwszych 4 tygodni stosuje preparaty zawierające 62,5 mg substancji czynnej w jednostce. We wspomnianej pierwszej fazie leczenia bozentan podawany jest w dziennej dawce ustalonej na poziomie dwóch jednostek bozentanu zawierających 62,5 mg substancji czynnej.

Po upływie 4 tygodni leczenie bozentanem wchodzi w fazę podtrzymującą, podczas której preparat ten może być stosowany w dwóch dawkach: 125 mg lub 250 mg dwa razy dziennie [35].

Na uwagę zasługuje fakt, iż w ramach referencyjnego badania klinicznego [35] pacjentom z nadciśnieniem płucnym podawano bozentan w dwóch różnych dawkach podtrzymujących: 125 lub 250 mg dwa razy na dzień. Około 51,39% pacjentów stosowało bozentan w dawce podtrzymującej wynoszącej 125 mg x 2 /dzień; pozostałe 48,61% pacjentów przyjmowało bozentan w dawce podtrzymującej ustalonej na poziomie 250 mg x 2 /dzień (4 jednostki 125 mg na dzień) [35].

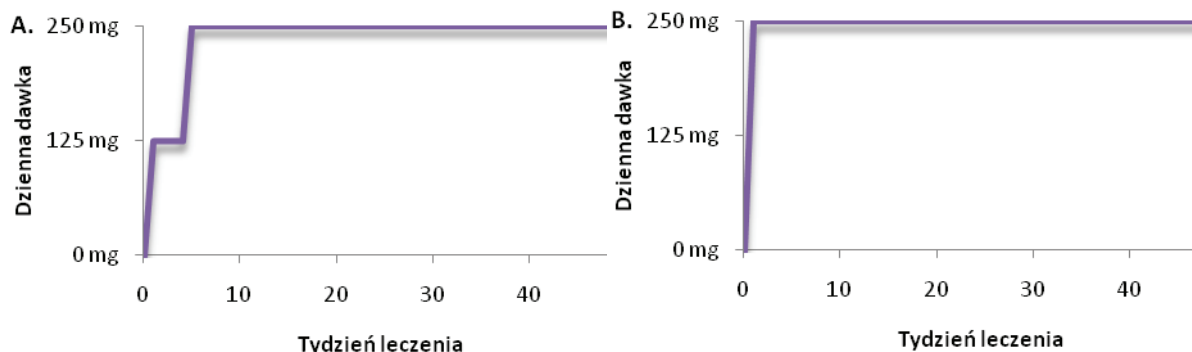
W analizie wpływu na budżet przygotowanej przez Zespół AOTM założenia oparto na badaniu ankietowym obejmującym sześć wysokospecjalistycznych ośrodków medycznych w Polsce - określono, że średnia dzienna dawka bozentanu wynosi 244,90 lub 250 mg w zależności od wariantu [43], [44].

W ramach programu zdrowotnego NFZ – "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)" (kod: 03.0000.331.02 [30]) nie występuje dawka 250 mg podawana dwa razy dziennie. Wskazana dawka fazy podtrzymującej leczenia to 250 mg/d (125 mg dwa razy dziennie).

Wyniki badania kwestionariuszowego świadczą, iż w chwili obecnej standardowym postępowaniem wśród pacjentów z analizowanej populacji jest stosowanie bozentanu w dawce 250mg/d (por. rozdział 12.1.).

W ramach niniejszej analizy założono, że dawkowanie bozentanu będzie odzwierciedlało warunki polskie – średnia dawka fazy podtrzymującej wynosić będzie 250 mg/d.

Charakter dawkowania bozentanu przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 1. Dawkowanie bozentanu wśród pacjentów rozpoczynających terapię w ramach Programu (A) i wśród pacjentów kontynuujących leczenie w ramach programu zdrowotnego NFZ (B).

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany dawki podtrzymującej bozentanu z maksymalnego zakresu przedstawionego powyżej od 125 mg/d do 500 mg/d. Zakres niepewności ustalono na podstawie wyników przeglądu dostępnych informacji naukowych - referencji [35], [43], [44].

2.3.2. Dawkowanie iloprostu

W ramach przeprowadzonej przez Zespół Agencji Oceny Technologii Medycznych analizy pod tytułem: „Zastosowanie bozentanu, epoprostenolu, iloprostu, syldenafilu i treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce” wykorzystano wartości zbliżone do tych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy ekonomicznej.

We wspomnianym raporcie opartym na badaniu ankietowym przeprowadzonym w grupie sześciu wysokospecjalistycznych ośrodków medycznych w Polsce określono, że średnia dzienna dawka iloprostu to 6,15 lub 7 ampułek [43], [44].

Wg opisu programu zdrowotnego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” pacjentom z nadciśnieniem płucnym iloprost jest podawany od 6 do 9 razy na dobę w dawkach 2,5 µg lub 5 µg substancji czynnej w jednostce w zależności od tolerancji pacjenta na iloprost [30].

W ramach badania klinicznego AIR-1 [47] pacjenci średnio przyjmowali 7,5 jednostek iloprostu dziennie.

Dawkowanie w warunkach klinicznych odzwierciedla dawkowanie w ramach programu zdrowotnego (średnio 8 ampułek na dzień; por. rozdział 12.1.).

Opierając się na informacjach uzyskanych [REDACTED] na Charakterystyce preparatu Ventavis® [32] ustalono, że pacjent w trakcie jednej aplikacji iloprostu zużywa 1 ampułkę preparatu Ventavis®.

Na koszt z perspektywy płatnika nie wpływa wysokość dawkowania iloprostu oraz rodzaj wykorzystywanej ampułki Ventavis® [32].

Opierając się na wynikach badania kwestionariuszowego w ramach analizy założono, że liczba inhalacji przypadających na dzień będzie wynosiła 8.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

Uwzględnione w opracowaniu dawkowanie iloprostu stosowanego w monoterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Dawkowanie iloprostu.

Dawka analizy podstawowej	Zakres niepewności
8 amp./d	Od 6 do 9 amp./d

2.3.3. Dawkowanie treprostynilu

Preparat Remodulin® podaje się w postaci ciągłej infuzji podskórnej w dawkach rozpoczynających się od 1,25 ng/kg/minutę [29], [34].

Podczas pierwszych czterech tygodni podawania tygodniowe zwiększenie dawki treprostynilu nie powinno przekroczyć 1,25 ng/kg/minutę. W kolejnych tygodniach dawka preparatu może być zwiększana co tygodniowo o wartość 2,50 ng/kg/minutę [29], [34].

Według opisu programu zdrowotnego istotne efekty klinicznie osiągnane są przy dawce treprostynilu mieszczącej się zakresie 15 - 20 ng/kg/minutę [30].

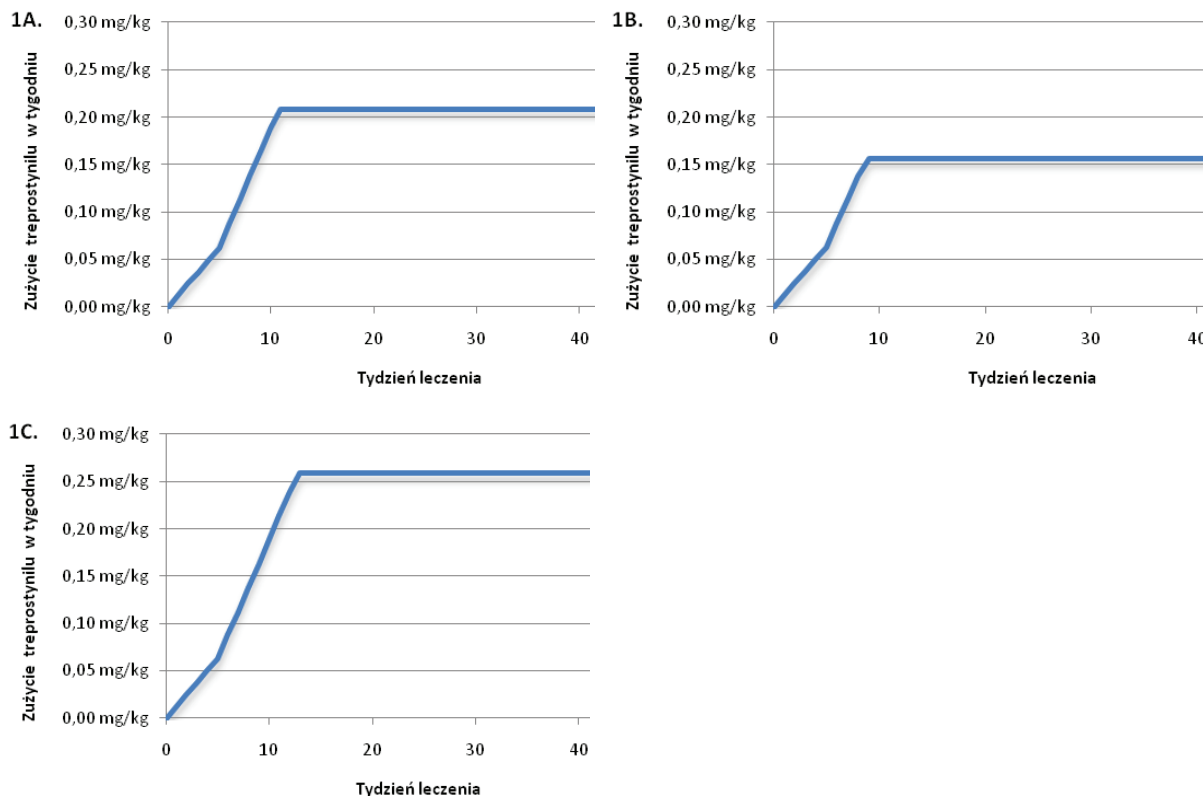


W ramach niniejszej analizy uwzględniono dawkowanie przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2. Dawkowanie treprostynilu.

Dawka u pacjenta rozpoczynającego leczenie	Dawka podtrzymująca
1,25 ng/kg/minutę	20,7 ng/kg/minutę (95% CI: 15,6 – 25,8)

Tygodniowe zużycie treprostynilu w przeliczeniu na kg masy ciała pacjenta z analizowanej populacji zostało przedstawione na wykresie poniżej.



Wykres 2. Tygodniowe zużycie treprostynilu: opierające się na średniej wartości dawki podtrzymującej (1A.), dolnej granicy 95% przedziału ufności (1B.) lub górnej granicy 95% przedziału ufności (1C.).

Masę ciała pacjenta ustalono w oparciu o informacje uzyskane w styczniu 2010 roku [REDACTED]. Średnia masa ciała pacjenta z tętniczym nadciśnieniem płucnym wynosi 67,7 kg (95% CI: 65,8 – 69,6 kg).

2.3.4. Dawkowanie terapii skojarzonej: sildenafil + iloprost

Sildenafil zarówno w monoterapii [REDACTED], jak i w terapii skojarzonej I [REDACTED] podawany jest w dawce 20 mg trzy razy na dobę (60 mg/d) [30], [43], [44], [47]. Jednakże dostępne dowody naukowe sugerują zakres zmienności dawki od 20 do 80 mg/d [75]*.

Iloprost w skojarzeniu z sildenafiliem cechuje podobne dawkowanie, jak w przypadku monoterapii z tą różnicą, iż maksymalna liczba dziennie przeprowadzanych inhalacji jest zredukowana do 8 [30], [32].

* w fazie otwartej badania SUPER-2 gdzie testowano efektywność dawek sildenafilu z zakresu 20 – 80 mg/d, po 1, 2 i 3 roku wśród kontynuujących pacjentów dodatkowe leczenie otrzymywało odpowiednio: 3%, 10% i 18% pacjentów [75].

Opierając się na wynikach badania kwestionariuszowego założono, że średnie dawkowanie iloprostu w politerapii z syldenafilem będzie na takim samym poziomie, jak dawkowanie iloprostu podawanego w monoterapii (8 ampułek na dobę).

W ramach niniejszej analizy uwzględniono dawkowanie terapii skojarzonej przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Dawkowanie preparatów w terapii skojarzonej syldenafil + iloprost.

Substancja czynna	Dawka analizy podstawowej	Zakres niepewności
Syldenafil	60 mg/d	Od 20 do 80 mg/d
Iloprost	8 amp./d	Od 6 do 8 amp./d

2.4. Uwzględnione efekty zdrowotne

W ramach wariantu 1. niniejszej analizy [REDACTED]

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

[REDACTED] przedstawione w Stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 55/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 r. [27] informacje, iż porównanie pośrednie wyników badań klinicznych oceniających efektywność eksperymentalną stosowania wszystkich rozpatrywanych interwencji w odniesieniu placebo sugeruje brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania ambrisentanu w odniesieniu do aktualnie finansowanych komparatorów (por. rozdział 3.4.). Przedstawione w Stanowisku wnioski potwierdzono w ramach przeglądu systematycznego baz danych [39].

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [39] stosowanie ambrisentanu we wnioskowanym wskazaniu przede wszystkim wpływa na następujące klinicznie istotne punkty końcowe: poprawę wydolności wysiłkowej oraz zmianę klasy czynnościowej wg WHO.

[REDACTED]

W opracowaniu, mając na uwadze argumentację przedstawioną na wstępie założono, że wszystkie interwencje cechuje taki sam wpływ na badany punkt końcowy jak raportowano w [77]. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia różnic pomiędzy poszczególnymi interwencjami określonymi w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego przy wspólnym komparatorze – placebo [39] (por. rozdział 3.6.).

[REDACTED]

3. Metody przeprowadzenia analizy ekonomicznej

3.1. Strategia analityczna

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych. Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*; EBM) [8].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [39].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne.

Przy wyborze metod biostatystycznych i epidemiologicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu uwzględniono referencyjne publikacje naukowe oraz opracowania książkowe [9], [10], [11], [12], [14], [15], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23].

W obliczeniach uwzględniono zasady refundacji leków obowiązujące zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.) [1].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia zgodna jest z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [42] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w [28].

3.2. Perspektywa ekonomiczna

Zgodnie z wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, podstawową perspektywą ekonomiczną niniejszej analizy jest perspektywa płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny i pacjent) [42].

Ze względu na brak kosztów różniących porównywane schematy terapeutyczne z perspektywy pacjenta w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia).

[REDACTED]

3.3. Horyzont czasowy analizy

Skuteczność porównywanych opcji terapeutycznych manifestuje się w okresie ich podawania. Ze względu na brak uwzględnienia efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji (por. rozdział 3.4.) horyzont czasowy wariantu 1. analizy ekonomicznej został ustalony arbitralnie na poziomie **jednego roku** (365,25 dni z uwzględnieniem lat przestępnych).

W ramach analizy wrażliwości sprawdzono stabilność wnioskowania z niniejszej analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu horyzontu czasowego wynoszącego 180 dni.

Horyzont czasowy wariantu 2. analizy ekonomicznej ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji [REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono długość horyzontu czasowego wynoszącą: 1 rok, 2 lata medianę przeżycia ogólnego wśród pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie wg WHO (około 4 lat; por. Tabela 4.) oraz medianę przeżycia ogólnego wśród wszystkich pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym niezależnie od klasy czynnościowej (około 5 lat; por. Tabela 4.).

3.4. Technika analityczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przy założeniu braku istotnych różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania porównywanych interwencji zaistniały warunki do pominięcia efektów zdrowotnych ich stosowania. Tym samym uwzględnioną w niniejszym opracowaniu techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów, która zgodna jest z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (§5. Ust. 3. [28]).

[REDACTED]

3.4. Technika analityczna

3.5. Modelowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszącą [REDACTED]

Szczegóły dotyczące wyboru techniki analitycznej przedstawione zostały w rozdziale 12.2.1.

3.5. Modelowanie

[REDACTED]

Wykorzystana technika analityczna (analiza minimalizacji kosztów) nie wymaga ekstrapolacji warunków i/albo wyników badań klinicznych do warunków polskich.

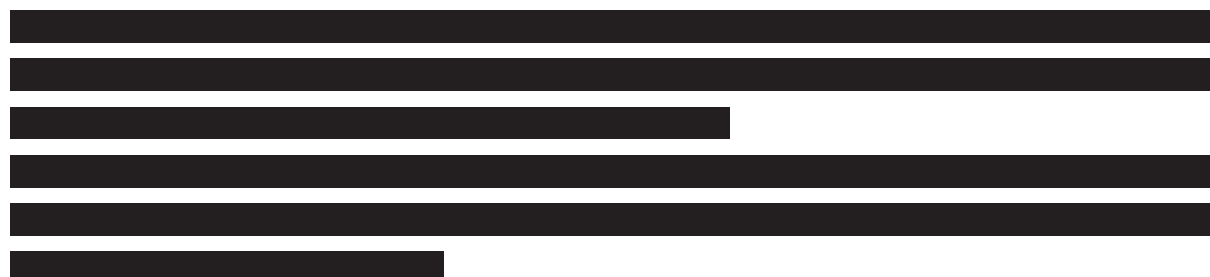
Przeprowadzono wyłącznie porównanie kosztów stosowania uwzględnionych w opracowaniu schematów leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III wg NYHA.

[REDACTED]

[REDACTED]



Rysunek 1. Schemat modelu decyzyjnego wykorzystanego w ramach wariantu 2. analizy ekonomicznej.



3.5. Modelowane

Pacjent z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym lub tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej, w III klasie czynnościowej po niepowodzeniu leczenia I rzutu	Ambrisentan	Stan "FC III" modelu Markowa
	Bozentan	Stan "FC III" modelu Markowa
	Iloprost	Stan "FC III" modelu Markowa
	Sildenafil z Iloprostem	Stan "FC III" modelu Markowa
	Treprostynil	Stan "FC III" modelu Markowa

Rysunek 2. Wykaz rozpatrywanych interwencji.

[REDACTED]

Pacjentów z każdej kohorty włączano do obserwacji poprzez stan „FC III” (stan III klasy czynnościowej wg WHO), w kolejnych cyklach pacjent mógł pozostać w stanie „FC III”, zmienić klasę czynnościową na II (stan „FC II”) lub IV (stan „FC IV”) lub umrzeć (stan absorpcyjny „ZGON”).

[REDACTED]

W opracowaniu założono, że śmiertelność pacjentów z wnioskowanej populacji zależy od klasy czynnościowej. Na podstawie wyników analizy danych [REDACTED] określono średnią roczną śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji (wyniosła ona 12% wśród wszystkich pacjentów obserwowanych [REDACTED] w okresie do listopada 2009 roku oraz 13% wśród przypadków zdiagnozowanych w okresie od stycznia 2008 do listopada 2009 roku [53]).

Wpływ klasy czynnościowej na przeżycie ogólne pacjentów z analizowanej populacji określono z wykorzystaniem wyników badania [73]. Estymacje rocznych prawdopodobieństw wystąpienia zgonu przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]			
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

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

Obliczenia wartości prawdopodobieństw poprawy lub pogorszenia klasy czynnościowej wśród pacjentów w 1. roku oraz w kolejnych latach stosowania ambrisentanu przedstawiono w tabelach poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Przedstawione obliczenia wartości prawdopodobieństw P_1 i P_2 dotyczą wyłącznie kohorty pacjentów stosujących ambrisentan w dawce 5 mg/d [77]. [REDACTED] u części pacjentów stosowany będzie ambrisentan w dawce 10 mg/d, [REDACTED] a także fakt, iż w ramach badania ARIES-1 pacjentów do wskazanej dawki przypisano nie ze względu na wyępienie u nich takiej potrzeby (brak odpowiedzi na dawkę 5 mg/d), ale zgodnie z protokołem, obserwowane w badaniu [77] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości prawdopodobieństw przejść między stanami P_1 i P_2 w grupach innych niż ambrisentan określono z wykorzystaniem przedstawionych powyżej estymacji oraz wartości ryzyka względnego

(RR) lub ilorazu szans (OR) określonego na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [39] (por. rozdział 3.6.1.).

Każdemu stanowi przypisano koszt z perspektywy płatnika publicznego (por. rozdział 3.7.) oraz użyteczność. Opierając się na sugestjach przedstawionych w badaniu [66] w obliczeniach uwzględniono wpływ klasy czynnościowej oraz sposobu podawania i drogi podawania leków na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.2.).

[REDACTED]

Mając na uwadze, iż progresja stanu zdrowia do IV klasy czynnościowej w większości sytuacji spowoduje zmianę stosowanego schematu leczenia (szczególnie w przypadku ambrisentanu który zgodnie z projektem programu lekowego nie może być stosowany wśród pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w tej klasie czynnościowej) w ramach niniejszej analizy uwzględniono zmianę schematu leczenia wśród pacjentów stanu „FC IV”.

Przy ocenie odsetka wykorzystania poszczególnych schematów leczenia pacjentów w stanie „FC IV” uwzględniono wyniki analizy stopnia wykorzystania poszczególnych schematów [REDACTED] wśród pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym dokonanej z uwzględnieniem [REDACTED]

Odsetek wykorzystania poszczególnych interwencji w stanie „FC IV” przedstawiono w tabeli poniżej.

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

*

Opierając się na zasadach funkcjonowania programu lekowego dla produktu leczniczego Volibris® (punkt 1.4. zakresu świadczenia „Leczenie [REDACTED] ambrisentanem”), w ramach analizy założono, że pacjenci u których w trakcie stosowania ambrisentanu lub komparatora wystąpiła poprawa klasy czynnościowej [REDACTED] będą nadal kontynuować aktualne leczenie – założono, że lekarz prowadzący terapię nie podejmie decyzji o powrocie do leczenia [REDACTED] w trakcie poprawy stanu zdrowia pacjenta w obawie przed dalszą progresją choroby.

3.6. Ocena wyników zdrowotnych

W ramach wariantu 1. niniejszego opracowania (analiza minimalizacji kosztów) nie uwzględniono efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (por. informacje przedstawione w rozdziałach: 2.4. i 3.4.).

Szczegóły dotyczące efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji przedstawiono w ramach przeprowadzonego przez [REDACTED] przeglądu systematycznego badań klinicznych [39].

W ramach wariantu 2. (analiza kosztów-użyteczności i analiza kosztów efektywności) uwzględniono przeżycie i jakość życia pacjentów z analizowanej populacji.

W ramach wspomnianego wariantu opierając się na dostępnych dowodach naukowych (por. rozdziały 2.4. i 3.6.1.) założono [REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

[REDACTED]

3.6.1. Wpływ porównywanych interwencji na zmianę klasy czynnościowej wg WHO

[REDACTED]

W odniesieniu do zmiany klasy czynnościowej zaistniały jedynie warunki do przeprowadzenia adiestrowanego porównania pośredniego skuteczności klinicznej stosowania ambrisentanu w odniesieniu do stosowania bozentanu lub iloprostu w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [39].

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

3.6. Ocena wyników zdrowotnych

Tabela 8. Wyniki porównania pośredniego skuteczności klinicznej ambrisantanu w odniesieniu do komparatorów [39].

Porównanie	Punkt końcowy	Wynik porównania	Źródło porównania	Główne ograniczenia związane z wykorzystaniem wyników w niniejszej analizie
Ambrisantan vs bozentan	Pogorszenie jakości życia	OR _{Peto} =2,92 (95% CI: 0,12; 69,33); p=0,5078	ARIES-1 vs Channock et al. [39]	<ul style="list-style-type: none"> • I rzut serca • pacjenci z TNP również w innych klasach niż III • różnice w metodologii badań klinicznych
Ambrisantan vs oprost	Pogorszenie jakości życia	RR=0,24 (95% CI: 0,05; 1,08); p=0,0633	ARIES-1 vs AIR [39]	<ul style="list-style-type: none"> • I rzut serca • pacjenci z TNP również w innych klasach niż III • różnice w metodologii badań klinicznych
Ambrisantan vs treprostyn	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w odniesieniu do zmiany aktywności wg WHO			
Ambrisantan vs sydenaf w skojarzeniu z oprostem	Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w odniesieniu do zmiany aktywności wg WHO			

3.6.2. Jakość życia pacjentów z analizowanej populacji

Mając na celu identyfikację źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z wnioskowanej populacji przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Collaboration*, EMBASE, PubMed, *Centre for Reviews and Dissemination*, *NIHR Health Technology Assessment programme*, portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, Niemcy, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat specyficznej dla klas czynnościowych jakości życia/użyteczności pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym; docelowo, jednak bez ograniczeń w kwerendach: empiryczne dane dotyczące jakości życia dorosłego pacjenta z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym osobno w II, III i w IV klasie czynnościowej wg WHO (NYHA) w trakcie leczenia [REDACTED] ambrisentanem i/albo jednym z refundowanych komparatorów
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej i/albo syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub syntezy ilościowej,
 - analizy ekonomiczne z konwersją wyników metod pośrednich
 - niestandardowe oceny jakości życia,
 - wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia.
-

Mając na uwadze, iż odnaleziono kompleksowy przegląd pierwotnych źródeł danych jakości życia pacjentów z analizowanej populacji z datą odcięcia ustaloną na koniec lutego 2007 roku (Chen et al. [70]), przedstawiony poniżej przegląd systematyczny informacji dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji stanowi aktualizację oraz ocenę kompletności przeglądu referencyjnego [70].

Wyniki przeglądu wraz ze stosowanymi kwerendami przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej (data ostatniego przeszukania: 3 sierpnia 2012 roku).

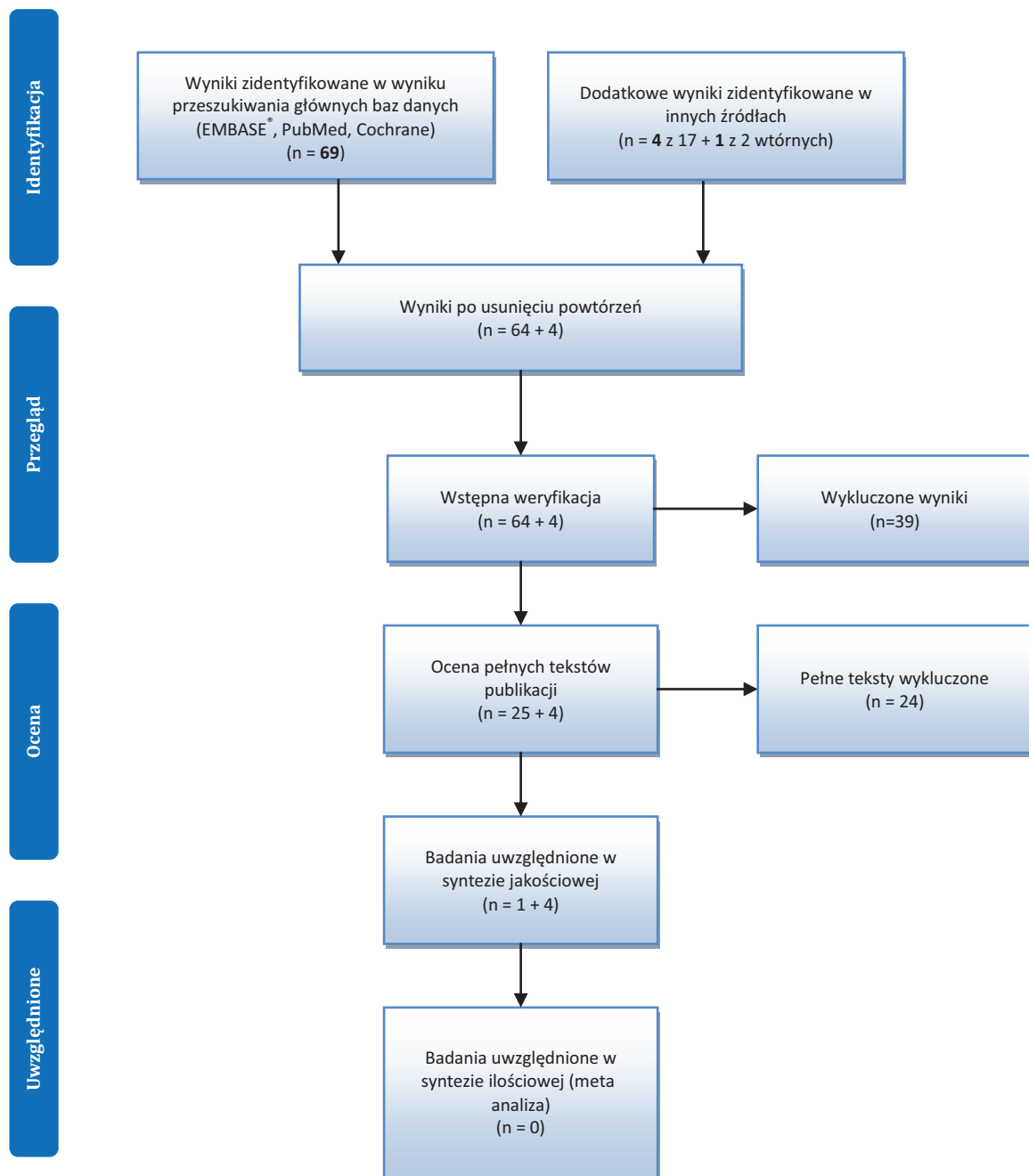
Tabela 9. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia pacjentów z analizowanej populacji.

	Kwerendy	Wynik		
		Embase	Cochrane*	PubMed
#1**	<u>Interwencja</u> ambrisentan OR volibris OR letairis OR (gilead brand of ambrisentan) OR (lu 208075) OR lu-208075 OR lu208075 OR (bsf 208075) OR bsf208075 OR bsf-208075	815	26 + 0 + 2 + 1	159
#2	<u>Rozpoznanie</u> (pulmonary arterial hypertension) OR (pulmonary artery hypertension) OR (hypertensive pulmonary vascular disease) OR (lung arterial hypertension) OR (lung artery hypertension) OR (pulmonary hypertensive disease) OR (pulmonary hypertensive diseases) OR (pulmonary hypertensive disorder) OR (pulmonary hypertensive disorders)	39 941	827 + 7 + 9 + 28	43 354
#3	<u>Punkty końcowe / typ badania</u> qaly OR (quality adjusted life) OR daly OR dalies OR (disability adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR qwb OR (health gain) OR hrqol OR hye OR hyes OR (health year equivalent*) OR ((state OR health) AND (utility OR utilities)) OR hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or eq 5d OR euroqol or euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))	4 264	27318 + 950 + 1318 + 6597	253 993
#4	((new york heart association functional) OR nyha OR who) AND class*	232 881	7528 + 131 + 115 + 847	120 669
#5***	#1 AND #3	0	2 + 0 + 0 + 1	13
#6 ^s	#2 AND #3	0	44 + 0 + 0 +	912

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

	Kwerendy	Wynik		
		Embase	Cochrane*	PubMed
			20	
#7	#6 AND #4	0	12 + 0 + 0 + 5	130
#8	#7 + ograniczenie: Opublikowane po 1 lutego 2007 – aktualizacja przeglądu Chen et al.	0	4 + 0 + 0 + 1	64
Wyniki przeglądu Chen et al. [70]:		17 badań, w tym 4 włączone (użyteczność skorelowana z klasą czynnościową NYHA): Keogh et al. 2007, Kirsch 2000, Olschewski et al. 2002, Highland et al., 2003 [70]		
Wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, przegląd referencji opublikowanych analiz kosztów-użyteczności – dodatkowe źródła informacji:		Nie odnaleziono dodatkowych informacji		
Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry, dla wyrażen: <i>pulmonary hypertension, PAH, pulmonary arterial hypertension</i> (bez ograniczeń czasu publikacji):		2 opracowania wtórne (opublikowane w 2003 i 2007 r. – włączono 1 opracowanie z 2007 r.)		
Podsumowanie:				
Suma wyszukanych źródeł		64 + 5 + 4 (włączone przed 03.2007) + 1		
Eliminacja powtórzeń między bazami:		63 + 1 + 4 (włączone przed 03.2007) + 0		
Weryfikacja w oparciu o streszczenia:		63 + 1 + 4 (włączone przed 03.2007) + 0		
Weryfikacja w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych:		24 + 1 [^] + 4 (włączone przed 03.2007) + 0		
Uwzględnione w ramach niniejszego opracowania		1 (badanie CAMPHOR 2008 [76]) + 4 (włączone przed 03.2007)		

* przedstawiono wyniki w kolejności: *Trials + Methods Studies + Technology Assessments + Economic Evaluations*; ** uwzględniono tylko przy ***; *** sprawdzono wpływ interwencji na jakość życia; § etap sprawdzający kompletność przeglądu Chen et al. [70]; [^] *Meeting Abstract*; [http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/reprint/183/1 MeetingAbstracts/A5887](http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/reprint/183/1/MeetingAbstracts/A5887)



Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (PRISMA).

Przeprowadzony przegląd potwierdził kompletność informacji zidentyfikowanych przez Chen et al. [70]. Dodatkowo zidentyfikowano tylko jedno pierwotne źródło informacji dotyczące jakości życia z analizowanej populacji - badanie CAMPHOR 2008 [76], ze względu na wielkość próby oraz metodologii stanowiące lepsze źródło informacji niż wszystkie odnalezione w ramach przeglądu [70].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

Wyniki badania CAMPHOR 2008 [76] uwzględniono w ramach analizy podstawowej, wpływ uwzględnienia wartości z pozostałych źródeł informacji odnalezionych przez Chen et al. [70] testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wykorzystane wartości jakości życia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wartości użyteczności wykorzystane w niniejszym opracowaniu.

Klasa czynnościowa	Źródło informacji	Średnia wartość	Dolna granica	Górna granica
II klasa czynnościowa wg WHO (NYHA)	Wariant 1. CAMPHOR 2008 [77]	0,710	0,693	0,727
	Wariant 2. Keogh et al. 2007, cytowane za [70]	0,670	0,461	0,848
	Wariant 3. Olschewski et al., 2002, cytowane za [70]	0,750	0,712	0,788
	Wariant 4. Highland et al., 2003, cytowane za [70]	0,780	0,750	0,810
	Wariant 5. Kirsch, 2000 (TTO, 2-letnie), cytowane za [70]	0,782	0,721	0,843
	Wariant 6. Kirsch, 2000 (TTO, 10-letnie), cytowane za [70]	0,765	0,720	0,810
	Wariant 7. średnia ze wszystkich wariantów + maksymalny zakres	0,743	0,461	0,848
III klasa czynnościowa wg WHO (NYHA)	Wariant 1. CAMPHOR 2008 [77]	0,460	0,443	0,477
	Wariant 2. Keogh et al. 2007, cytowane za [70]	0,600	0,398	0,786
	Wariant 3. Olschewski et al., 2002, cytowane za [70]	0,610	0,560	0,660
	Wariant 4. Highland et al., 2003, cytowane za [70]	0,310	0,270	0,350
	Wariant 5. Kirsch, 2000 (TTO, 2-letnie), cytowane za [70]	0,553	0,465	0,641

Klasa czynnościowa	Źródło informacji	Średnia wartość	Dolna granica	Górna granica
	Wariant 6. Kirsch, 2000 (TTO,10-letnie), cytowane za [70]	0,509	0,423	0,595
	Wariant 7. średnia ze wszystkich wariantów + maksymalny zakres	0,507	0,270	0,786
IV klasa czynnościowa wg WHO (NYHA)	<u>Wariant 1. CAMPHOR 2008 [77]</u>	0,300	0,288	0,312
	Wariant 2. Keogh et al. 2007, cytowane za [70]	0,520	0,344	0,694
	Wariant 3. Olschewski et al., 2002, cytowane za [70]	0,440	0,383	0,497
	Wariant 4. Highland et al., 2003, cytowane za [70]	0,050	0,000	0,100
	Wariant 5. Kirsch, 2000 (TTO, 2-letnie), cytowane za [70]	0,371	0,271	0,471
	Wariant 6. Kirsch, 2000 (TTO,10-letnie), cytowane za [70]	0,284	0,184	0,384
	Wariant 7. średnia ze wszystkich wariantów + maksymalny zakres	0,328	0,000	0,694

W ramach niniejszej analizy uwzględniono proponowany przez Garin i wsp. [66] wpływ sposobu podawania i drogi podawania porównywanych leków na jakość życia pacjentów z wnioskowanej populacji.



Ze względu na brak wiarygodnych informacji dotyczących wpływu reżimu dawkowania na jakość życia efekt ten został pominięty w ramach niniejszej analizy (założono taką samą jakość życia pacjentów stosujących bozentan jak i pacjentów stosujących ambrisentan; taką samą jakość życia pacjentów stosujących iloprost jak i pacjentów stosujących syldenafil w skojarzeniu z iloprostem).

3.7. Ocena kosztów

Celem analizy jest porównanie kosztów stosowania wybranych sposobów leczenia ████████ dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu układowej choroby tkanki łącznej tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej. Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania preparatu Volibris® w odniesieniu do wskazanych komparatorów.

W ramach niniejszego opracowania finansowego uwzględniono koszty dotyczące stosowania preparatów zawierających ambrisentan i aktualnie finansowane ze środków publicznych substancje czynne [30].

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Nie zidentyfikowano kosztów różniących porównywane schematy leczenia istotnych z perspektywy pacjenta.

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę tylko te dane kosztowe, które były istotne z perspektywy płatnika publicznego oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej.

Zebranie i identyfikację danych kosztowych zakończono w czerwcu 2012 roku. Aktualizację danych kosztowych przeprowadzono na przełomie lipca i sierpnia 2012 roku.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych na dzień złożenia wniosku dokumentach wydanych przez Prezesa NFZ i Ministra Zdrowia [30], [31], [57], [79], [80].

W ramach przeprowadzonej aktualizacji wykazano, że wykorzystane informacje kosztowe zgodne ze źródłami przedstawionymi powyżej odzwierciedlają również informacje z najnowszego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. [74].

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjenta z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego.

Określono koszty różniące należące wyłącznie do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Zidentyfikowano tylko jedną kategorię kosztową istotną z perspektywy płatnika publicznego: koszt stosowania porównywanych schematów terapeutycznych.

Dodatkowo mając na uwadze wyniki [REDAKTOWANE] sugerującego różną częstotliwość rozliczania świadczeń pobytowych wśród pacjentów stosujących poszczególne interwencje w ramach niniejszej analizy uwzględniono również koszty świadczeń pobytowych i świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją analizowanego programu zdrowotnego (por. rozdział 12.1.).

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Z perspektywy płatnika publicznego średni koszt świadczeń diagnostycznych i pobytowych został określony na poziomie [REDAKTOWANE] w przeliczeniu na jeden osoborok [54].

Realizując konserwatywne podejście[†] do rozważanego problemu decyzyjnego w ramach wariantu 2. niniejszej analizy uwzględniono częstotliwości i rodzaje rozliczanych świadczeń pobytowych i diagnostycznych określonych [REDAKTOWANE] (por. rozdział 12.1.). Wpływ braku uwzględnienia kosztu świadczeń diagnostycznych i pobytowych na wnioskowanie z niniejszej analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

W ramach wariantu 1. analizy (analiza minimalizacji kosztów), nie uwzględniono wskazanej kategorii kosztów ze względu na brak dowodów naukowych jednoznacznie potwierdzających obserwowane różnice.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.7.1. Koszt produktu leczniczego Volibris®

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym cenę zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Volibris® ustalono na poziomie [REDAKTOWANE] za opakowanie zawierające 30 tabletek zawierających 5 lub 10 mg ambrisentanu.

W obliczeniach, których szczegóły przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [54], określono, że płatnik publiczny będzie ponosił koszt leków Volibris® na poziomie [REDAKTOWANE]

[†] [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

substancji czynnej w jednostce: [REDACTED] w 2012 roku, [REDACTED] w 2013 roku i [REDACTED] w 2014 roku i w latach kolejnych [REDACTED]

Na tej podstawie ustalono, że płatnik publiczny, decydując się na objęcie finansowaniem ze środków publicznych stosowania preparatu ambrisentanu w analizowanym wskazaniu, będzie ponosił koszt jednej tabletki (5 lub 10 mg ambrisentanu) wynoszący [REDACTED] w 2012 roku, [REDACTED] w 2013 roku oraz [REDACTED] od 2014 roku.

3.7.2. Koszt komparatorów

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasady kalkulacji określone w Zarządzeniu Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [31] oraz wysokości cen i limitów za leku refundowane określonych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. [57].

W ramach przeprowadzonej aktualizacji wykazano, że wykorzystane informacje odzwierciedlają również informacje z najnowszego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 roku [74].

W analizie podstawowej założono, że płatnik publiczny ponosi koszt stosowania komparatorów na poziomie wysokości limitu finansowania leków Tracleer[®], Ventavis[®], Remodulin[®] i Revatio[®] obowiązujących w 2012 roku. Uwzględnione koszty jednostkowe komparatorów dla ocenianej technologii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Koszty jednostkowe komparatorów w 2012 roku.

Nazwa leku	Grupa limitowa	Limit finansowania []	Zawartość opakowania	Koszt jednostkowy
Tracleer [®] (56 tabletek á 125 mg)	1056.0, Bosentan	10 515,96	7 000 mg	1,50 []/mg
Ventavis [®] (30 ampulek)	1063.0, Iloprost	1 933,63	30 ampulek	64,45 []/amp.
Revatio [®] (90 tabletek á 20 mg)	1076.0, Sildenafilum	2 504,52	1 800 mg	1,39 []/mg
Remodulin [®] , roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1083.0, Treprostynilum	13 578,3	20 mg	678,92 []/mg
Remodulin [®] , roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml		33 946,91	50 mg	678,94 []/mg
Remodulin [®] , roztwór do infuzji, 5 mg/ml		67 894,97	100 mg	678,95 []/mg

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Na uwagę zasługuje, że ze względu na brak jawności porozumień podziału ryzyka w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono redukcji wysokości kosztu stosowania komparatorów wynikających z realizacji porozumień podziału ryzyka pomiędzy podmiotami odpowiedzialnymi za ww. produkty lecznicze a Ministrem Zdrowia.

[REDACTED]

3.7.3. Koszt świadczeń diagnostycznych i świadczeń pobytowych rozliczanych wśród pacjentów z analizowanej populacji

W ramach wariantu 2. niniejszego opracowania uwzględniono rozliczane wśród pacjentów z analizowanej populacji świadczenia medyczne o kodach: 5.08.07.0000001 (hospitalizacja związana z

wykonaniem programu), 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu) oraz 5.08.08.0000079 (diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli). Wycenę punktową świadczeń i ich koszt jednostkowy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Koszt jednostkowy świadczeń pobytowych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.

Świadczenie	Wycena	Źródło
5.08.07.0000001 (hospitalizacja związana z wykonaniem programu)	9 pkt/osobodzień x 52 []/pkt = 468 []/osobodzień	[79]
5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu)	2 pkt/poradę x 52 []/pkt = 104 []/poradę	[79]
5.08.08.0000079 (diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli)	108 pkt/osoborok x 52 []/pkt = 5 616 []/osoborok	[80]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.8. Dyskontowanie

Ze względu na krótki horyzont czasowy niniejszej analizy wynoszący 1 rok, w ramach wariantu 1. opracowania nie uwzględniono dyskontowania kosztów zastosowania porównywanych schematów terapeutycznych (zgodnie z §5 ust 7 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [28]).

Wariant 2. analizy dotyczący oceny kosztów i konsekwencji zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji w horyzoncie czasowym obejmującym okres do zgonu pacjenta z analizowanej populacji uwzględnia stopy dyskontowe na poziomie [REDACTED]

3.9. Metody analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę progową.

Uwzględnione w ramach analizy wrażliwości parametry niepewne przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

3.10. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej

Zgodnie z §5 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [28] w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przedstawiono koszty całkowite oraz różnice w kosztach stosowania porównywanych technologii lekowych (wariant 1. i wariant 2. analizy) oraz wyniki zdrowotne i ich różnicę pomiędzy interwencjami

W przypadku porównania z każdym refundowanym komparatorem w ramach niniejszej analizy przedstawiono również ceny urzędowe zbytu netto leków Volibris® zdefiniowane w §5 ust 2 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [28]. Jeżeli zastały warunki o których mowa w §5 ust 3 oszacowano ceny zbytu netto o których mowa w §5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [28].

Ze względu na brak „randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu” [39] zaistniały również warunki do przeprowadzenia kalkulacji o których mowa w §5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [28].

W ramach wariantu 2. analizy ekonomicznej spełniono wszystkie wymagania formalne określone w §5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [28].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

4. Wyniki analizy

4.1. Wyniki analizy podstawowej

4.1.1. Analiza minimalizacji kosztów w horyzoncie jednego roku

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego stosowania finansowanych ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego NFZ leków Volibris® w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg NYHA w odniesieniu do stosowania komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

[REDACTED]

[REDACTED]

Przy uwzględnieniu proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o. cenie zbytu netto preparatu Volibris® wynoszącej [REDACTED] za opakowanie, roczny koszt terapii ambrisentanem wyniósł [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego.

[REDACTED]



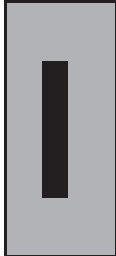

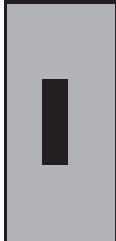

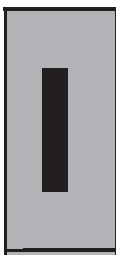
























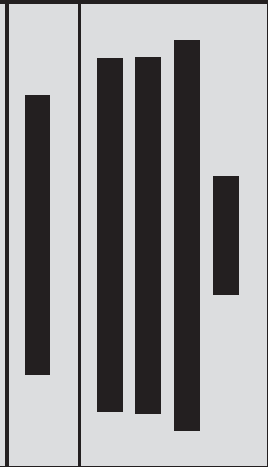
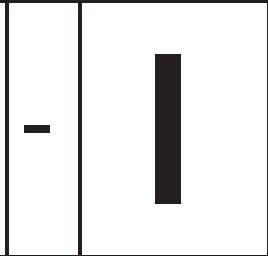
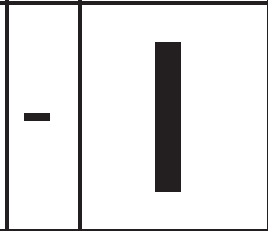
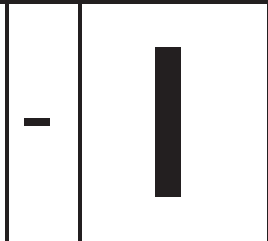
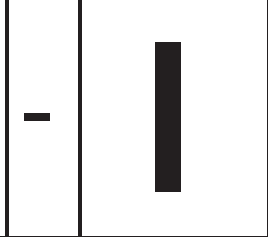
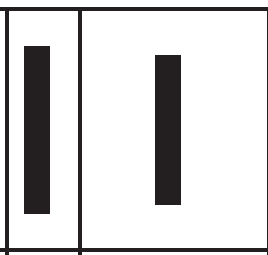
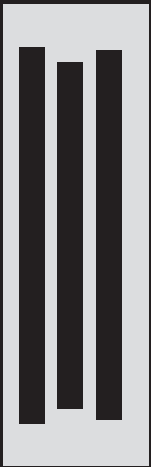
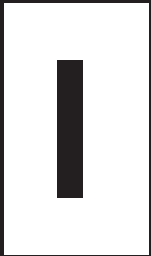
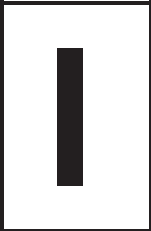
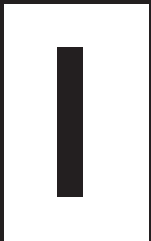
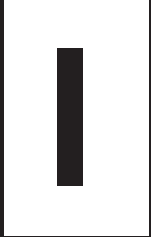
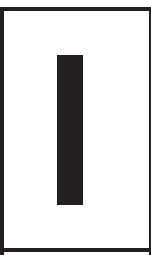




















W horyzoncie jednego roku cena zbytu netto leków Volibris®, o których mowa w §5. Ust. 4. Rozporządzenia Ministra Zdrowia [28], wyniosła: [REDACTED] przy porównaniu ambrisentanu z bozentanem, [REDACTED] przy porównaniu ambrisentanu z iloprostem, [REDACTED] przy porównaniu ambrisentanu z duoterapią: sylденаfil + iloprost oraz [REDACTED] przy porównaniu ambrisentanu z treprostinilem.

[REDACTED]

4.1.2. Analiza kosztów-użyteczności i analiza kosztów-efektywności w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji

Wyniki analizy kosztów-użyteczności i analizy kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego stosowania finansowanych ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego NFZ leków Volibris® w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg NYHA w odniesieniu do stosowania komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w przypadku ambrysantu (Vo br s®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem w klasie III NYHA w warunkach porównawczych komparatorów

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Vioxx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych

[REDACTED]

[REDACTED]

Przy założeniu postulowanego przez Garin i wsp. [66] wpływu drobi podawania leków na jakość życia stosowanie ambrisentanu we wnioskowanym wskazaniu wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym w odniesieniu do terapii podawanych podskórnie lub pod postacią inhalacji. W horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji inkrementalna zmiana liczby lat życia skorygowanych o jakość pomiędzy stosowaniem ambrisentanu a stosowaniem wskazanego komparatora wyniosła:

[REDACTED]

[REDACTED]

W horyzoncie trwania życia cena zbytu netto leków Volibris[®], o których mowa w §5. Ust. 2 pkt 4. lub §5. Ust. 4 [REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

Rozporządzenia Ministra Zdrowia [28], wyniosła: [REDACTED] przy porównaniu ambrisentanu z bozentanem, [REDACTED] przy porównaniu ambrisentanu z iloprostem, [REDACTED] przy porównaniu ambrisentanu z duoterapią: syldenafil + iloprost oraz [REDACTED] przy porównaniu ambrisentanu z treprostinilem.

Cena zbytu netto o której mowa w §5. Ust. 6 pkt 3. Rozporządzenia Ministra Zdrowia [28] wyniosła [REDACTED]

4.2. Zestawienie kosztów-konsekwencji

Zestawienie kosztów przedstawiono poniżej. Zestawienie efektywności eksperymentalnej zostało przedstawione w ramach przeprowadzonego przez [REDACTED] przeglądu systematycznego badań klinicznych [39].

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4.3. Wyniki analizy wrażliwości

4.3.1. Analiza minimalizacji kosztów (wariant 1. analizy)

4.3.1.1. Brak uwzględnienia etapu miareczkowania dawki bozentanu i treprostynilu

Koszty rocznej farmakoterapii z perspektywy płatnika publicznego w przypadku uwzględnienia etapu miareczkowania dawki bozentanu i treprostynilu („pacjent rozpoczynający terapię w ramach programu zdrowotnego”) oraz koszty rocznej farmakoterapii z perspektywy płatnika publicznego w przypadku braku uwzględnienia etapu miareczkowania dawki bozentanu i treprostynilu („pacjent kontynuujący terapię w ramach programu zdrowotnego”) przedstawiono na wykresie poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Viostris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych



Pominięcie etapu miareczkowania dawki bozentanu oraz treprostynilu [REDACTED] stosowania wskazanych substancji czynnych w odniesieniu do ocenianej interwencji uwzględniającej monoterapię ambrisentanem.

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

Cena urzędowa zbytu leków Volibris[®], o których mowa w §5. Ust. 4. Rozporządzenia Ministra Zdrowia [28], wyniosła: [REDACTED] przy porównaniu z bozentanem oraz [REDACTED] przy porównaniu z treprostinilem.

4.3.1.2. Jedno-, wielokierunkowa oraz progowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w tabelach poniżej.









































































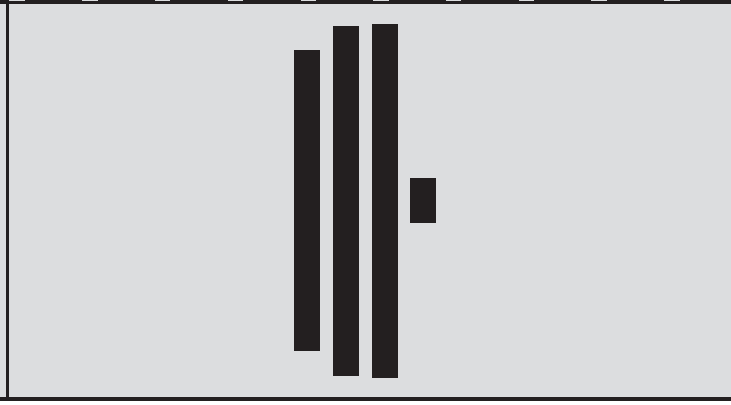

4.3. Wynik ania z wraź wość

[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Voibs®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych

[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]

4.3. Wynik ana zy wraź wość

Największy wpływ na wnioskowanie z niniejszej analizy posiadają parametry dotyczące [REDACTED]
[REDACTED]

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

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

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

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

W odniesieniu do pozostałych parametrów niepewnych testowanych w ramach analizy wrażliwości nie odnotowano zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej.

Zakres niepewności ceny zbytu netto o których mowa w §5. Ust. 4. Rozporządzenia Ministra Zdrowia [28] wyniósł: od [REDACTED] (w przypadku dawkowania bozentanu na poziomie 125 mg/d) do [REDACTED] (w przypadku górnej granicy 95% przedziału ufności dla dawki podtrzymującej treprostynilu).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

4.3.2. Analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności (wariant 2. analizy)

Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 2. analizy ekonomicznej przedstawiono w tabelach poniżej.

4.3. Wynik anaz ywraż wość

<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
		<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
		<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
		<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
		<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
		<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
		<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
		<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
		<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
		<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
		<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
		<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
		<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
		<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>		<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w ambrosentan (Vobris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętno nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych

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

4.3. Wynik ania z wraź wość

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

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w ambulatoryjnym leczeniu dorosłych pacjentów z tętno nadciśnieniem w klasie III NYHA w warunkach porównawczych

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

4.3. Wynik ania z wyraż wość

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

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w ambulatoryjnym leczeniu dorosłych pacjentów z tętno nadciśnieniem w klasie III NYHA w warunkach porównawczych

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

4.3. Wynik ana liza z wraź wość

-	██████████	█	█	█	-
	██████████ ██████████	█	█	█	-
	██████████	█	█	█	-
	██████████	█	█	█	-
	██████████	█	█	█	-
-	██████████	█	█	█	-
	██████████ ██████████	█	█	█	-
	██████████	█	█	█	-
	██████████	█	█	█	-
	██████████	█	█	█	-
-	██████████	█ ██████████	█ ██████████	█ ██████████	-
	██████████ ██████████	█ ██████████	█ ██████████	█ ██████████	-
	██████████	█ ██████████	█ ██████████	█ ██████████	-
	██████████	█ █ ██████████	█ ██████████	█ █ ██████████	-
	██████████	█ █ ██████████	█ ██████████	█ █ ██████████	-
-	█		█	█	█
				█ █ █	█ █ █

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowana w przypadku ambrisentanu (Vioxx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych

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

4.3. Wynik ana zy wraź wość

■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w ambulatoryjnym leczeniu dorosłych pacjentów z tętno nadciśnieniem w klasie III NYHA w warunkach porównawczych

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

4.3. Wynik ania z wraź wość

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

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną ambrisentanu (Vioxx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych do wskazanych komparatorów

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

4.3. Wynik anazwyczaj wość

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

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w przypadku ambrisentanu (Vioxx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętno nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych do wskazanych komparatorów

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

4.3. Wynik anałyzy wrażliwości

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

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną ambrisentanu (Vioxx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych do wskazanych komparatorów

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

4.3. Wynik anałyzy wrażliwości

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

Ocena zasadność ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Vo br s®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych do wskazanych komparatorów

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

4.3. Wynik ana zy wraź wość

█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
		█	█		█
█	█	█		█	█
		█	█		█

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w przypadku ambrisentanu (Vioxx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych do wskazanych komparatorów

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

4.3. Wynik anaz y wraź wość


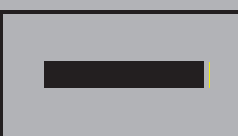


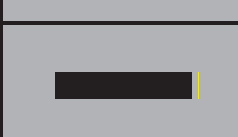
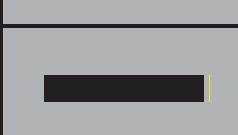
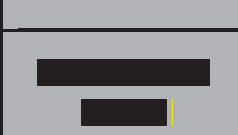


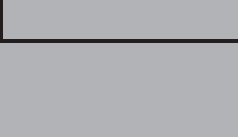
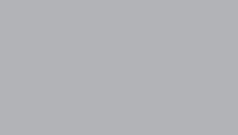


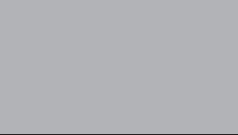




█	█	█	█	█	█
	█ █	█	█	█	█
	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
	█ █	█	█	█	█
	█	█	█ █	█	█
	█	█	█	█	█
█	█	█ █	█ █	█ █	█ █
	█ █	█ █	█ █	█ █	█ █
	█	█ █	█ █	█ █	█ █
	█	█ █	█ █	█ █	█ █
	█	█ █	█ █	█ █	█ █
█	█	█	█	█ █	█ █ █
	█	█ █ █	█	█	█ █ █

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w ambulatoryjnym leczeniu dorosłych pacjentów z tętno nadciśnieniem w klasie III NYHA w warunkach porównawczych
















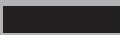









































<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

4.3. Wynik ania z wyraż wość

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w ambulatoryjnym leczeniu dorosłych pacjentów z tętno nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych komparatorów

4.3. Wynik ana zy wraź wość







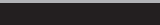














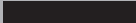





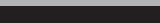




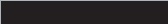




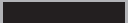

















Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w ambulatoryjnym leczeniu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem w klasie III NYHA w warunkach porównawczych komparatorów

4.3. Wynik anaz y wraź wość

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w przypadku ambrisentanu (Vioxx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych komparatorów

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.3. Wynik anazwyczaj wość

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w ambulatoryjnym leczeniu dorosłych pacjentów z tętnoczną nadciśnieniem w klasie III NYHA w warunkach porównawczych komparatorów

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

4.3. Wynik anaz y wraź wość

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano stabilność wnioskowana z analizy podstawowej. [REDACTED]

[REDACTED]

- w horyzoncie jednego roku przy uwzględnieniu konserwatywnych założeń dotyczących różnicy w częstotliwości odbywania hospitalizacji i porad w szpitalu pomiędzy pacjentami poddawanyymi leczeniu z uwzględnieniem porównywanych interwencji,
- ustalenia dawkowania bozentanu na poziomie 125 mg na dobę (początkowa dawka leczenia) oraz
- uwzględnienia średniego wyniku (OR) i górnej granicy 95% przedziału ufności dla wyniku porównania pośredniego w ocenie odsetka pacjentów u których w trakcie leczenia wystąpiło pogorszenie klasy czynnościowej.

[REDACTED]

Zakres niepewności ceny zbytu netto, o których mowa §5. Ust. 2 pkt 4. lub §5. Ust. 4 (w przypadku braku różnic w latach życia oraz latach życia skorygowanych o jakość) oraz §5. Ust. 6 pkt 3. Rozporządzenia Ministra Zdrowia [28], wyniósł: od [REDACTED] (vs. bozentan; scenariusz analizy wrażliwości: dawkowanie bozentanu [REDACTED]) do [REDACTED] (vs. treprostynil; scenariusz analizy wrażliwości: [REDACTED]).

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

4.5. Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej

[Redacted text]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły wnioski wyciągnięte w ramach analizy podstawowej. Umożliwiły również określenie progowych warunków [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Dodatkowo w ramach wariantu 2. niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, [Redacted text] w

odniesieniu do stosowania iloprostu, sylденаfilu z iloprostem lub treprostynilu.
W ramach analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego wykazano, że wnioskowana technologia lekowa jest:

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

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

5. Ograniczenia niniejszej analizy

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

6. Walidacja wyników niniejszego opracowania

6.1. Walidacja wewnętrzna

Model obliczeniowy niniejszej analizy ekonomicznej sporządzono w MS Excel® 2007.

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając zerowe i skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. [REDACTED]

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych

[REDACTED]

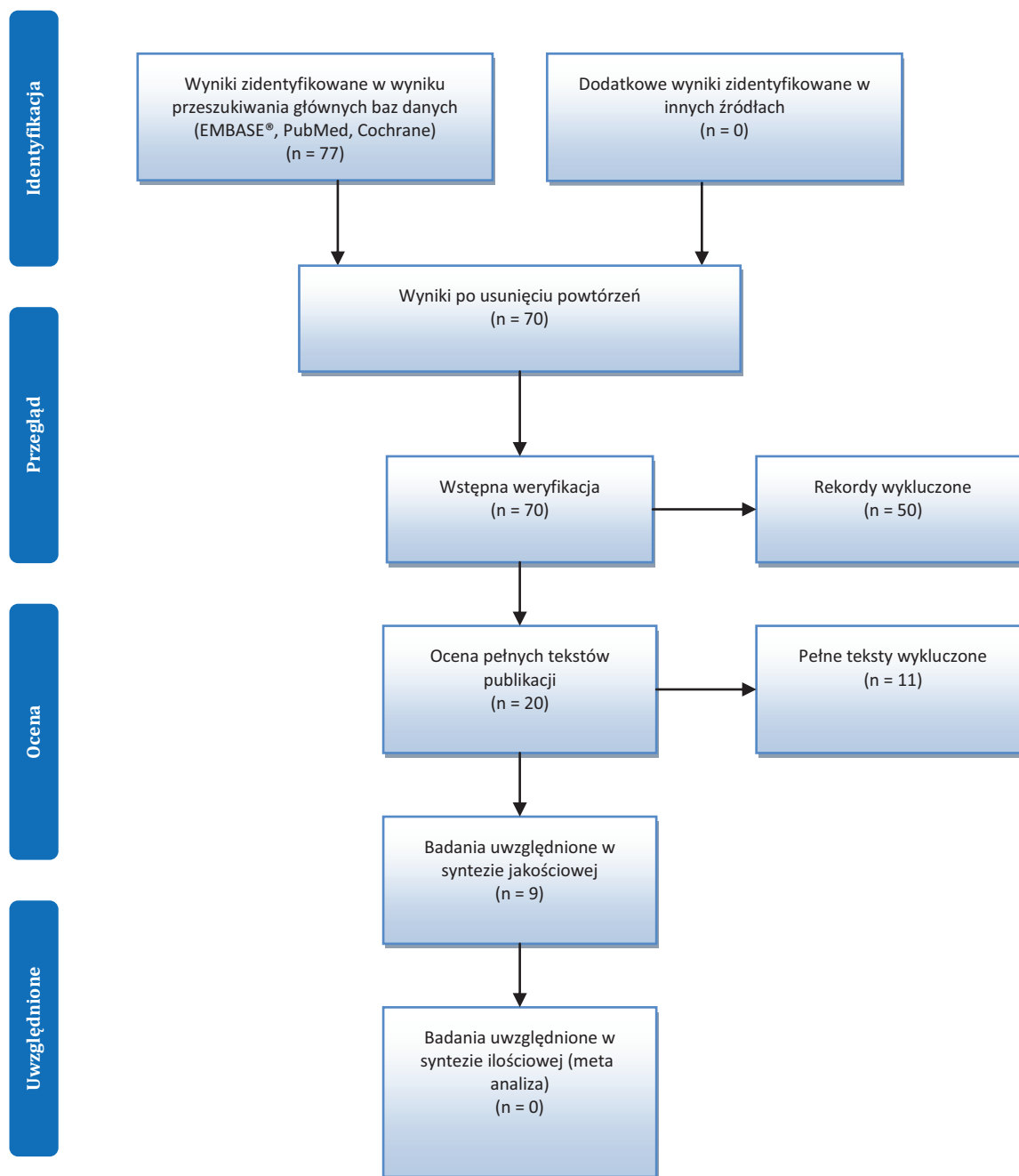
Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Collaboration*, EMBASE łącznie z MEDLINE, PubMed, *Centre for Reviews and Dissemination*, *NIHR Health Technology Assessment programme*, portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, Niemcy, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja (ostatnia aktualizacja przeglądu została przeprowadzona w dniu 17 czerwca 2012 roku, z aktualizacją przeprowadzoną 4 sierpnia 2012 roku).

Wyniki przeglądu (z dnia 17 czerwca; [REDACTED]
[REDACTED] wraz ze
stosowanymi kwerendami przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

Tabela 25. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych pomocnych przy walidacji wyników niniejszego opracowania.

	Kwerendy	Wynik		
		Embase	Cochrane*	PubMed
#1	(pulmonary arterial hypertension) OR (pulmonary artery hypertension) OR (hypertensive pulmonary vascular disease) OR (lung arterial hypertension) OR (lung artery hypertension) OR (pulmonary hypertensive disease) OR (pulmonary hypertensive diseases) OR (pulmonary hypertensive disorder) OR (pulmonary hypertensive disorders)	39 305	9 + 28	42 978
#2	ambrisentan OR volibris OR letairis OR (gilead brand of ambrisentan) OR (lu 208075) OR lu-208075 OR lu208075 OR (bsf 208075) OR bsf208075 OR bsf-208075	787	2 + 1	156
#3	#1 AND #2	534	2 + 1	106
#4	(cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR comparison OR consequence OR of-illness OR minimization)) OR ((economic OR pharmacoeconomic OR pharmaco-economic) AND (evaluation OR assessment OR analysis)) OR HTA OR (health technology assessment)	592 609	11 176+ 11 886	283 504
#5	#2 AND #4	93	2 + 1	7
#6	#3 AND #4 #1 AND #5	67	2 + 1	7
Liczba rekordów po eliminacji powtórzeń między bazami:		70		
Wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych – dodatkowe źródła informacji.		0		
Weryfikacja w oparciu o streszczenia:		70		
Weryfikacja w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych:		20		
Uwzględnione w ramach niniejszego opracowania:		9		

* przedstawiono wyniki z kategorii: *Technology Assessments + Economic Evaluations*



Rysunek 4. Diagram selekcji doniesień naukowych wykorzystanych przy ocenie konwergencji wyników niniejszej analizy (PRISMA).

W ramach przeglądu odnaleziono osiem doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do oceny konwergencji wyników niniejszej analizy: [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [68], [67].

Aktualizacja ww. przeglądu baz danych przeprowadzona 4 sierpnia 2012 roku [REDACTED] [REDACTED] wykazała brak

dodatkowych źródeł informacji spełniających kryteria włączenia (w bazie Embase odnaleziono 3 dodatkowe źródła informacji niespełniające kryteriów włączenia po ocenie streszczeń; w bazie PubMed i bibliotece Cochrane – żadnego dodatkowego źródła informacji).

[REDACTED]








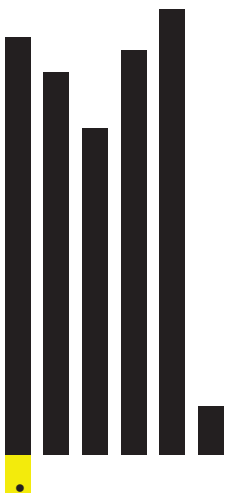



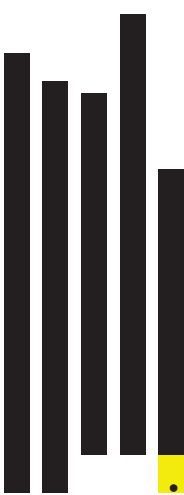



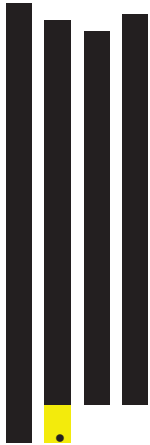


[REDACTED]

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną ambrisentanu (Vioxx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

6.2. Ocena konwergencji wyników najszybszej i najwolniejszej z wyjątkiem danych ogólnych i porównań ekonomicznych

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w ambulatoryjnym leczeniu u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem w klasie III NYHA w warunkach porównawczych komparatorów

W ramach zidentyfikowanych badań, niezależnie od wykorzystanej metody analitycznej (CUA, CMA) wykazano, [REDACTED]

Niniejsze opracowanie ekonomiczne zostało przeprowadzone z uwzględnieniem podobnej skuteczności klinicznej stosowania ambrisentanu, bozentanu, sylденаfilu, iloprostu oraz treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [27], [59].

Na tej podstawie nie stwierdzono możliwości przeprowadzenia inkrementalnej analizy kosztów-użyteczności dla stosowania porównywanych opcji terapeutycznych [REDACTED]

6.3. Walidacja zewnętrzna

Przedmiotem niniejszej analizy jest ocena zasadności ekonomicznej zastosowania preparatu Volibris® w terapii dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA – [REDACTED] [REDACTED] Aktualnie preparat nie jest finansowany ze środków publicznych, skutkiem czego występują ograniczenie jego stosowania.

Brakuje również wiarygodnych danych na temat efektów zdrowotnych stosowania jakichkolwiek preparatów wykorzystywanych w analizowanym wskazaniu, zarówno w warunkach polskich, jak i na świecie.

7. Dyskusja

Preparaty Volibris® stosowane są w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem płucnym w klasach NYHA II-III.

Dostępne są 2 rodzaje preparatów ambrisentanu różniące się zawartością substancji czynnej w jednostce: preparat Volibris® 5MG i Volibris® 10MG.

Nadciśnieniem płucnym określa się stan, w którym średnie ciśnienie w tętnicy płucnej przewyższa 25 mm Hg w spoczynku lub 30 mm Hg podczas wysiłku fizycznego. Najczęstsze objawy to duszność wysiłkowa, ból w klatce piersiowej i omdlenie. Nie są to jednak objawy typowe wyłącznie dla tego wskazania, co często utrudnia diagnozę.

Tętnicze nadciśnienie płucne jest rzadko występującym, postępującym schorzeniem polegającym na niekontrolowanej proliferacji komórek ściany tętniczek płucnych, która prowadzi do ich zwężenia i stopniowej obliteracji obciążając prawą komorę serca. W krótkim czasie dochodzi do niewydolności prawej komory, spadku przepływu płucnego, a następnie systemowego i śmierci pacjenta. Przebieg kliniczny przypomina dynamiką i rokowaniem nowotwór złośliwy. Średni wiek pacjentów nie przekracza 35 lat, a czas przeżycia bez odpowiedniego leczenia – 3 lat. Ze względu na rzadkie występowanie tętnicze nadciśnienie płucne zostało uznane przez Komisję Europejską za tzw. chorobę sierocą (*ang. orphan disease*). Podobne uregulowania obowiązują w Australii i USA.

Idiopatyczne nadciśnienie płucne występuje u 1-2 osób na milion populacji na rok; w Polsce rozpoznaje się je u około 35-70 osób rocznie. Biorąc pod uwagę pozostałe jednostki chorobowe prowadzące do tętniczego nadciśnienia płucnego, zapadalność ogółem wynosi około 4-5 przypadków na milion populacji. Jednakże aktualne dane wskazują na rosnący trend zapadalności na nadciśnienie płucne na świecie [51], [52].

Informacje uzyskane [REDACTED] wskazują, że nadciśnienie płucne jest śmiertelną chorobą o wyjątkowo niekorzystnym rokowaniu – większość pacjentów umiera w ciągu 2 do 3 lat od rozpoznania [51], [52], [48]. Najbardziej aktualne doniesienia sugerują istotnie wyższą przeżywalność pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddawanych odpowiednio dobranemu leczeniu – przeżywalność wśród takich pacjentów wynosi od 88% do 90% w skali roku [49], [45], [53].

W związku z powyższym istnieje pilna potrzeba zwiększenia wykrywalności (nadciśnienie płucne jest z reguły rozpoznawane na późnym etapie choroby) i polepszenia rokowań pacjentów z analizowanej

populacji. Powyższe można osiągnąć poprzez umożliwienie klinicyście indywidualnego dostosowania sposobu leczenia do pacjenta z nadciśnieniem płucnym.

Ocenę ekonomiczną stosowania preparatów Volibris® w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji poprzedzono analizą efektywności klinicznej, którą przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [REDACTED]

W wyniku przeglądu baz danych nie odnaleziono pierwotnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania analizowanych strategii terapeutycznych stosowanych w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym.

[REDACTED]

Przy zakładanym braku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania preparatów ambrisentanu lub ambrisentanu w skojarzeniu z sildenafilem w odniesieniu do podawania iloprostu, treprostynilu, iloprostu z sildenafilem i bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, zaistniały warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. W ramach wariantu 2

[REDACTED]

Wykazano, że z perspektywy płatnika publicznego koszty leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, zwiększając różnorodność finansowanych ze środków publicznych rodzajów terapii pacjentów z nadciśnieniem płucnym w klasie NYHA III, specjalista w dziedzinie chorób płuc będzie miał możliwość wyboru najodpowiedniejszego dla danego pacjenta sposobu leczenia. Lepiej dopasowana do pacjenta terapia poprawi skuteczność leczenia i tym samym poprawi rokowanie w przypadku chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA.

[REDACTED]

Wprowadzenie ocenianego schematu terapeutycznego do standardowej opieki medycznej pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym pozwoli zwiększyć dostępność terapii z wykorzystaniem ambrisentanu dla pacjenta [REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

[Redacted content]

8. Wnioski końcowe

[REDACTED]

Wykazano, że z perspektywy płatnika publicznego koszty leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [REDACTED]

[REDACTED]

Wpisanie stosowania preparatów ambrisentanu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych NFZ znacznie zwiększa możliwości indywidualnego dostosowania terapii do pacjenta.

Podsumowując, w niniejszym opracowaniu [REDACTED] tętniczego nadciśnienia płucnego w klasie III wg NYHA w odniesieniu do stosowania preparatu Tracleer® (bozentan), Ventavis® (iloprost), Remodulin® (treprostynil) oraz stosowania sydenafilu (Revatio®) w skojarzeniu z iloprostem.

Na uwagę zasługuje fakt, iż w przypadku skomplikowanych, sierocych schorzeń, do których niewątpliwie należy tętnicze nadciśnienie płucne często brakuje wiarygodnych danych klinicznych pozwalających na pełne określenie efektywności klinicznej analizowanego preparatu lub jego wpływu na jakość życia leczonych pacjentów czy ich *compliance* (ang.).

Niska próba badań klinicznych, [REDACTED], brak pierwotnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych oraz specyfika nadciśnienia płucnego towarzyszącego wielu przewlekłym chorobom o skomplikowanej etiologii utrudnia pełne określenie zużycia zasobów oraz efektywności klinicznej stosowania preparatów ambrisentanu w odniesieniu do bozentanu lub iloprostu.

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

[REDACTED]

Wpisanie stosowania preparatów Volibris® w terapii [REDACTED] pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach zdrowotnych Narodowego Funduszu Zdrowia, [REDACTED] [REDACTED] zwiększy liczbę dostępnych dla pacjenta sposobów leczenia i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla pacjenta cierpiącego na tę rzadką, aczkolwiek śmiertelną chorobę.

[REDACTED]

[REDACTED]

9. Bibliografia

- [1] 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.
- [2] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [3] Charakterystyka produktu leczniczego Volibris®.
- [4] Portal internetowy Agencji Oceny Technologii Medycznych. www.aotm.gov.pl (ostatnia aktualizacja: 11 kwietnia 2012 roku).
- [5] Informacja o zawartych umowach przez Oddziały Wojewódzkie Narodowego Funduszu Zdrowia w 2012 roku, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (ostatnia aktualizacja: 11 kwietnia 2012 roku).
- [6] Portal internetowy Głównego Urzędu Statystycznego, www.stat.gov.pl (ostatnia aktualizacja: 11 kwietnia 2012 roku).
- [7] Tan-Torres Edejer T et al.: Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [8] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [9] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [10] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [11] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [12] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [13] The Cost Effectiveness Analysis Registry Database. Center for the Evaluation of Value and Risk in Health (CEVR); <https://research.tufts-nemc.org/cear/>.
- [14] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [15] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [16] Benbassat J, Baumal R: The time horizons of formal decision analyses. Q J Med, 2007. doi:10.1093/qjmed/hcm030.
- [17] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [18] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [19] Ades AE, Lu G, Claxton K: Expected value of sample information calculations in medical decision modeling. Med Decis Making. 2004 Mar-Apr;24(2):207-27.
- [20] O'Brien BJ. Briggs AH. Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.

- [21] Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
- [22] Caro JJ. Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(4):323-32.
- [23] Elizandro D, Taha H: *Simulation of Industrial Systems: Discrete Event Simulation Using Excel/VBA*. Auerbach Publications; 1 edition (17 Dec 2007).
- [24] Portal internetowy Narodowego Funduszu Zdrowia, www.nfz.gov.pl (ostatnia aktualizacja: 11 kwietnia 2012 roku).
- [25] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu *Medycyna Praktyczna*, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: 11 kwietnia 2012 roku).
- [26] Informator Ministerstwa Zdrowia o refundowanych produktach leczniczych, bil.aptek.pl/servlet/specjalista/!listl (ostatnia aktualizacja: 11 kwietnia 2012 roku).
- [27] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 55/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®)” w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.
- [28] 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.
- [29] Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ; Treprostinil Study Group. 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 Mar 15;165(6):800-4.
- [30] Opis programu zdrowotnego „Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego (TNP) (ICD-10 I 27, I 27.0)”. Załącznik nr B.31. w Załączniku nr 2 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [57].
- [31] Katalog leków refundowanych stosowanych w programach zdrowotnych. Załącznik 1m do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [32] Charakterystyka produktu leczniczego Ventavis.
- [33] Charakterystyka produktu leczniczego Tracleer.
- [34] Charakterystyka produktu leczniczego Remodulin.
- [35] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N et al.: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346 (12): 896-903.
- [36] Drummond M.F., O'Brien B., Stoddart G.L., Torrance G.W.; *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [37] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
-

[38] Łanda K. (red.). Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka. CEESTAHC, Kraków / Warszawa, wrzesień 2009 roku.

[40] Briggs AH, Ades AE, Price MJ: Probabilistic sensitivity analysis for decision trees with multiple branches: use of the Dirichlet distribution in a Bayesian framework. *Med Decis Making*. 2003 Jul-Aug;23(4):341-50.

[41] Neapolitan RE: The principle of interval constraints: a generalization of the symmetric Dirichlet distribution. *Math Biosci*. 1991 Feb;103(1):33-44.

[42] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. [www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie Nr 1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf) (ostatnia aktualizacja: 5 kwietnia 2012).

[43] Przeprowadzone na zlecenie Agencji Oceny Technologii Medycznych badanie ankietowe pod tytułem: "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce istniejąca praktyka" (grudzień 2007 roku); [www.aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06 Badanie Ankietowe PL.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06_Badanie_Ankietowe_PL.pdf).

[44] Przeprowadzona na zlecenie Agencji Oceny Technologii Medycznych analiza wpływu na budżet pod tytułem: "Zastosowanie bozentanu, epoprostenolu, iloprostu, syldenafilu i treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce" (grudzień 2007 roku). [www.aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06 Analiza Wplywu na Budzet.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06_Analiza_Wplywu_na_Budzet.pdf).

[45] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A i wsp.: Pulmonary Arterial Hypertension in France. Results from a National Registry, *Am J Respir Crit. Care Med* 2006; 173: 1023-1030.

[46] Galie N, Olschewski H, Oudiz R, Torres F et al.: Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117.

[47] Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al.: Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.

[48] Yen-Fu Chen et al.: Clinical and cost effectiveness of treatments for pulmonary arterial hypertension (PAH) within their licensed indications. www.nice.nhs.uk.

[49] Humbert M: Update in Pulmonary Arterial Hypertension 2007. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 177. pp 574-579, 2008.

[50] Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ; Treprostynil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostynil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Mar 15;165(6):800-4.

[51] Appelbaum L et al.: Primary pulmonary hypertension in Israel. A national Survey. *Chest*, 2001. 119(6): 1801-1806.

[52] Tueller C et al.: Epidemiology of pulmonary hypertension: New data from Swiss registry. *Swiss Med WKLY*, 2008. 138(25-26): 379-384.

- [55] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009. M.P. Nr 99, poz. 1003.
- [56] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych, <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=560> (ostatnia aktualizacja: 6 marca 2012 r.).
- [57] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r.
- [58] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817.
- [59] 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 in Health* (2011) 14:3 (A35).
- [60] Vega-Coca M.D. Flores S. Bautista J. Budget impact of the implementation of a treatment protocol for pulmonary arterial hypertension in a referral hospital. *Value in Health* (2011) 14:7 (A372).
- [61] Strange G. Keogh A. Dalton B. Gabbay E. Pharmacoeconomic evidence of bosentan for pulmonary arterial hypertension. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (2011) 11:3 (253-263).
- [62] Arreola-Ornelas H. Rosado-Buzzo A. Garcia-Mollinedo L. Dorantes-Aguilar J. Mucino-Ortega E. Mould-Quevedo J.F. Cost-effectiveness of sildenafil in the management of pulmonary arterial hypertension in mexican adult patients. *Value in Health* (2010) 13:3 (A5).
- [63] Angalakuditi M. Buysman E. Bancroft T. Beardsworth A. Treatment patterns, resource utilization and costs of patients with pulmonary arterial hypertension in the US. *Value in Health* (2010) 13:3 (A178-A179).
- [64] Lefebvre M.-C. Hunsche E. Oral therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension: A population-based cost-minimization analysis. *Applied Health Economics and Health Policy* (2010) 8:1 (69-71).
- [65] Dranitsaris G. Mehta S. Oral therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension: A population-based cost-minimization analysis. *Applied Health Economics and Health Policy* (2009) 7:1 (43-59).
- [66] Garin MC, Clark L, Chumney EC, Simpson KN, Highland KB. Cost-utility of treatments for pulmonary arterial hypertension: a Markov state-transition decision analysis model. *Clin Drug Investig.* 2009;29(10):635-46. doi: 10.2165/11317820-000000000-00000.
- [67] Pepe C., Olimpio A., Meyer G., Machado M. Economic analysis of treatments for pulmonary arterial hypertension from the Brazilian public health system perspective. *Value in Health* 2012 15:4 (A120).
- [68] Redmond S. Bozkaya D. The cost effectiveness of ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension in Ireland. *Value in Health* (2009) 12:7 (A329).
-

- [70] Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs JS, Pepke-Zaba J, Fry-Smith A, Roberts J, Moore D. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*.2009;13(49):1- 296. www.hta.ac.uk/fullmono/mon1349.pdf
- [71] He B, Zhang F, Li X, Tang C, Lin G, Du J, Jin H. Meta - analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation Journal*.2010;74(7):1458 - 1464.
- [72] Torres F. Systematic review of randomised, double - blind clinical trials of oral agents conducted in patients with pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Clinical Practice*.2007;61(10):1756 - 1765.

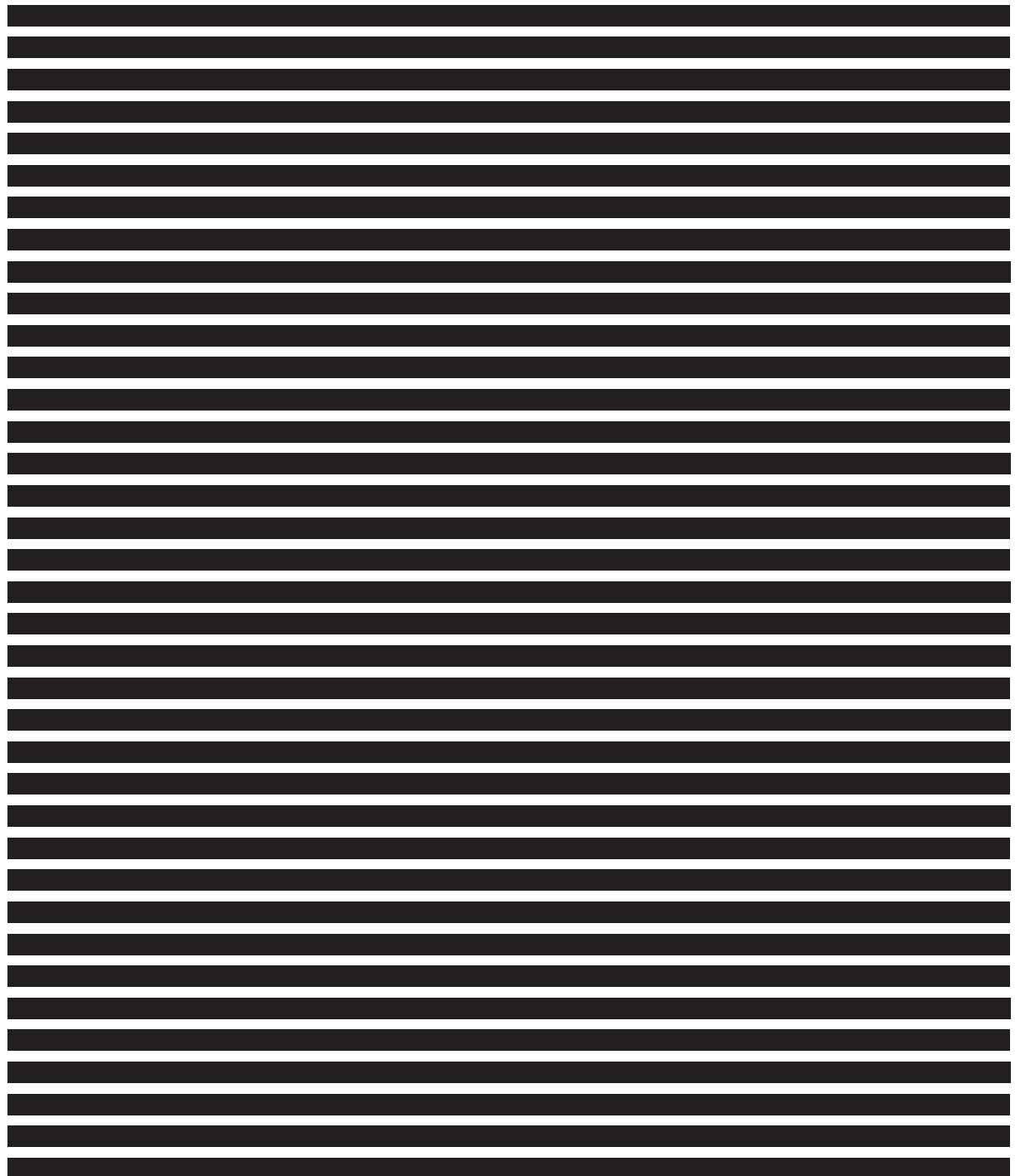
- [73] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaïci A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Cottin V, Degano B, Jaïs X, Montani D, Souza R, Simonneau G. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):156-63. Epub 2010 Jun 28.
- [74] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.
- [75] Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galiè N, Simonneau G, Ghofrani HA, Oakes M, Layton G, Serdarevic-Pehar M, McLaughlin VV, Barst RJ; SUPER-2 Study Group. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest*. 2011 Nov;140(5):1274-83. Epub 2011 May 5.
- [76] Meads DM, McKenna SP, Doughty N, Das C, Gin-Sing W, Langley J, Pepke-Zaba J. The responsiveness and validity of the CAMPHOR Utility Index. *Eur Respir J*. 2008 Dec;32(6):1513-9. Epub 2008 Sep 3.
- [77] Oudiz RJ, Galiè N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Harrison BC, Despain D, Dufton C, Rubin LJ; ARIES Study Group. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 17;54(21):1971-81.

- [79] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) z późn. zm..

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

[80] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) z późn. zm..

10. Spis tabel



11. Spis rysunków i wykresów

[Redacted content]

[Redacted content]

12. Aneks

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	<input checked="" type="checkbox"/> Idiopatyczne PAH <input checked="" type="checkbox"/> Rodzinne PAH <input checked="" type="checkbox"/> PAH o etiologii kolagenoz <input checked="" type="checkbox"/> PAH związane z wadami serca <input type="checkbox"/> porto-pulmonary <input type="checkbox"/> PAH związane z zakażeniem HIV <input type="checkbox"/> Inne, proszę wskazać jakie:	[Redacted]
------------	--	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

		████████████████████ ████████████████████	
██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████	█	██████████ ██████████ ██████████ ██████████
	██████████	█	
	██████████ ██████████	█	
	██████████ ██████████	█	
	██████████	█	
	██████████ ██████████	█	
	██████████	█	
	██████████	█	
	██████████		
██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████		
██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████		
██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	████████████████████ █		
██████████	████████████████████	██████████	

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

<p>[Redacted text]</p> <p>3) [Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>		
<p>[Redacted text]</p> <p>11) [Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>		
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>			
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

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

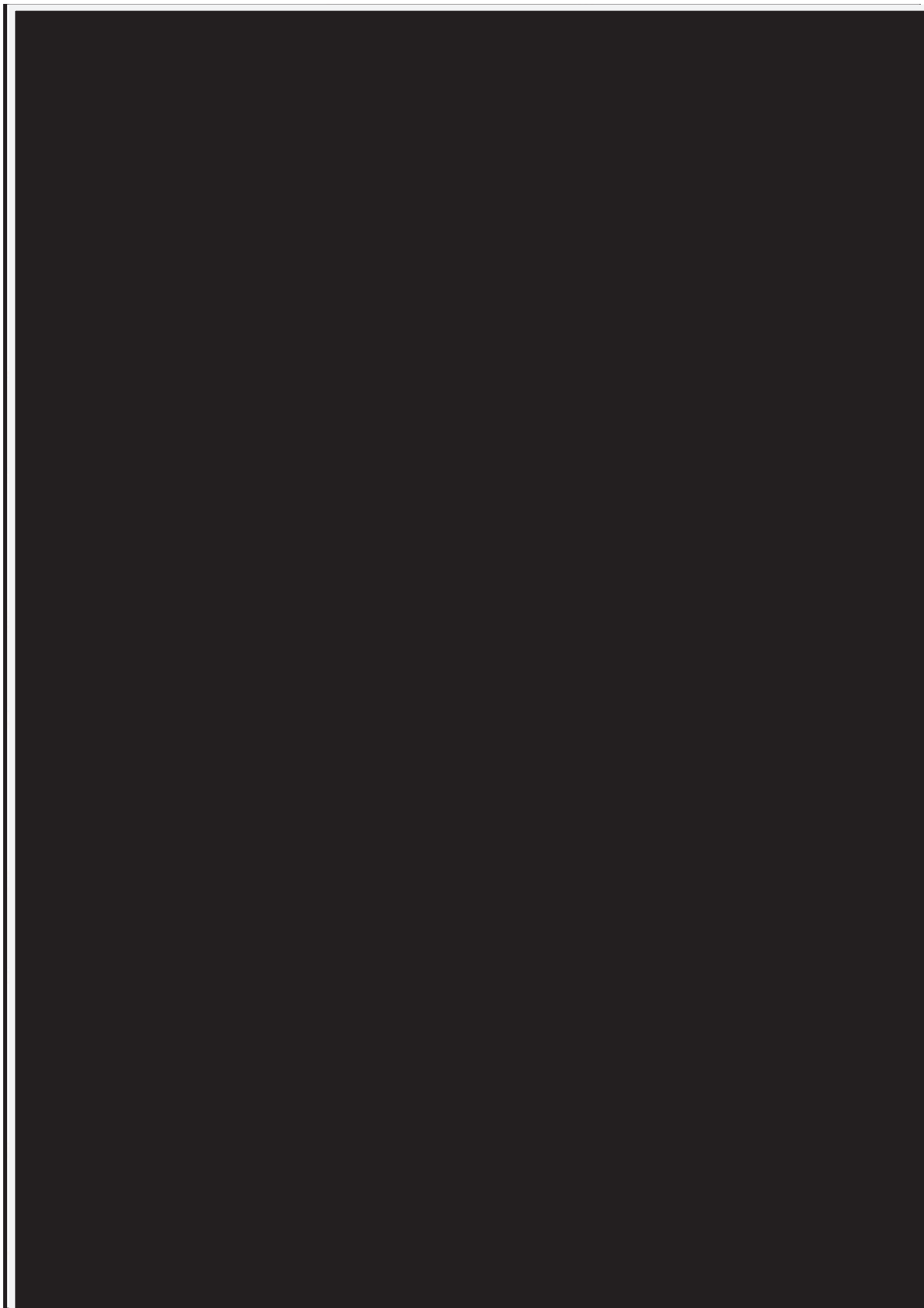
12.2. Technika analityczna - szczegóły

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



12.2.1. Analiza kosztów-użyteczności

Analiza kosztów-efektywności ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY) lub równoważniki lat życia w pełnym zdrowiu (ang. *Healthy-Year Equivalent*; HYE); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie oceniają interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie oceniają interwencji).

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [1] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [58] Prezes Głównego Urzędu Statystycznego oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

Mając na uwadze ww. przepisy oraz obwieszczenie [55], zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009 w Polsce określony został na kwotę 33 181 [redacted], obowiązująca do 31.11.2012 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 99 543 [redacted] (3 x 33 181 [redacted]) [56].

[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit; INMB*), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

[REDACTED]

12.2.2. Analiza minimalizacji kosztów

Przy braku istotnej statystycznie różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych opcji profilaktycznych istnieją warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

Analiza minimalizacji kosztów ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem innym, w przypadku zbliżonej skuteczności klinicznej.

[REDACTED]

12. Aneks

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	\$1. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	1. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	2. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	\$2. [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w przypadku ambrisentanu (Vioxx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętno nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych do wskazanych komparatorów

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
§3. [Redacted]	[Redacted]
1. [Redacted]	[Redacted]
2. [Redacted]	[Redacted]
3. [Redacted]	[Redacted]
4. [Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	5. [Redacted]	6. [Redacted]	7. [Redacted]	8. [Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	2. [Redacted]
[Redacted]	3. [Redacted]
[Redacted]	4. [Redacted]
[Redacted]	a. [Redacted]
[Redacted]	b. [Redacted]
[Redacted]	c. [Redacted]
[Redacted]	d. [Redacted]
[Redacted]	5. [Redacted]
[Redacted]	2. [Redacted]
[Redacted]	1. [Redacted]

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w ambulatoryjnym leczeniu u dorosłych pacjentów z tętno nadciśnieniem w klasie III NYHA w warunkach porównawczych

[Redacted]	[Redacted]
2. [Redacted]	[Redacted]
3. [Redacted]	[Redacted]
1. [Redacted]	[Redacted]
2. [Redacted]	[Redacted]
3. [Redacted]	[Redacted]
4. [Redacted]	[Redacted]
5. [Redacted]	[Redacted]
a. [Redacted]	[Redacted]

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w ambulatoryjnym leczeniu u dorosłych pacjentów z tętno nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych do wskazanych komparatorów

[Redacted]	[Redacted]
6. [Redacted]	[Redacted]
7. [Redacted]	[Redacted]
4. [Redacted]	[Redacted]
§5. [Redacted]	[Redacted]
1. [Redacted]	[Redacted]
1. [Redacted]	[Redacted]
2. [Redacted]	[Redacted]

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>3. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>2. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>1. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>a. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>b. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>2. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w przypadku (Vo br s®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętno nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych do wskazanych komparatorów

[Redacted]	[Redacted]
3. [Redacted]	[Redacted]
4. [Redacted]	[Redacted]
5. [Redacted]	[Redacted]
6. [Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]
7. [REDACTED]	[REDACTED]
3. [REDACTED]	[REDACTED]
4. [REDACTED]	[REDACTED]
5. [REDACTED]	[REDACTED]
1. [REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w przypadku ambrisentanu (Vioxx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętno nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych do wskazanych komparatorów

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
2. [Redacted]	[Redacted]
6. [Redacted]	[Redacted]
1. [Redacted]	[Redacted]
2. [Redacted]	[Redacted]
3. [Redacted]	[Redacted]

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>7. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>8. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>9. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w ambulatoryjnym leczeniu u dorosłych pacjentów z tętno nadciśnieniem w klasie III NYHA w warunkach porównawczych do wskazanych komparatorów

1.		
2.		
3.		
10.		
1.		
2.		
11.		

[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowana w ramach badania (Voigtel) w celu porównania kosztów leczenia u dorosłych pacjentów z tętno nadciśnieniem w klasie III NYHA w warunkach porównawczych

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	c. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

12. Aneks

<p>[Redacted Content]</p>	<p>[Redacted Content]</p>	<p>[Redacted Content]</p>	<p>[Redacted Content]</p>	<p>[Redacted Content]</p>	<p>[Redacted Content]</p>
<p>[Redacted Content]</p>	<p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>	<p>■</p>
<p>[Redacted Content]</p>	<p>5. [Redacted Content]</p>	<p>6. [Redacted Content]</p>	<p>7. [Redacted Content]</p>	<p>8. [Redacted Content]</p>	<p>9. [Redacted Content]</p>

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Vioxx®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach porównawczych do wskazanych komparatorów

10.	
2.	
3.	
4.	

12. Aneks

[Redacted]	[Redacted]
1. [Redacted]	[Redacted]
2. [Redacted]	[Redacted]
5. [Redacted]	[Redacted]
6. [Redacted]	[Redacted]
§7. [Redacted]	[Redacted]
1. [Redacted]	[Redacted]
1. [Redacted]	[Redacted]
2. [Redacted]	[Redacted]

Ocena zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego stosowaną w ambulatoryjnym leczeniu u dorosłych pacjentów z tętno nadciśnieniem w klasie III NYHA w warunkach porównawczych do wskazanych komparatorów

[Redacted]	[Redacted]
3. [Redacted]	[Redacted]
4. [Redacted]	[Redacted]
2. [Redacted]	[Redacted]
3. [Redacted]	[Redacted]
§8. [Redacted]	[Redacted]
1. [Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted]

[Redacted]

Kraków, czerwiec 2012 (z aktualizacją na przełomie lipca i sierpnia 2012 roku)

[Redacted]

Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu	4
Kluczowe informacje z analizy	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy	9
2. Metody przeprowadzenia analizy wpływu na budżet	10
2.1. Oceniana interwencja i scenariusz refundacji.....	11
2.2. Perspektywa analizy.....	12
2.3. Horyzont czasowy niniejszej analizy.....	13
2.4. Scenariusze porównywane.....	13
2.5. Charakterystyka i liczebność populacji	21
2.6. Analiza wpływu na skutki zdrowotne	43
2.7. Koszty uwzględnione w opracowaniu	43
2.8. Analiza wrażliwości	47
3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	48
3.1. Scenariusz najbardziej prawdopodobny	49
3.2. Scenariusz minimalny.....	53
3.3. Scenariusz maksymalny	56
3.4. Scenariusz najlepiej dopasowanych wartości parametrów do danych NFZ	59
3.5. [Redacted]	
3.6. Podsumowanie	64
4. Analiza zużytych zasobów	66
5. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	74
6. Aspekty etyczne i społeczne	76
7. Dyskusja	80
8. Wnioski końcowe.....	84
9. Bibliografia	86
10. Aneks.....	90
[Redacted]	
[Redacted]	
11. Spis tabel	118
12. Spis wykresów	119

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; przedział ufności
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; medycyna oparta na dowodach naukowych
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; dolna granica przedziału ufności
NYHA	ang. New York Heart Association
OTC	ang. <i>over-the-counter</i> ; preparaty sprzedawane bez recepty
RR	ang. <i>Relative Risk, Relative Ratio, Risk Reduction</i> ; ryzyko względne, redukcja ryzyka
SE	ang. <i>standard error</i> ; błąd standardowy średniej
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; górną granicę przedziału ufności
UD	ang. <i>unit dose</i> ; dawka jednostkowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Kluczowe informacje z analizy

Celem analizy jest ocena, w horyzoncie trzech lat, konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego stosowania produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®) w leczeniu [REDACTED] dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (tzw. kolagenozy) tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO, przy proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., cenie zbytu netto wynoszącej [REDACTED] [REDACTED] za opakowanie.

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentem z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przypadku braku finansowania ze środków publicznych stosowania produktu Volibris® („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy zostanie podjęta decyzja o wpisaniu analizowanej technologii lekowej do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach zdrowotnych i wynikającego z niego stosowania produktu leczniczego Volibris® w leczeniu dorosłych pacjentów z analizowanej populacji („nowy scenariusz”).

Realizacja nowego scenariusza uwzględniającego finansowanie ze środków publicznych stosowania leków Volibris® (ambrisentan) w leczeniu [REDACTED] dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (tzw. kolagenozy) tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO generuje [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

† [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

‡ wyniki scenariusza najlepiej dopasowanych wartości parametrów do danych NFZ dotyczących wartości zrealizowanych świadczeń rzeczowych związanych z TPZ w okresie od stycznia do grudnia 2011 roku.

§ wyniki scenariuszy: minimalnego i maksymalnego wielkości analizowanej populacji

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

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

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

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

Wpisanie stosowania preparatów Volibris® w terapii dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach zdrowotnych Narodowego Funduszu Zdrowia, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED], zwiększy liczbę dostępnych dla pacjenta sposobów leczenia i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego pacjenta cierpiącego na tą rzadką, aczkolwiek śmiertelną chorobę.

Streszczenie

Przeprowadzona analiza pozwoli ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach zdrowotnych terapii dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym z wykorzystaniem produktu leczniczego Volibris®.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez ██████████

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad dorosłym pacjentem z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przypadku braku finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy stosowanie produktu leczniczego Volibris® w leczeniu analizowanych pacjentów będzie uwzględnione w ramach programu zdrowotnego NFZ "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)"; kod: 03.0000.331.02 [30] („nowy scenariusz”).

W opracowaniu uwzględniono wyłącznie wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundacje cen leków stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Populację docelową dla wnioskowanej technologii stanowią dorośli pacjenci z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (tzw. kolagenozy) tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO predysponowani do leczenia ██████████

Charakter populacji docelowej dla ocenianej technologii lekowej określono z wykorzystaniem ██████████ ██████████ zarejestrowanych wskazań do stosowania leku Volibris® oraz aktualnego kształtu programu zdrowotnego "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego" [30].

Istniejącą praktykę leczenia pacjentów z analizowanej populacji oraz wielkość analizowanej populacji określono w ramach modelowania przeprowadzonego z wykorzystaniem:

██
██
██
██

Oceny konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o umieszczeniu ocenianej technologii lekowej w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach zdrowotnych dla każdego wariantu dokonano w ramach czterech scenariuszy różniących się wielkością docelowej populacji dla ocenianej technologii lekowej.

W przypadku ██████████ analizowano trzy scenariusze oceny wielkości analizowanej populacji: scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny i scenariusz maksymalny.

Dodatkowo przedstawiono wyniki uwzględniające tzw. „scenariusz najlepiej dopasowanych wartości parametrów do danych NFZ”, w ramach którego ██████████ ██████████ w odniesieniu do danych dotyczących zużycia analizowanych substancji czynnych w okresie od stycznia do grudnia 2011 przedstawionych przez NFZ.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Na uwagę zasługuje, że wpisanie stosowania preparatów Volibris® do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach zdrowotnych znacznie zwiększa możliwości indywidualnego dostosowania terapii do pacjenta.

Biorąc pod uwagę jakość życia pacjenta poddawanego terapii, oceniana technologia medyczna stanowi przełom w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. W przeciwieństwie do komparatorów, oceniane preparaty Volibris® podawane są raz dziennie pacjentom z analizowanej populacji. W przypadku długoterminowych terapii, mniejsza liczba aplikacji leku może przełożyć się na wyższy *compliance* (ang.) i tym samym na poprawę jakości życia i skuteczności leczenia. Pacjent stosujący iloprost jest poddawany rygorystycznemu dawkowaniu preparatu (od 6 do 9 inhalacji na dzień). Wspomniany reżim dawkowania praktyczne pozbawia pacjenta swobody wychodzenia z domu. Tym samym z perspektywy pacjenta stosowanie preparatów ambrisentanu (Volibris®) jest znacznie wygodniejsze w odniesieniu do stosowania iloprostu (podawanego od 6 do 9 razy dziennie), bozentanu (podawanego dwa razy dziennie) czy treprostynilu (wymagającego ciągłej infuzji podskórnej).

Wygoda pacjenta i możliwość lepszego stosowania się do zaleceń lekarza świadczą, że oceniany schemat terapeutyczny oraz stosowanie bozentanu stanowią najlepsze formy terapii dla pacjenta z tętniczym nadciśnieniem płucnym. [redacted]

[redacted]

[redacted]

1. Cel analizy

Celem analizy jest ocena, w horyzoncie trzech lat, konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego stosowania produktu leczniczego ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu [REDACTED] dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (tzw. kolagenozy) tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO, przy proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny, firmę GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o., cenie zbytu netto wynoszącej [REDACTED] za opakowanie.

2. Metody przeprowadzenia analizy wpływu na budżet

Przeprowadzona analiza pozwoli ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach zdrowotnych terapii dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym z wykorzystaniem produktu leczniczego Volibris®.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego [REDAKTOWANE]

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad dorosłym pacjentem z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przypadku braku finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy stosowanie produktu leczniczego Volibris® w leczeniu analizowanych pacjentów będzie uwzględnione w ramach programu zdrowotnego NFZ "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego"; kod: 03.0000.331.02 [30] („nowy scenariusz”).

Docelową populację dla wnioskowanej technologii lekowej stanowią dorośli pacjenci z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (tzw. kolagenozy) tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO

Charakter populacji docelowej dla ocenianej technologii lekowej określono [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] zarejestrowanych wskazań do stosowania leku Volibris® oraz aktualnego kształtu programu zdrowotnego "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)"; kod: 03.0000.331.02 [30].

Oceny konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o umieszczeniu ocenianej technologii lekowej w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach zdrowotnych dla każdego wariantu dokonano w ramach czterech scenariuszy różniących się wielkością docelowej populacji dla ocenianej technologii lekowej.

W przypadku [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] analizowano trzy scenariusze oceny wielkości analizowanej populacji: **scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny i scenariusz maksymalny.**

Dodatkowo przedstawiono wyniki uwzględniające tzw. „**scenariusz najlepiej dopasowanych wartości parametrów do danych NFZ**”, [REDAKTOWANE]

██
██

██ w odniesieniu do danych dotyczących zużycia analizowanych substancji czynnych w okresie od stycznia do grudnia 2011 przedstawionych przez NFZ.

Wspomniany scenariusz uwzględnia wyniki modelowania z wykorzystaniem wartości wszystkich parametrów niepewnych najlepiej odzwierciedlającym dane refundacyjne NFZ [58].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne.

Przy wyborze metod biostatystycznych i epidemiologicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu uwzględniono referencyjne publikacje naukowe oraz opracowania książkowe [9], [10], [11], [12], [14], [15], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23].

W obliczeniach uwzględniono zasady refundacji leków obowiązujące zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.) [1].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia zgodna jest z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [42] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w [28].

2.1. Oceniana interwencja i sposób refundacji

Ocenianą technologią lekową stanowi stosowanie leków Volibris® (30 tabletek z 5 mg lub 10 ambrisentanu) w leczeniu ██████████ dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (tzw. kolagenozy) tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO.

Dawkowanie ambrisentanu ustalono na poziomie takim, jak w referencyjnym badaniu [46]:

- 5 mg/d (jednostka preparatu Volibris® 5MG) lub,
- 10 mg/d (jednostka preparatu Volibris® 10MG).

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami preparat Volibris® powinien być wykorzystywany w terapii pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie NYHA II-III [3].

W chwili obecnej w Polsce jest realizowany program zdrowotny „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” (03.0000.331.02), w ramach którego dorośli pacjenci z nadciśnieniem płucnym w III lub IV klasie czynnościowej wg NYHA mogą być poddawani następującym schematom terapeutycznym:

- stosowanie syldenafilu lub bozentanu (w przypadku pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z ██████████) w pierwszym rzucie leczenia lub w przypadku jego niepowodzenia:
- stosowanie bozentanu, iloprostu, treprostynilu lub terapii skojarzonej: syldenafil + iloprost [30].

Mając na uwadze ograniczone możliwości płatnicze systemu opieki zdrowotnej w Polsce ██████████

██████████
w ramach niniejszej analizy założono, że ambrisentan będzie podawany wyłącznie w ██████████
leczenia pacjentów włączonych do ww. programu zdrowotnego NFZ [54].

W związku z tym, że ambrisentan nie ma wskazania rejestracyjnego w IV klasie czynnościowej NYHA oraz mając na uwadze ustalone wewnętrznie zasady prowadzenia działalności, Wnioskodawca nie aplikuje o objęcie refundacją wskazań poza rejestracyjnych – pacjenci scharakteryzowani tą klasą czynnościową zostali pominięci w ramach niniejszej analizy – nie uwzględniono terapii ambrisentanem wśród pacjentów w IV klasie NYHA.

Podsumowując, w ramach analizy założono, że stosowanie ambrisentanu w leczeniu ██████████ dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (tzw. kolagenozy) tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO będzie finansowane ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego NFZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”.

2.2. Perspektywa analizy

Analizowany problem decyzyjny obejmuje finansowanie ze środków publicznych w ramach Katalogu refundowanych leków stosowanych w programach zdrowotnych stosowania leków Volibris® w leczeniu ██████████ dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (tzw. kolagenozy) tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO.

Przedstawiony sposób finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych nie uwzględnia współpłacenia pacjenta za oceniany preparat Volibris®.

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych opublikowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych [42], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego.

2.3. Horyzont czasowy niniejszej analizy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [42].

W ramach analizy finansowej dotyczącej preparatu Volibris® przeprowadzono symulację wysokości nakładów z funduszy płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych dla **3 lat** obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy (nowy scenariusz vs scenariusz istniejący). W analizie założono, że pułap wykorzystania ocenianej interwencji zostanie osiągnięty w **trzecim roku** analizy.

Jest to horyzont analizy w zupełności wystarczający do uzyskania fazy stabilnego rozwoju analizowanego rynku sprzedaży i tym samym pełnego przedstawienia konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia rozważanej decyzji.

Na uwagę zasługuje, że w ramach niniejszej analizy moment wpisania ocenianej technologii lekowej do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach zdrowotnych ustalono [REDACTED] – jest to realny okres rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych (prawdopodobny moment wejścia w życie kolejnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w prawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych).

Tym samym ocenę wpływu finansowania ambrisentanu ze środków publicznych na jednoroczny budżet płatnika publicznego dokonano w latach 2012 – 2014, przy czym pierwszy rok analizy (2012) zakłada możliwość stosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego od zakładanego wcześniej punktu początkowego analizy.

Mając na uwadze walidację wyników prognozowanych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczanego na refundację przedstawiono również wydatki w tym zakresie w 2011 roku.

2.4. Scenariusze porównywane

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z tytułu finansowania ze środków publicznych leczenia dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (tzw. kolagenozy) tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO w przypadku braku finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Volibris® (istniejący scenariusz) oraz

wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy zostanie podjęta decyzja o wpisaniu stosowania ambrisentanu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach zdrowotnych (scenariusz przyszły).

Istniejący scenariusz uwzględnia:

- stosowanie bozentanu,
- stosowanie iloprostu,
- stosowanie treprostynilu oraz
- stosowanie sydenafilu w skojarzeniu z iloprostem wśród dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Istniejącą praktykę kliniczną określono na podstawie informacji dotyczących kształtu programu zdrowotnego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w czerwcu 2012 roku określonego z wykorzystaniem wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 10.1. oraz [53]) oraz opisu programu zdrowotnego NFZ [30].

Wszystkie uwzględnione w ramach niniejszego opracowania schematy terapeutyczne dostępne są dla pacjenta z analizowanej populacji w ramach programu zdrowotnego scharakteryzowanego w [30].

Przedstawiony scenariusz porównano z **nowym scenariuszem** uwzględniającym dodatkowo stosowanie ambrisentanu lub ambrisentanu z sydenafilem (wyłącznie w ramach wariantu 2. analizy) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie NYHA III. Podsumowanie schematów terapeutycznych uwzględnionych w ramach porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Informacje dotyczące porównywanych scenariuszy. Kształt programu zdrowotnego NFZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”.

	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz
Dorośli pacjenci z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz		
Schematy terapeutyczne ██████u	<ul style="list-style-type: none"> • sildenafil * 	██████████
Schematy terapeutyczne I ██████u	<ul style="list-style-type: none"> • bozentan • iloprost • treprostynil • sildenafil w skojarzeniu z iloprostem 	██████████ ██████████ ██████████ ████████████████████ ██████████ ██████████
Pozostali dorośli pacjenci włączani do program lekowego		
Schematy terapeutyczne ██████u	<ul style="list-style-type: none"> • sildenafil lub bozentan 	<ul style="list-style-type: none"> • ██████████
Schematy terapeutyczne I ██████u	<ul style="list-style-type: none"> • bozentan • iloprost • treprostynil • sildenafil w skojarzeniu z iloprostem 	██████████ ██████████ ██████████ <ul style="list-style-type: none"> • ██████████ ██████████

W kolejnych rozdziałach przedstawiono dawkowanie schematów alternatywnych dla ocenianej technologii lekowej. Dawkowanie ocenianej interwencji przedstawiono w rozdziale 2.1.

2.4.1. Dawkowanie bozentanu

Założono, że w każdy pacjent rozpoczynający leczenie bozentanem w okresie pierwszych 4 tygodni leczenia stosuje preparaty zawierające 62,5 mg substancji czynnej w jednostce. We wspomnianej pierwszej fazie leczenia bozentan podawany jest w dziennej dawce ustalonej na poziomie dwóch jednostek bozentanu zawierających 62,5 mg substancji czynnej.

Po upływie 4 tygodni, leczenie bozentanem wchodzi w fazę podtrzymującą, podczas której preparat ten może być stosowany w dwóch dawkach: 125 mg lub 250 mg dwa razy dziennie [35].

Na uwagę zasługuje fakt, iż w ramach referencyjnego badania klinicznego [35] pacjentom z nadciśnieniem płucnym podawano bozentan w dwóch różnych dawkach podtrzymujących: 125 lub 250 mg dwa razy na dzień. ██████████ pacjentów stosowało bozentan w dawce podtrzymującej

wynoszącej 125 mg x 2 /dzień; pozostałe [redacted] pacjentów przyjmowało bozentan w dawce podtrzymującej ustalonej na poziomie 250 mg x 2 /dzień (4 jednostki 125 mg na dzień) [35].

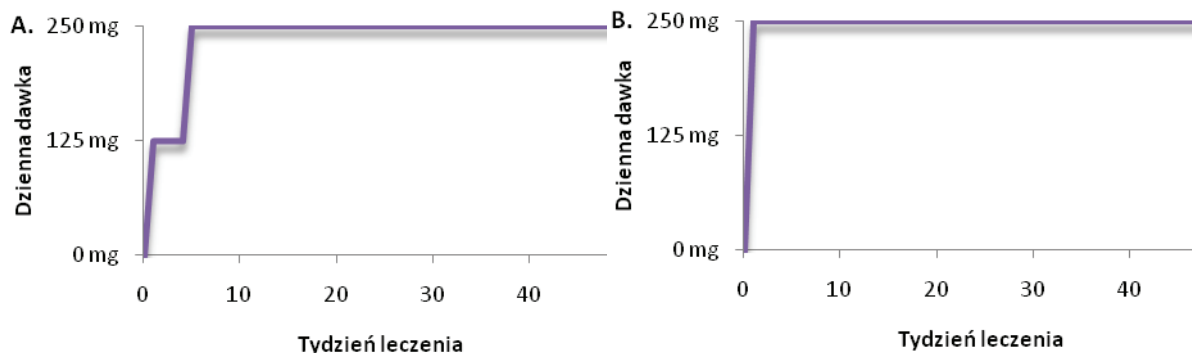
W analizie wpływu na budżet przygotowanej przez Zespół AOTM założenia oparto na badaniu ankietowym obejmującym sześć wysokospecjalistycznych ośrodków medycznych w Polsce - określono, że średnia dzienna dawka bozentanu wynosi 244,90 lub 250 mg w zależności od wariantu [43], [44].

W ramach Programu Zdrowotnego NFZ – "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego" (kod: 03.0000.331.02 [31]) nie występuje dawka 250 mg podawana dwa razy dziennie. Maksymalna dostępna dawka to 250 mg/d (125 mg dwa razy dziennie).

Wyniki badania kwestionariuszowego świadczą, iż w chwili obecnej standardowym postępowaniem wśród pacjentów z analizowanej populacji jest stosowanie bozentanu w dawce 250mg/d (por. rozdział 10.1.).

W ramach niniejszej analizy założono, że dawkowanie bozentanu będzie odzwierciedlało warunki polskie. Maksymalna dostępna dzienna dawka dla pacjenta będzie wynosić 250 mg/d.

Charakter dawkowania bozentanu przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 1. Dawkowanie bozentanu wśród pacjentów rozpoczynających terapię w ramach Programu (A) i wśród pacjentów kontynuujących leczenie w ramach programu zdrowotnego NFZ (B).

2.4.2. Dawkowanie iloprostu

W ramach przeprowadzonej przez Zespół Agencji Oceny Technologii Medycznych analizy finansowej pod tytułem: „Zastosowanie bozentanu, epoprostenolu, iloprostu, sylденаfilu i treprostynilu w leczeniu

tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce” wykorzystano wartości zbliżone do tych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy.

We wspomnianym raporcie opartym na badaniu ankietowym przeprowadzonym w grupie sześciu wysokospecjalistycznych ośrodków medycznych w Polsce określono, że średnia dzienna dawka iloprostu to 6,15 lub 7 ampułek [43], [44].

Wg Opisu programu zdrowotnego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” pacjentom z nadciśnieniem płucnym iloprost jest podawany od 6 do 9 razy na dobę w dawkach 2,5 µg lub 5 µg substancji czynnej w jednostce w zależności od tolerancji pacjenta na iloprost [30].

W ramach badania klinicznego AIR-1 [47] pacjenci średnio przyjmowali 7,5 jednostek iloprostu dziennie.

Dawkowanie w warunkach klinicznych odzwierciedla dawkowanie w ramach programu zdrowotnego (średnio 8 ampułek na dzień; por. rozdział 10.1.).

Opierając się na informacjach uzyskanych [redacted] na Charakterystyce preparatu Ventavis® [32] ustalono, że pacjent w trakcie jednej aplikacji iloprostu zużywa 1 ampułkę preparatu Ventavis®.

Na koszt z perspektywy płatnika nie wpływa wysokość dawkowania iloprostu oraz rodzaj wykorzystywanej ampułki Ventavis® [32].

Opierając się na wynikach badania kwestionariuszowego w ramach analizy założono, że liczba inhalacji przypadających na dzień będzie wynosiła 8.

Uwzględnione w opracowaniu dawkowanie iloprostu stosowanego w monoterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Dawkowanie iloprostu.

Dawka	Zakres niepewności
8 amp./d	Od 6 do 9 amp./d

2.4.3. Dawkowanie treprostynilu

Preparat Remodulin® podaje się w postaci ciągłej infuzji podskórnej w dawkach rozpoczynających się od 1,25 ng/kg/minutę [29], [34].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Podczas pierwszych czterech tygodni podawania tygodniowe zwiększenie dawki treprostynilu nie powinno przekroczyć 1,25 ng/kg/minutę. W kolejnych tygodniach dawka preparatu może być zwiększana co tygodniowo o wartość 2,50 ng/kg/minutę [29], [34].

Według opisu programu zdrowotnego istotne efekty klinicznie osiągnane są przy dawce treprostynilu mieszczącej się zakresie 15 - 20 ng/kg/minutę [30].

Średnie dawkowanie fazy podtrzymującej leczenia wynosi 20,7 ng/kg/minutę (95% CI: 15,6 – 25,8 ng/kg/minutę) [redacted]

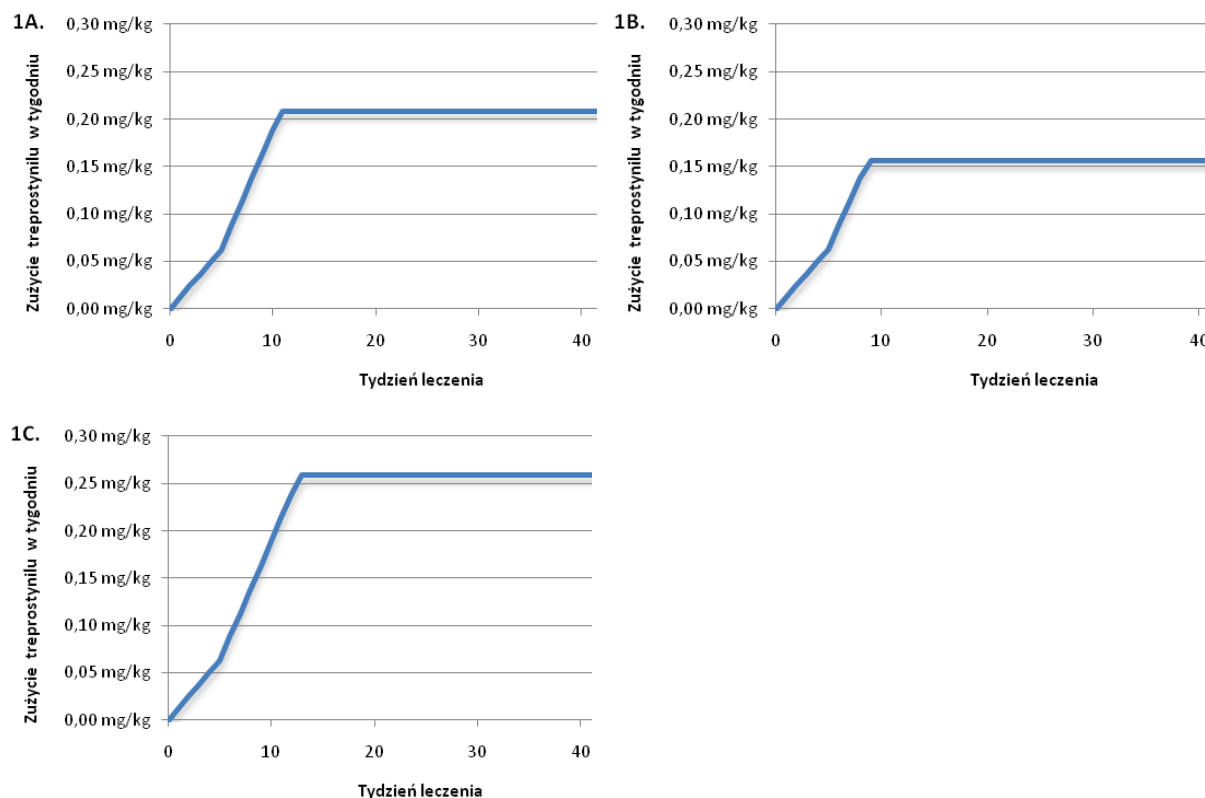
W ramach niniejszej analizy uwzględniono dawkowanie przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Dawkowanie treprostynilu.

Dawka u pacjenta rozpoczynającego leczenie	Dawka podtrzymująca
1,25 ng/kg/minutę	20,7 ng/kg/minutę (95% CI: 15,6 – 25,8)

Tygodniowe zużycie treprostynilu w przeliczeniu na kg masy ciała pacjenta z analizowanej populacji zostało przedstawione na wykresie poniżej.

2.4. Scenariusze porównywane



Wykres 2. Tygodniowe zużycie treprostynilu: opierające się na średniej wartości dawki podtrzymującej (1A.), dolnej granicy 95% przedziału ufności (1B.) lub górnej granicy 95% przedziału ufności (1C.).

Masę ciała pacjenta ustalono w oparciu o informacje uzyskane [REDACTED]

Średnia masa ciała pacjenta z tętniczym nadciśnieniem płucnym wynosi 67,7 kg (95% CI: 65,8 – 69,6 kg).

2.4.4. Dawkowanie terapii skojarzonej: sylденаfil + iloprost

Sylденаfil zarówno w monoterapii [REDACTED]u, jak i w terapii skojarzonej [REDACTED]u podawany jest w dawce 20 mg trzy razy na dobę (60 mg/d) [30], [43], [44], [47].

Iloprost w skojarzeniu z syldenafilem cechuje podobne dawkowanie, jak w przypadku monoterapii z tą różnicą, iż maksymalna liczba dziennie przeprowadzanych inhalacji jest zredukowana do 8 [30], [32].

Opierając się na wynikach badania kwestionariuszowego założono, że średnie dawkowanie iloprostu w politerapii z syldenafilem będzie na takim samym poziomie, jak dawkowanie iloprostu podawanego w monoterapii (8 ampułek na dobę).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

W ramach niniejszej analizy uwzględniono dawkowanie terapii skojarzonej przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Dawkowanie preparatów w terapii skojarzonej syldenafil + iloprost.

Substancja czynna	Dawka
Syldenafil	60 mg/d
Iloprost	8 amp./d

2.5. Charakterystyka i liczebność populacji

Populację w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (tzw. kolagenozy) tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO.

[redacted]
[redacted] dostępne dane kliniczne odnoszące się do porównania efektywności klinicznej stosowania ambrisentanu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego [27], [39], a także w oparciu o charakterystykę programu zdrowotnego NFZ – "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)" (kod: 03.0000.331.02 [30]), w ramach którego finansowane jest podawanie preparatów Revatio[®], Ventavis[®], Remodulin[®] i Tracleer[®] pacjentom z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Populację niniejszej analizy stanowią pacjenci, u których oceniana opcja terapeutyczna jest najbardziej potrzebna i w przypadku których rozszerzenie dostępu do ocenianej technologii medycznej w najwyższym stopniu poprawi wyniki leczenia.

Analizowana populacja odpowiada zarejestrowanym wskazaniom do stosowania ocenianej technologii medycznej, jednakże ze względu na kształt programu zdrowotnego NFZ "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego" nie uwzględnia wszystkich pacjentów, u których stosowanie ambrisentanu jest wskazane [3].

W ramach opracowania pominięto pacjentów:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Pacjentów z grup: a i b nie uwzględniono w obliczeniach wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczanego na refundację cen leków stosowanych w analizowanym programie lekowym, jednakże wielkość populacji z uwzględnieniem tych grup została przedstawiona w dalszej części opisu.

Pacjentów z grupy c uwzględniono zarówno w przedstawianej wielkości analizowanej populacji pacjentów jak i przy ocenie wydatków z budżetu przeznaczonego na refundację.

W opracowaniu uwzględniono 'populację otwartą'; w każdym okresie horyzontu czasowego niniejszej analizy pacjent może zostać włączony do analizowanej populacji oraz zostać z niej wyłączony (tylko w sytuacji wystąpienia zgonu). W obliczeniach uwzględniono zarówno śmiertelność analizowanych pacjentów, jak i możliwość zwiększania się analizowanej populacji w wyniku progresji choroby wśród pacjentów z nadciśnieniem płucnym lub nowych rozpoznań w horyzoncie analizy.

Istniejącą praktykę leczenia pacjentów z analizowanej populacji oraz wielkość analizowanej populacji określono w ramach modelowania przeprowadzonego z wykorzystaniem:

[REDACTED]

- aktualnego kształtu analizowanego programu zdrowotnego [30].

2.5.1. Założenia i metodologia oceny wielkości analizowanej populacji

Wielkość populacji w horyzoncie niniejszej analizy (w okresie od 2011 do 2014 roku) określono z wykorzystaniem modelu populacyjnego opartego na modelu Markowa (rysunek poniżej).



Rysunek 1. Schemat modelu populacyjnego wykorzystanego do oceny wielkości analizowanej populacji w latach 2012 – 2014.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 5. Macierz przejść między stanami modelu Markowa.

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

Na uwagę zasługuje, że w ramach modelowania:

[REDACTED]

Uwzględnienie w modelowaniu wszystkich dorosłych pacjentów włączanych do programu lekowego w okresie od [REDACTED] podyktowane było następującymi aspektami: brakiem wiarygodnych informacji dotyczących aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (w komunikatach NFZ [58] podane są wartości świadczeń rzeczowych związanych z realizacją analizowanego programu lekowego bez podziału na grupy pacjentów), dostępem do zbiorczych informacji na temat parametrów epidemiologicznych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (brak wiarygodnych informacji dla warunków polskich w odniesieniu wyłącznie do pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o etiologii i klasie czynnościowej wskazanej we wniosku) oraz chęcią walidacji metod oceny wielkości populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Punkt początkowy modelowania ustalono na [REDACTED] (najbardziej aktualne dane dotyczące liczby pacjentów włączonych do analizowanego programu lekowego pochodzą z tego okresu).

Długość cyklu Markowa ustalono na poziomie jednego miesiąca kalendarzowego.

Wyniki modelowania zaprezentowano dla horyzontu czasowego [REDACTED], przy czym dane z [REDACTED] posłużyły wyłącznie do walidacji zewnętrznej wyników modelowania, określenia względnego błędu modelu w odniesieniu do danych refundacyjnych NFZ [58] i przedstawiania aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację cen leków stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Modelowanie przeprowadzono z wykorzystaniem parametrów przedstawionych poniżej.

2.5. Charakterystyka czebność populacji

[redacted]		[redacted]	[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
			[redacted]	[redacted]	[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego XoBras® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

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

2.5. Charakterystyka czebność populacji

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Każdy parametr wyjściowy opisano rozkładem prawdopodobieństwa i przeprowadzono probabilistyczną analizę mającą na celu określenie wielkości poszczególnych subpopulacji uwzględnionych w analizie.

Dodatkowo przeprowadzono analizę optymalizacji dostosowania wartości parametrów niepewnych do informacji opublikowanych przez NFZ i dotyczących wartości substancji czynnych związanych z analizowanym programem zdrowotnym [58].

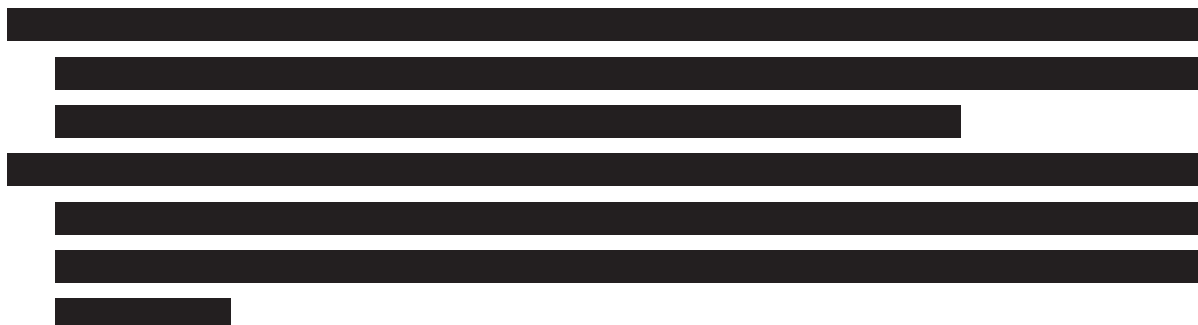
Zidentyfikowane wartości przedstawiono w ostatniej kolumnie tabeli powyżej.

2.5.2. Wyniki oceny wielkości analizowanej populacji

Wyniki probabilistycznej oceny wielkości analizowanej populacji oraz wyniki scenariusza dopasowanego do danych NFZ („Scenariusz NFZ”) przedstawiono w tabeli poniżej.

Na uwagę zasługuje, że uwzględniona w ramach niniejszej analizy liczebność populacji dotyczy liczby pacjentów żyjących w punkcie środkowym roku (ang. *midpoint population*) oraz wszystkich pacjentów włączonych w danym roku do programu NFZ.

Przedstawiono wielkości:



The table content is redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but the specific data is obscured.

2.5. Charakterystyka czesność populacji

Tabela 7. Uwzględniona w opracowaniu wielkość analizowanej populacji.

	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* wartość uwzględniona w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego,

** wartość uwzględniona w ramach scenariusza minimalnego,

*** wartość uwzględniona w ramach scenariusza maksymalnego,

wartość uwzględniona w ramach scenariusza najlepiej dopasowanych parametrów do danych refundacyjnych NFZ [58]

§ uwzględniona zarówno pacjentów kontynuujących leczenie z ostatniego roku jak i pacjentów rozpoczynających leczenie w pierwszym roku – z tego powodu wartość z tabeli przedstawionych w dalszej części rozdziału jest niższa od sumy pacjentów włączonych do programu w danym roku.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Przedstawiona w tabeli powyżej wielkość populacji uwzględnia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym wśród których oceniana technologia lekowa może być zastosowana zgodnie z opisem programu lekowego.

Wyniki modelowania w zakresie liczebności populacji pacjentów u których leki Volibris® mogłyby być zastosowane w sytuacji rozszerzenia programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)” o dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w II klasie czynnościowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Przedstawiono również dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym o etiologii innej niż wnioskowanej ponieważ zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianych leków Volibris® jednoznacznie nie ograniczają etiologii nadciśnienia płucnego do idiopatycznego lub w przebiegu kolagenozy [3].

Tabela 8. Wielkość populacji dorosłych pacjentów z TNP w II lub III klasie czynnościowej, u których leki Volibris® mogą być stosowane.

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

* pacjenci z idiopatycznym lub w przebiegu kolagenozy tętniczym nadciśnieniem płucnym w II lub III klasie czynnościowej;

** pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w II lub III klasie czynnościowej o etiologii innej niż wskazanej powyżej

Rozpatrywano cztery scenariusze zakresu wpływu ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego:

- **scenariusz najbardziej prawdopodobny**, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących epidemiologii schorzenia (średnią wielkość populacji),
- **scenariusz minimalny**, uwzględniający wartości dolnych granic zakresu niepewności parametrów dotyczących epidemiologii schorzenia (wielkość populacji określoną przez dolną granicę 95% przedziału ufności),

- **scenariusz maksymalny**, uwzględniający wartości górnych granic zakresu niepewności parametrów dotyczących epidemiologii schorzenia (wielkość populacji określoną przez górną granicę 95% przedziału ufności) oraz
- **scenariusz najlepiej dopasowanych wartości parametrów do danych NFZ.**

Na uwagę zasługuje, że wartości otrzymane w ramach scenariuszy minimalnego i maksymalnego są wartościami skrajnymi i ich pojawienie się w praktyce klinicznej jest mało prawdopodobne. Co więcej wartości otrzymane w ramach scenariusza najlepiej dopasowanych wartości parametrów do danych NFZ mieszczą się w zakresie niepewności definiowanym przez skrajne scenariusze epidemiologiczne (minimalny i maksymalny).

W obliczeniach założono, że: [REDACTED] analizy występuje pułap wykorzystania ocenianej interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji; możliwość stosowania refundowanych leków Volibris® rozpocznie się [REDACTED] (por. rozdział 2.3.).

Odsetek wykorzystania poszczególnych interwencji ([REDACTED]) oraz stopień przejścia alternatywnych schematów leczenia przez ambrisentan określono na podstawie [REDACTED]

Obliczona na podstawie przedstawionych powyżej informacji liczebność pacjentów z analizowanej populacji w horyzoncie analizy została przedstawiona w tabeli i na wykresach poniżej.

Przedstawione wielkości populacji pacjentów uwzględniają zarówno pacjentów kontynuujących leczenie z lat poprzednich jak i pacjentów włączonych do leczenia w danym roku.

Przedstawiona liczebność dotyczy wartości zaokrąglonych do liczb całkowitych liczby pacjentów (w obliczeniach wydatków z budżetu płatnika publicznego nie stosowano zaokrągleń).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 9. Liczebność analizowanej populacji uwzględniona w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego.

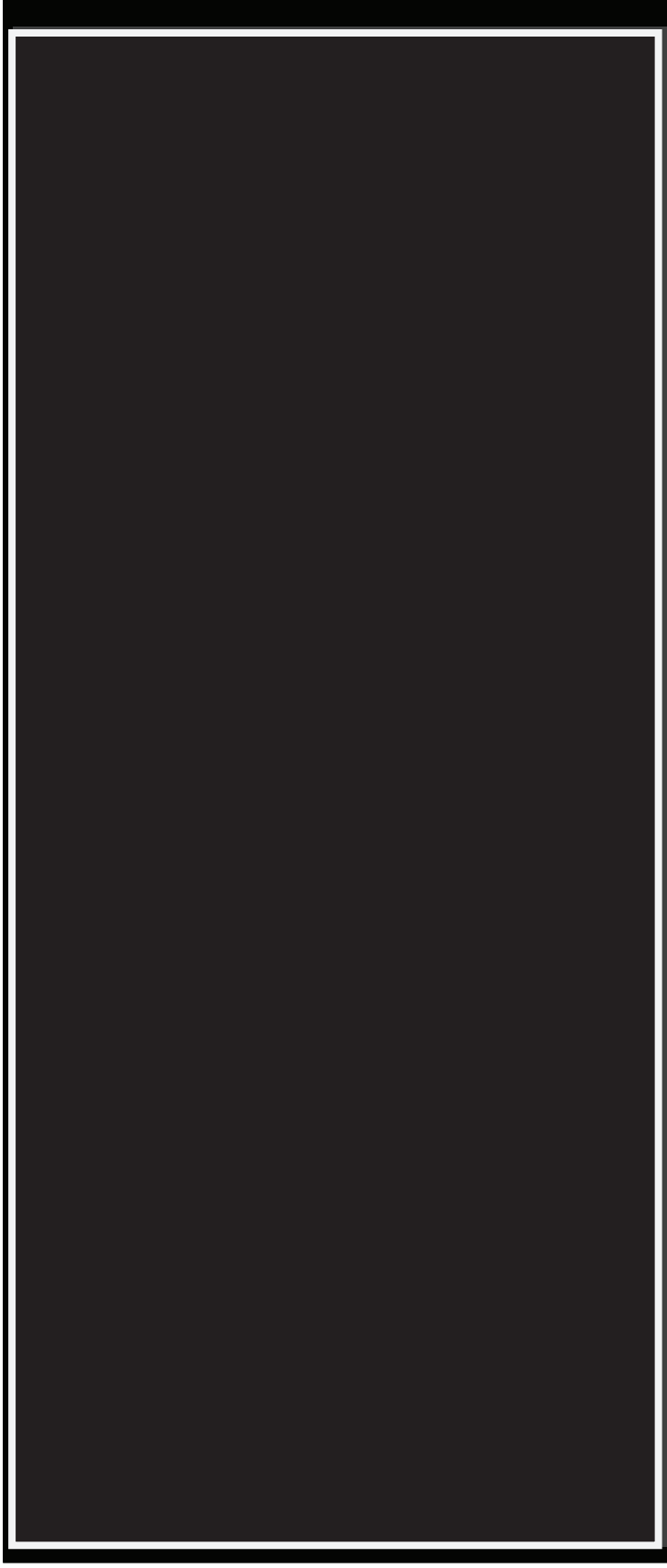
Kryterium	Scenariusz 1		Scenariusz 2		Scenariusz 3		Scenariusz 4		Scenariusz 5		Scenariusz 6	
	Grupa A	Grupa B	Grupa A	Grupa B	Grupa A	Grupa B	Grupa A	Grupa B	Grupa A	Grupa B	Grupa A	Grupa B
Grupa 1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 16	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 17	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 24	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 25	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 26	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 27	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 28	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 29	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 30	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 31	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 32	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 33	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 34	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 35	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 36	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 37	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 38	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 39	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 40	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 41	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 42	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 43	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 44	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 45	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 46	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 47	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 48	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 49	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 50	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

2.5. Charakterystyka czebność popu acj

Tabela 10. Liczebność analizowanej populacji uwzględniona w ramach scenariusza najlepiej odzwierciedlającego wartość świadczeń rzeczowych TPZ opublikowanych przez NFZ („scenariusz NFZ”).

Kod	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Voibs® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym



Wykres 3. Liczebność analizowanej populacji uwzględniona w ramach scenariusza minimalnego wielkości subpopulacji 1..



Wykres 4. Liczebność analizowanej populacji uwzględniona w ramach scenariusza minimalnego wielkości subpopulacji 2..

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Voibs® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym



Wykres 5. Liczebność analizowanej populacji uwzględniona w ramach scenariusza maksymalnego wielkości subpopulacji 1..



Wykres 6. Liczebność analizowanej populacji uwzględniona w ramach scenariusza maksymalnego wielkości subpopulacji 2..

W ramach analizy określono, że w wyniku wpisania ambrisentanu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach zdrowotnych w kolejnych latach analizy liczba pacjentów stosujących leki Volibris® będzie wynosiła^{***}:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Na podstawie informacji uzyskanych od Podmiotu odpowiedzialnego ustalono, że w chwili obecnej ambrisentan nie jest stosowany u żadnego pacjenta z analizowanej populacji, [redacted]

[redacted] Tym samym roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia lekowa jest stosowana jest równa 0 pacjentów, [redacted]

Co więcej ze względu na fakt, że stosowanie ambrisentanu nierefundowanego wiązałoby się dla świadczeniobiorcy/ świadczeniodawcy z wysokim kosztem (100% pokrycie kosztu zakupu leku Volibris®), nie należy się spodziewać wzrostu wykorzystania nierefundowanych leków Volibris® w horyzoncie analizy (zakłada się brak pacjentów z analizowanej populacji mogących rozpocząć stosowanie ambrisentanu w ramach scenariusza istniejącego w latach 2012 - 2014).

W ramach analizy uwzględniono pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku w ramach programu zdrowotnego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” oraz kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich (ich suma przedstawiona została w tabelach i na wykresach powyżej). Przy ocenie zużycia zasobów przez pacjentów rozpoczynających leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego założono, że będą oni przyjmowali analizowane preparaty przez około pół roku^{†††}. Wśród pacjentów kontynuujących terapię rozpoczętą w latach poprzednich założono, że będą oni przyjmować analizowane preparaty przez cały rok (365,25 dni).

^{***} w nawiasie przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: minimalnego, maksymalnego oraz najlepiej dopasowanych wartości do danych NFZ

^{†††} [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

2.6. Analiza wpływu na skutki zdrowotne

W ramach niniejszej analizy nie uwzględniono efektów zastosowania porównywanych technologii lekowych ze względu na wykazany w ramach przeprowadzonego przez ██████████ ██████████ przeglądu systematycznego badań klinicznych [39] brak możliwości przeprowadzenia porównania efektywności klinicznej dostępnych opcji terapeutycznych w ██████████ leczenia oraz przedstawione w Stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 55/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 r. [27] informacje, iż porównanie pośrednie wyników badań klinicznych oceniających efektywność eksperymentalną stosowania wszystkich rozpatrywanych interwencji w I rzucie w odniesieniu placebo sugeruje brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania ambrisentanu w odniesieniu do aktualnie finansowanych komparatorów.

██████████
██████████

2.7. Koszty uwzględnione w opracowaniu

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono wyłącznie koszty stosowania preparatów zawierających ambrisentan i aktualnie finansowane ze środków publicznych substancje czynne [30], [31].

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjenta. Nie zidentyfikowano kosztów różniących porównywane schematy leczenia istotnych z perspektywy pacjenta.

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę tylko te dane kosztowe, które były istotne z perspektywy płatnika publicznego oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej.

Dane kosztowe zebrano w czerwcu 2012 roku. Aktualizację danych kosztowych przeprowadzono na przełomie lipca i sierpnia 2012 roku.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych na dzień ██████████ ożenia wniosku dokumentach wydanych przez Prezesa NFZ i Ministra Zdrowia [30], [31], [57].

W ramach przeprowadzonej aktualizacji wykazano, że wykorzystane informacje kosztowe, zgodne ze źródłami przedstawionymi powyżej, odzwierciedlają również informacje z najnowszego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 roku.

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjenta z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego.

Określono koszty różniące należące wyłącznie do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Zidentyfikowano tylko jedną kategorię kosztową istotną z perspektywy płatnika publicznego: koszt stosowania porównywanych schematów terapeutycznych. Tym samym pominięto również koszty świadczeń pobytowych i świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją analizowanego programu zdrowotnego, których wysokość z perspektywy płatnika publicznego została określona na poziomie ██████████ w przeliczeniu na jeden osoborok [54].

W opracowaniu uwzględniono wyłącznie wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację cen leków stosowanych w ramach analizowanego programu zdrowotnego wśród pacjentów z analizowanej populacji.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

W analizie nie uwzględniono dyskontowania wydatków z budżetu płatnika publicznego [42].

2.7.1. Koszt preparatu Volibris®

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym cenę zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Volibris® ustalono na ██████████ za opakowanie zawierające 30 tabletek zawierających 5 lub 10 mg ambrisentanu.

W obliczeniach, których szczegóły przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [54], określono, że płatnik publiczny będzie ponosił koszt leków Volibris® na poziomie limitu ich finansowania, czyli przy uwzględnieniu wyznaczania limitu w grupie ambrisentanu przez prezentację zawierającą ██████████ substancji czynnej w jednostce: ██████████

Na tej podstawie ustalono, że płatnik publiczny, decydując się na objęcie finansowaniem ze środków publicznych stosowania preparatu ambrisentanu w analizowanym wskazaniu, będzie ponosił koszt jednej tabletki (5 lub 10 mg ambrisentanu) wynoszący [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.7.2. Koszt komparatorów

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasady kalkulacji określone w Zarządzeniu Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) oraz wysokości cen i limitów za leku refundowane określonych w Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. [57].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

W ramach przeprowadzonej aktualizacji wykazano, że wykorzystane informacje odzwierciedlają również informacje z najnowszego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 roku.

W analizie założono, że płatnik publiczny ponosi koszt stosowania komparatorów na poziomie wysokości limitu finansowania leków Tracleer®, Ventavis®, Remodulin® i Revatio® obowiązujących w 2012 roku. Uwzględnione koszty jednostkowe komparatorów dla ocenianej technologii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Koszty jednostkowe komparatorów w 2012 roku.

Nazwa leku	Grupa limitowa	Limit finansowania [■]	Zawartość opakowania	Koszt jednostkowy
Tracleer® (56 tabletek á 125 mg)	1056.0, Bosentan	10 515,96	7 000 mg	1,50 ■/mg
Ventavis® (30 ampulek)	1063.0, Iloprost	1 933,63	30 ampulek	64,45 ■/amp.
Revatio® (90 tabletek á 20 mg)	1076.0, Sildenafilum	2 504,52	1 800 mg	1,39 ■/mg
Remodulin®, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1083.0, treprostynilum	13 578,3	20 mg	678,92 ■/mg
Remodulin®, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml		33 946,91	50 mg	678,94 ■/mg
Remodulin®, roztwór do infuzji, 5 mg/ml		67 894,97	100 mg	678,95 ■/mg

W analizie rozpatrywano horyzont czasowy do 2014 roku. W związku z powyższym określono limity finansowania ww. leków z uwzględnieniem różnicy w wysokości marży hurtowej w kolejnych latach okresu 2012 – 2014 [1].

Tabela 12. Koszty jednostkowe komparatorów w 2013 i 2014 roku.

■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

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

Na uwagę zasługuje, że ze względu na brak jawności porozumień podziału ryzyka w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono redukcji wysokości kosztu stosowania komparatorów wynikających z realizacji porozumień podziału ryzyka pomiędzy podmiotami odpowiedzialnymi za ww. produkty lecznicze a Ministrem Zdrowia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.8. Analiza wrażliwości

W ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono analizy wrażliwości ponieważ w ramach analizy podstawowej rozpatrywano skrajne scenariusze wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika publicznego.

W ramach przedstawionych scenariuszy zakresu wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika publicznego uwzględniono wszystkie parametry niepewne zidentyfikowane w ramach niniejszej analizy.

Uwzględnione w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet scenariusze minimalny i maksymalny odpowiadają wynikom wielokierunkowej analizy skrajnych wartości (ang. *extreme values analysis*).

Wartości parametrów, których niepewność została uwzględniona w ramach ww. scenariuszy przedstawiono rozdziałach 2.4.1. - 2.4.4. i 2.5.

3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Zgodnie z §6 ust 1 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [28] w tabelach poniżej przedstawiono aktualne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów z analizowanej populacji.

Przedstawione informacje dotyczą rzeczywistych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na refundację leków stosowanych w analizowanym wskazaniu i zostały określone na podstawie [58]. Ponieważ w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wielkość ocenianej populacji chorych określono na podstawie ekstrapolacji wyników analizy informacji [redacted] [redacted] określone na podstawie [58] dane empiryczne porównano z wynikami przeprowadzonego modelowania.

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki prognozowania ww. wydatków na lata 2012 – 2014 z uwzględnieniem metod opisanych w rozdziale 2.5.

Zgodnie z opinią wnioskiem refundacyjnym w prognozie uwzględniono jednakże tylko dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz (w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej) tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO (por. rozdział 2.5.).

Na uwagę zasługuje, że przedstawione powyżej wydatki z budżetu płatnika publicznego uwzględniają koszty leków obowiązujące w 2011 roku (0,1632 pkt za mg sildenafilu, 0,1559 pkt za mg bozentanu, 6,6132 pkt za ampułkę zawierającą iloprost oraz 69,66 pkt za mg treprostynilu [60]).

Informacje przedstawione w kolejnych rozdziałach uwzględniają zasady kalkulacji kosztów substancji czynnych stosowanych w programach lekowych zdefiniowane w Zarządzeniu Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [31] z późn. zm. oraz wysokości limitów finansowania cen leków obowiązujących zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 roku [57] oraz Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 roku.

3.1. Scenariusz najbardziej prawdopodobny

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz najbardziej prawdopodobnych wartości wszystkich w uwzględnionych w opracowaniu parametrów niepewnych przedstawiono tabelach poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

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

3.1. Scenariusz najbardziej prawdopodobny

3.2. Scenariusz minimalny

W przypadku uwzględnienia stosowania ambrisentanu w analizowanym programie zdrowotnym kwota refundacji NFZ za leki Volibris® wyniesie:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2. Scenariusz minimalny

Wyniki analizy uwzględniającej scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

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

3.2. Scenariusz zmian

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

Rozpatrując scenariusz minimalny wartości parametrów niepewnych zaobserwowano istotny wpływ ww. parametrów niepewnych na wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.



3.3. Scenariusz maksymalny

Wyniki analizy uwzględniającej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

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

3.3. Scenariusz maksymalny

3.4. Scenariusz najlepiej dopasowanych wartości parametrów do danych NFZ

Zaobserwowano, że przy maksymalnych estymacjach wielkości populacji w przypadku uwzględnienia stosowania ambrisentanu w analizowanym programie zdrowotnym kwota refundacji NFZ za leki Volibris® wyniesie:

████████████████████

██

████████████████████████████████

Wyniki rozpatrujące maksymalny scenariusz wielkości populacji sugerują, że wpisanie stosowania ambrisentanu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach zdrowotnych z możliwością jego stosowania wyłącznie w monoterapii ██████ pacjentów z analizowanej populacji

██

██

██

██

3.4. Scenariusz najlepiej dopasowanych wartości parametrów do danych NFZ

Wyniki analizy wpływu na budżet przy uwzględnieniu scenariusza najlepiej dopasowanych wartości parametrów do danych NFZ przedstawiono w tabelach poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

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

3.4. Scenar usz najlep ej dopasowanych wartośc parametrow do danych NFZ

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

W ramach scenariusza najlepiej dopasowanego do danych NFZ, w przypadku uwzględniania stosowania ambrisentanu w analizowanym programie zdrowotnym kwota refundacji NFZ za leki Volibris® wyniesie:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.6. Podsumowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Wiąże się to z faktem, iż w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie koszty stosowania porównywanych substancji czynnych, których wysokość jest regulowana odpowiednim Obwieszczeniem Ministra Zdrowia. Co więcej w analizie nie uwzględniono żadnych kontrowersyjnych założeń dotyczących wysokości wspomnianego kosztu, [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki niniejszej analizy świadczą, że kwota refundacji NFZ za leki Volibris® stosowane w ramach analizowanego programu zdrowotnego wyniesie:

[REDACTED]

**** wyniki scenariusza najlepiej dopasowanych wartości parametrów do danych NFZ dotyczących wartości zrealizowanych świadczeń rzeczowych związanych z TPZ w okresie od stycznia do grudnia 2011 roku.

§§§§ wyniki scenariuszy: minimalnego i maksymalnego wielkości analizowanej populacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

4. Analiza zużytych zasobów

Poniżej przedstawiono wyniki analizy zużycia zasobów.

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

4. Ana za zużytych zasobów

4. Ana za zużytych zasobów										

4. Ana za zuřytych zasobů

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

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika i publicznych decyzyj o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

[Redacted]

<p>[Redacted]</p>			<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

4. Ana za zuřytych zasobůw

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika lub cznego decyzyj o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

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

4. Ana za zużytych zasobów

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

5. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet sugerują, [REDACTED]

[REDACTED]

Stosowanie produktu Volibris® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta, czy świadczeniodawcę.

Analizowany produkt leczniczy jest podawany doustnie w formie tabletek powlekanych [3].

Leczenie produktem leczniczym Volibris® może przebiegać zarówno w warunkach szpitalnych, jak i w warunkach ambulatoryjnych/domowych.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu leczniczego ambrisentanu – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Aspekty etyczne i społeczne

Po szerokim przeanalizowaniu problemu zdecydowano, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych produktu Volibris® nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach. Nie znaleziono również aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie stosowania ambrisentanu w analizowanym wskazaniu spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane,
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Oceniana interwencja spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego przedstawione w Ustawie z dnia 25 czerwca 2009 r. w następującym zakresie:

- wpływa na jakość życia pacjenta, u którego po zastosowaniu ocenianej interwencji ulegnie zmniejszeniu częstotliwość wystąpienia incydentów klinicznych związanych z obniżoną jakością życia,
- wpływa na poprawę zdrowia obywateli przy uwzględnieniu wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej (redukuje ryzyko progresji choroby),
- poprzez zmniejszenie ryzyka progresji choroby może przedłużyć życie pacjentów, u których jest stosowana (zapobiega przedwczesnemu zgonowi),
- cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa,

Tym samym podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej analizowanego problemu pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń gwarantowanych wśród dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej.

Brak finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych może ograniczyć dostęp do świadczeń skutecznych w zapobieganiu przedwczesnego zgonu wśród analizowanych pacjentów.

Tym samym możliwe jest, że oceniana technologia medyczna może stanowić odpowiedź dla grupy osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których stosowanie bozentanu, iloprostu, syldenafilu, treprostynilu lub kombinacji ww. nie było dostatecznie skuteczne lub tolerowane.

Świadczy o tym m.in. status leku sierocego produktu leczniczego Volibris®.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie ambrisentanu w analizowanym wskazaniu zwiększy dostępność analizowanej interwencji dla pacjenta, co istotnie poprawi wyniki zdrowotne dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym z wnioskowanej populacji.

Wyższa różnorodność dostępnych dla pacjenta schematów leczenia powstała w skutek umieszczenia ocenianej technologii medycznej w analizowanym programie zdrowotnym zwiększy możliwości dostosowania rodzaju opcji terapeutycznej do indywidualnych potrzeb chorego, co może sprawić, że zostaną osiągnięte znacznie lepsze wyniki leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w warunkach polskich.

Pacjentów, u których oceniana interwencja znajdzie zastosowanie, będzie cechowała zmniejszona utrata produktywności związana z ponownymi hospitalizacjami, konsultacjami lekarskimi, skutkiem czego rzadziej wystąpią incydenty doprowadzające do okresowej niezdolności do pracy chorych lub ich opiekunów. Jednakże ze względu na brak jednoznacznych dowodów naukowych na potwierdzenie ww. tezy ocena wpływu stosowania ambrisentanu na wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji nie została przeprowadzona.

Ze względu na wielkość analizowanej populacji, należy się spodziewać dużej korzyści wśród małej liczby pacjentów w wyniku finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® w analizowanym wskazaniu.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o umieszczeniu ocenianej technologii lekowej w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach zdrowotnych:

- zwiększy poziom satysfakcji analizowanych pacjentów z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi nowego leku o unikatowym mechanizmie działania,
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjenta z analizowanej populacji,
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację,
- nie będzie wywoływać leku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz lekarzy prowadzących ich terapię,
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Leczenie produktem leczniczym Volibris® przebiega zazwyczaj w warunkach ambulatoryjnych/domowych; jego stosowanie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz dysponujący doświadczeniem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Volibris® nie przeprowadzono identyfikacji przeciwników czy zwolenników rozważanej decyzji.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych stosowania ambrisentanu w analizowanym wskazaniu została przedstawiona w tabeli poniżej.

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

7. Dyskusja

Leki Volibris® stosowane są w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem płucnym w klasach NYHA II-III. Dostępne są 2 rodzaje preparatów ambrisentanu różniące się zawartością substancji czynnej w jednostce: preparat Volibris® 5MG i Volibris® 10MG.

Nadciśnieniem płucnym określa się stan, w którym średnie ciśnienie w tętnicy płucnej przewyższa 25 mm Hg w spoczynku lub 30 mm Hg podczas wysiłku fizycznego. Najczęstsze objawy to: duszność wysiłkowa, ból w klatce piersiowej i omdlenie. Nie są to jednak objawy typowe wyłącznie dla tego wskazania, co często utrudnia diagnozę.

Tętnicze nadciśnienie płucne jest rzadko występującym, postępującym schorzeniem polegającym na niekontrolowanej proliferacji komórek ściany tętniczek płucnych, która prowadzi do ich zwężenia i stopniowej obliteracji, obciążając prawą komorę serca. W krótkim czasie dochodzi do niewydolności prawej komory, spadku przepływu płucnego, a następnie systemowego i śmierci pacjenta. Przebieg kliniczny przypomina dynamiką i rokowaniem nowotwór ██████████ ośliwy. Średni wiek pacjentów nie przekracza 35 lat, a czas przeżycia bez odpowiedniego leczenia – 3 lat. **Ze względu na rzadkie występowanie tętnicze nadciśnienie płucne zostało uznane przez Komisję Europejską za tzw. chorobę sierocą (ang. orphan disease). Podobne uregulowania obowiązują w Australii i USA.**

Idiopatyczne nadciśnienie płucne występuje u 1-2 osób na milion populacji na rok; w Polsce rozpoznaje się je u około 35-70 osób rocznie. Biorąc pod uwagę pozostałe jednostki chorobowe prowadzące do tętniczego nadciśnienia płucnego, zapadalność ogółem wynosi około 4-5 przypadków na milion populacji. Jednakże aktualne dane wskazują na rosnący trend zapadalności na nadciśnienie płucne na świecie [51], [52].

Informacje uzyskane z ██████████ wskazują, że nadciśnienie płucne jest śmiertelną chorobą o wyjątkowo niekorzystnym rokowaniu – większość pacjentów umiera w ciągu 2 do 3 lat od rozpoznania [51], [52], [48]. Najbardziej aktualne doniesienia sugerują istotnie wyższą przeżywalność pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddawanych odpowiednio dobranemu leczeniu – przeżywalność wśród takich pacjentów wynosi od 88% do 90% w skali roku [49], [45], [53].

W związku z powyższym istnieje pilna potrzeba zwiększenia wykrywalności (nadciśnienie płucne jest z reguły rozpoznawane na późnym etapie choroby) i polepszenia rokowań pacjentów z analizowanej

populacji. Powyższe można osiągnąć poprzez umożliwienie klinicyście indywidualnego dostosowania sposobu leczenia do pacjenta z nadciśnieniem płucnym.

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z tytułu finansowania opieki medycznej pacjentów z analizowanej populacji w przypadku braku finansowania ze środków publicznych terapii preparatami Volibris® (scenariusz istniejący) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy zostanie podjęta decyzja o finansowaniu ze środków publicznych leczenia preparatami ambrisentanu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w ramach Katalogu terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (nowy scenariusz).

W opracowaniu uwzględniono przejście zarówno pacjentów rozpoczynających leczenie I [redacted] (po niepowodzeniu leczenia sildenafilem lub bozentanem w ramach [redacted]), jak i tych kontynuujących leczenie I [redacted], np. pacjent już stosujący Remodulin® ma możliwość zmiany na ambrisentan. [redacted]

Na uwagę zasługuje fakt, iż w przypadku skomplikowanych, sierocych schorzeń, do których niewątpliwie należy tętnicze nadciśnienie płucne często brakuje wiarygodnych danych klinicznych pozwalających na pełne określenie efektywności klinicznej analizowanego preparatu lub jego wpływu na jakość życia leczonych pacjentów czy ich *compliance* (ang.).

Przy zakładanym braku istotnej statystycznie różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania preparatów ambrisentanu w odniesieniu do podawania iloprostu, treprostynilu i bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, zaistniały warunki do przeprowadzenia analizy wpływu na budżet pomijającej koszty związane ze skutecznością porównywanych interwencji.

[REDACTED]

Wygoda pacjenta i możliwość lepszego stosowania się do zaleceń lekarza świadczą, że oceniany schemat terapeutyczny oraz stosowanie bozentanu stanowią najlepsze formy terapii dla pacjenta z tętniczym nadciśnieniem płucnym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki niniejszej analizy sugerują, że wprowadzenie preparatów ambrisentanu do leczenia pacjentów z nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA [REDACTED]

[REDACTED] Wprowadzenie ocenianego schematu terapeutycznego do standardowej opieki medycznej pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym pozwoli zwiększyć dostępność terapii z wykorzystaniem ambrisentanu dla pacjenta ze względu na zniwelowanie kosztu terapii z perspektywy świadczeniodawcy.

[REDACTED]

W przeciwieństwie do komparatorów, oceniane preparaty Volibris® podawane są raz dziennie pacjentom z analizowanej populacji. W przypadku długoterminowych terapii mniejsza liczba aplikacji

leku może przełożyć się na wyższy *compliance* (ang.) i tym samym na poprawę jakości życia i skuteczności leczenia.

8. Wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpisanie stosowania preparatów Volibris® w terapii dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach zdrowotnych Narodowego Funduszu Zdrowia, [REDACTED] zwiększy liczbę dostępnych dla pacjenta sposobów leczenia i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego pacjenta cierpiącego na tę rzadką, aczkolwiek śmiertelną chorobę.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

++++ wyniki scenariusza najlepiej dopasowanych wartości parametrów do danych NFZ dotyczących wartości zrealizowanych świadczeń rzeczowych związanych z TPZ w okresie od stycznia do grudnia 2011 roku.

++++ wyniki scenariuszy: minimalnego i maksymalnego wielkości analizowanej populacji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9. Bibliografia

- [1] 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.
 - [2] Ustawą z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej (Dz.U. 2010 nr 238 poz. 1578)
 - [3] Charakterystyka produktu leczniczego Volibris.
 - [4] Portal internetowy Agencji Oceny Technologii Medycznych. www.aotm.gov.pl.
 - [5] Informacja o zawartych umowach przez Oddziały Wojewódzkie Narodowego Funduszu Zdrowia w 2011 roku, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>.
 - [6] Portal internetowy Głównego Urzędu Statystycznego, www.stat.gov.pl.
 - [7] Tan-Torres Edejer T et al.: Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
 - [8] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
 - [9] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
 - [10] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
 - [11] Zeliś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
 - [12] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
 - [13] The Cost Effectiveness Analysis Registry Database. Center for the Evaluation of Value and Risk in Health (CEVR); <https://research.tufts-nemc.org/cear/>.
 - [14] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
 - [15] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
 - [16] Benbassat J, Baumal R: The time horizons of formal decision analyses. Q J Med, 2007. doi:10.1093/qjmed/hcm030.
 - [17] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
 - [18] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
 - [19] Ades AE, Lu G, Claxton K: Expected value of sample information calculations in medical decision modeling. Med Decis Making. 2004 Mar-Apr;24(2):207-27.
 - [20] O'Brien BJ. Briggs AH. Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
 - [21] Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
-

- [22] Caro JJ. Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(4):323-32.
- [23] Elizandro D, Taha H: *Simulation of Industrial Systems: Discrete Event Simulation Using Excel/VBA*. Auerbach Publications; 1 edition (17 Dec 2007).
- [24] Portal internetowy Narodowego Funduszu Zdrowia, www.nfz.gov.pl.
- [25] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu Medycyna Praktyczna, www.mp.pl.
- [26] Informator Ministerstwa Zdrowia o refundowanych produktach leczniczych, bil.aptek.pl/servlet/specjalista/!listl.
- [27] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 55/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®)” w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.
- [28] 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.
- [29] Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ; Treprostynil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostynil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Mar 15;165(6):800-4.
- [30] Opis programu zdrowotnego „Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego (TNP) (ICD-10 I 27, I 27.0)”. Załącznik nr B.31. w Załączniku nr 2 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [57].
- [31] Załącznik 1m do zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [32] Charakterystyka produktu leczniczego Ventavis.
- [33] Charakterystyka produktu leczniczego Tracleer.
- [34] Charakterystyka produktu leczniczego Remodulin.
- [35] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N et al.: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346 (12): 896-903.
- [36] Drummond M.F., O'Brien B., Stoddart G.L., Torrance G.W.; *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [37] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [38] Łanda K. (red.). *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*. CEESTAHC, Kraków / Warszawa, wrzesień 2009 roku.

- [40] Briggs AH, Ades AE, Price MJ: Probabilistic sensitivity analysis for decision trees with multiple branches: use of the Dirichlet distribution in a Bayesian framework. *Med Decis Making*. 2003 Jul-Aug;23(4):341-50.
- [41] Neapolitan RE: The principle of interval constraints: a generalization of the symmetric Dirichlet distribution. *Math Biosci*. 1991 Feb;103(1):33-44.
- [42] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf (ostatnia aktualizacja: 5 kwietnia 2012).
- [43] Przeprowadzone na zlecenie Agencji Oceny Technologii Medycznych badanie ankietowe pod tytułem: "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce istniejąca praktyka" (grudzień 2007 roku); www.aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06_Badanie_Ankietowe_PL.pdf
- [44] Przeprowadzona na zlecenie Agencji Oceny Technologii Medycznych analiza wpływu na budżet pod tytułem: "Zastosowanie bozentanu, epoprostenolu, iloprostu, syldenafilu i treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce" (grudzień 2007 roku). www.aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06_Analiza_Wplywu_na_Budzet.pdf.
- [45] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A i wsp.: Pulmonary Arterial Hypertension in France. Results from a National Registry, *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-1030.
- [46] Galie N, Olschewski H, Oudiz R, Torres F et al.: Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117.
- [47] Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al.: Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
- [48] Yen-Fu Chen et al.: Clinical and cost effectiveness of treatments for pulmonary arterial hypertension (PAH) within their licensed indications. www.nice.nhs.uk.
- [49] Humbert M: Update in Pulmonary Arterial Hypertension 2007. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 177. pp 574-579, 2008.
- [50] Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ; Treprostynil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostynil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Mar 15;165(6):800-4.
- [51] Appelbaum L et al.: Primary pulmonary hypertension in Israel. A national Survey. *Chest*, 2001. 119(6): 1801-1806.
- [52] Tueller C et al.: Epidemiology of pulmonary hypertension: New data from Swiss registry. *Swiss Med WKLY*, 2008. 138(25-26): 379-384.

- [55] Garin MC, Clark L, Chumney EC, Simpson KN, Highland KB. Cost-utility of treatments for pulmonary arterial hypertension: a Markov state-transition decision analysis model. *Clin Drug Investig.* 2009;29(10):635-46. doi: 10.2165/11317820-000000000-00000. Abstract.
- [56] Ustawa z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy ocenach. *Dziennik Ustaw* nr 118. Poz. 989.
- [57] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r.
- [58] Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r. Komunikat DGL z 15 marca 2012 roku
- [60] Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 39/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 sierpnia 2011 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Idiopatyczne PAH <input checked="" type="checkbox"/> Rodzinne PAH <input checked="" type="checkbox"/> PAH o etiologii kolagenoz <input checked="" type="checkbox"/> PAH związane z wadami serca <input type="checkbox"/> porto-pulmonary <input type="checkbox"/> PAH związane z zakażeniem HIV <input type="checkbox"/> Inne, proszę wskazać jakie:	[REDACTED]
------------	--	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>			
	<p>[REDACTED]</p>			
	<p>[REDACTED]</p>			
	<p>[REDACTED]</p>			
	<p>[REDACTED]</p>			
	<p>[REDACTED]</p>			
	<p>[REDACTED]</p>			
	<p>[REDACTED]</p>			
<p>[REDACTED]</p>				
<p>[REDACTED]</p>				
<p>[REDACTED]</p>				
<p>[REDACTED]</p>				

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED] 3)		[REDACTED]	
[REDACTED] 11)		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

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

<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		

		<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	
		<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	
		<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>		[REDACTED]	
		[REDACTED]	
		[REDACTED]	
		[REDACTED]	
		[REDACTED]	
		[REDACTED]	
		[REDACTED]	
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>		[REDACTED]	
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>		[REDACTED]	

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrsentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>§1.</p> <p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>1.</p> <p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>2.</p> <p>[Redacted text]</p>	<p>§2.</p> <p>[Redacted text]</p>

10. Aneks

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>§3.</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>1.</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>2.</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>3.</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>4.</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrsantan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>5. [Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>6. [Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>7. [Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>8. [Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

10. Aneks

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	9. [REDACTED]	[REDACTED]	10. [REDACTED]	\$4. [REDACTED]	1. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2. [REDACTED]	[REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

[Redacted]	[Redacted]
3. [Redacted]	[Redacted]
4. [Redacted]	[Redacted]
a. [Redacted]	[Redacted]
b. [Redacted]	[Redacted]
c. [Redacted]	[Redacted]
d. [Redacted]	[Redacted]
5. [Redacted]	[Redacted]
2. [Redacted]	[Redacted]
1. [Redacted]	[Redacted]
2. [Redacted]	[Redacted]

10. Aneks

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
1. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
a. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

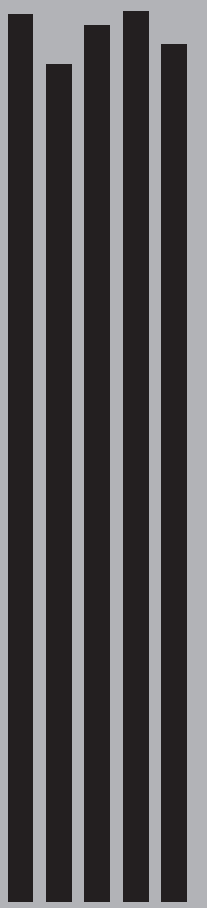



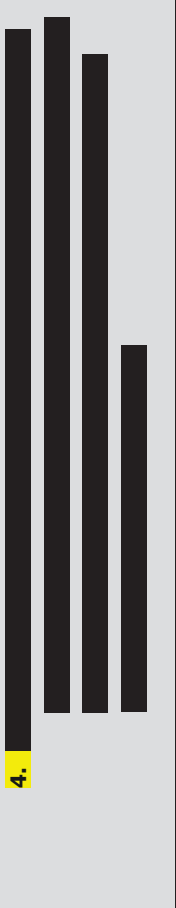





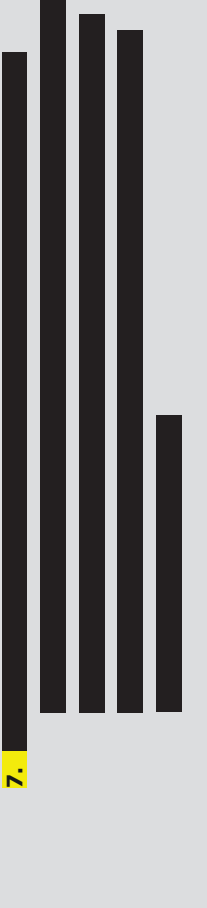

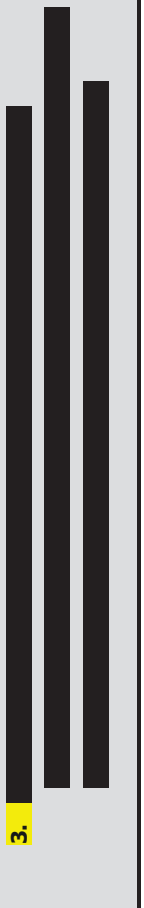
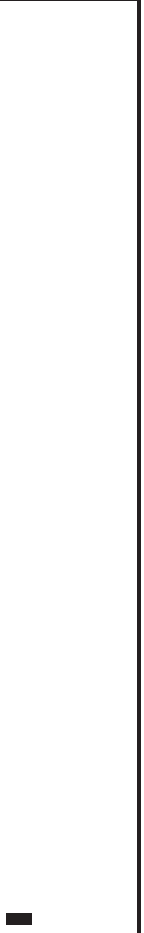
Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

10. Aneks

[REDACTED]	[REDACTED]
<p>6. [REDACTED]</p>	[REDACTED]
<p>7. [REDACTED]</p>	[REDACTED]
<p>4. [REDACTED]</p>	[REDACTED]
<p>§5. [REDACTED]</p>	[REDACTED]
<p>1. [REDACTED]</p>	[REDACTED]
<p>1. [REDACTED]</p>	[REDACTED]
<p>2. [REDACTED]</p>	[REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>3. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>2. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>1. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>a. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>b. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>2. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>3. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>



















	
	
4. 	
5. 	
6. 	
7. 	
3. 	

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>4. [REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>5. [REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>1. [REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>2. [REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>6. [REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>1. [REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	2. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	3. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	7. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	8. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	9. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

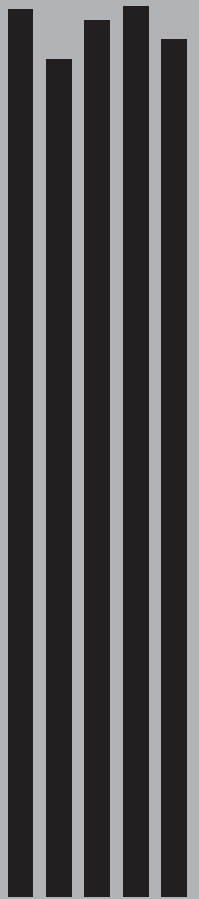










	
<p>1. </p>	<p>■ </p>
<p>2. </p>	<p>■ </p>
<p>3. </p>	<p>■ </p>
<p>10. </p>	<p>■ </p>
<p>1. </p>	<p>■ </p>
<p>2. </p>	<p>■ </p>
<p>11. </p>	<p>■ </p>
<p>12. </p>	<p>■ </p>

10. Aneks

<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>§6.</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>1.</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>1.</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>a.</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>b.</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>c.</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>2.</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

<p>3.</p>	
<p>4.</p>	
<p>5.</p>	

	
	
<p>6.</p> 	
<p>7.</p> 	
<p>8.</p> 	
<p>9.</p> 	

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>10. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>2. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>3. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>4. [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
1. [Redacted]	[Redacted]
2. [Redacted]	[Redacted]
5. [Redacted]	[Redacted]
6. [Redacted]	[Redacted]
§7. [Redacted]	[Redacted]
1. [Redacted]	[Redacted]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
1. [Redacted]	[Redacted]
2. [Redacted]	[Redacted]
3. [Redacted]	[Redacted]
4. [Redacted]	[Redacted]
2. [Redacted]	[Redacted]
3. [Redacted]	[Redacted]

11. Spis tabel

[Redacted content]

12. Spis wykresów

Wykres 1. Dawkowanie bozentanu wśród pacjentów rozpoczynających terapię w ramach Programu (A) i wśród pacjentów kontynuujących leczenie w ramach programu zdrowotnego NFZ (B).	16
Wykres 2. Tygodniowe zużycie treprostynilu: opierające się na średniej wartości dawki podtrzymującej (1A.), dolnej granicy 95% przedziału ufności (1B.) lub górnej granicy 95% przedziału ufności (1C.).	19
Wykres 3. Liczebność analizowanej populacji uwzględniona w ramach scenariusza minimalnego wielkości subpopulacji 1.....	38
Wykres 4. Liczebność analizowanej populacji uwzględniona w ramach scenariusza minimalnego wielkości subpopulacji 2.....	39
Wykres 5. Liczebność analizowanej populacji uwzględniona w ramach scenariusza maksymalnego wielkości subpopulacji 1.....	40
Wykres 6. Liczebność analizowanej populacji uwzględniona w ramach scenariusza maksymalnego wielkości subpopulacji 2.....	41

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Porozumienie podziału ryzyka podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w ramach programu lekowego NFZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”

[Redacted]

[Redacted]

Porozumienie podziału ryzyka podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w ramach programu lekowego NFZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3. Identyfikacja aspektów wpływających na ryzyko podjęcia decyzji o finansowaniu ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Porozumienie podziału ryzyka podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w ramach programu lekowego NFZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Porozumienie podziału ryzyka podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w ramach programu lekowego NFZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

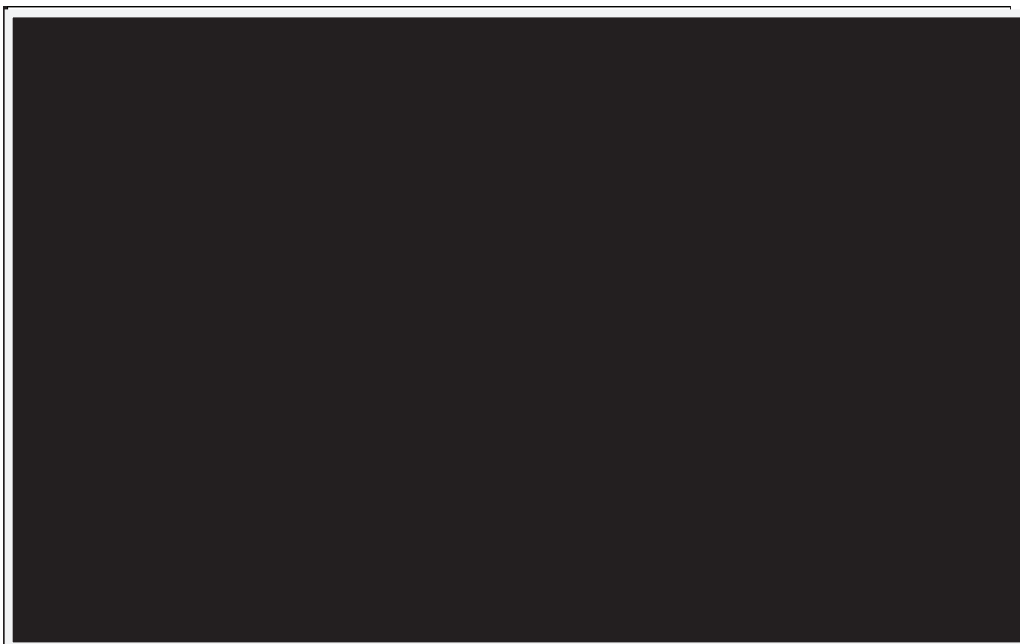
[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porozumienie podziału ryzyka podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w ramach programu lekowego NFZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]









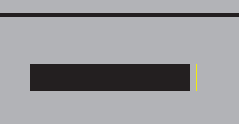



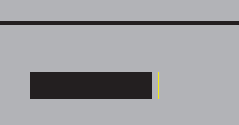


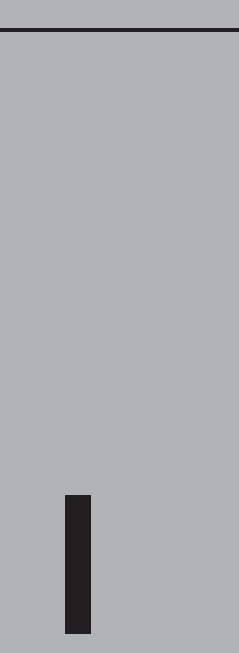
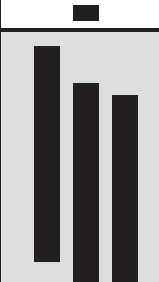

Porozumienie podziału ryzyka podjęte decyzją dotyczącą finansowania ze środków publicznych stosowanego produktu leczniczego Vo br s[®] (ambrisentan) w ramach programu ekonomicznego NFZ „Leczenie tętnicy naczyń i serca płucnego”

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

Porozumienie podziału ryzyka podjęte decyzją dotyczącą finansowania z środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s[®] (ambrsentan) w ramach programu ekowego NFZ „Leczenie tętno nadciśnienia płucnego”

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

6.1. Wyniki analizy ekonomicznej [5] z uwzględnieniem porozumienia a podziału ryzyka

Porozumienie podziału ryzyka podjęcie decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo brs® (ambrsentan) w ramach programu ekowego NFZ „Leczenie tętno nadciśnienia płucnego”

























6.1. Wyniki analizy ekonomicznej [5] z uwzględnieniem porozumienia a podziału ryzyka

Porozumienie podziału ryzyka podjęcie decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s[®] (ambrsentan) w ramach programu ekowego NFZ „Leczenie tętna nadciśnienia płucnego”



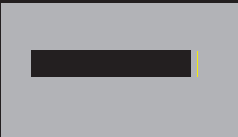
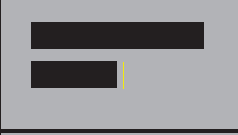























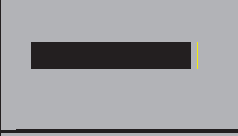














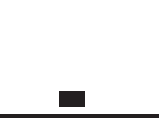
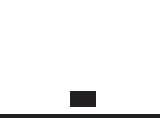



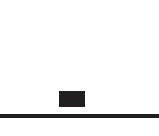
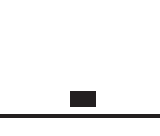





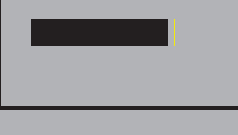















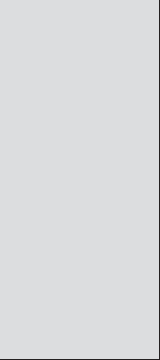


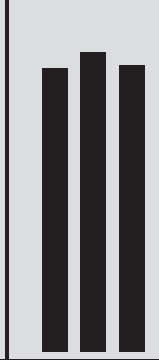
6.1. Wynik analiza z ekonomycznej [5] z uwzględnieniem porozumienia a podziału ryzyka

Porozumienie podziału ryzyka podjęcie decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo brs® (ambrsentan) w ramach programu ekowego NFZ „Leczenie tętno nadciśnienia płucnego”

6.1. Wyniki analizy ekonomicznej [5] z uwzględnieniem porozumienia a podziału ryzyka

Porozumienie podziału ryzyka podjęte decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo brs® (ambrsentan) w ramach programu ekowego NFZ „Leczenie tętno nadciśnienia płucnego”

6.1. Wyniki analizy ekonomicznej [5] z uwzględnieniem porozumienia a podziału ryzyka

		Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4
Kategoria A	Podzespół 1	Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
	Podzespół 2	Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
	Podzespół 3	Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
	Podzespół 4	Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
	Podzespół 5	Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria B	Podzespół 6	Niski	Niski	Niski	Niski
	Podzespół 7	Niski	Niski	Niski	Niski
	Podzespół 8	Niski	Niski	Niski	Niski
	Podzespół 9	Niski	Niski	Niski	Niski
Kategoria C	Podzespół 10	Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
	Podzespół 11	Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria D		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria E		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria F		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria G		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria H		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria I		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria J		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria K		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria L		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria M		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria N		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria O		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria P		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria Q		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria R		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria S		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria T		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria U		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria V		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria W		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria X		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria Y		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki
Kategoria Z		Wysoki	Wysoki	Wysoki	Wysoki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porozumienie podziału ryzyka podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w ramach programu lekowego NFZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Porozumienie podziału ryzyka podjęcie decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Vo br s® (ambrsentan) w ramach programu ekowego NFZ „Leczenie tętno nadciśnienia płucnego”

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

* wyniki scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji opartego na wartości parametrów niepewnych określonych w ramach badania kwestionariuszowego lub danych z rejestru PHPOL [6]

† wyniki scenariusza najlepiej dopasowanych wartości parametrów do danych NFZ dotyczących wartości zrealizowanych świadczeń rzeczowych związanych z TPZ w okresie od stycznia do grudnia 2011 roku [6]

‡ wyniki scenariuszy: minimalnego i maksymalnego wielkości analizowanej populacji [6]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[§] wyniki scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji opartego na wartości parametrów niepewnych określonych w ramach badania kwestionariuszowego lub danych z rejestru PHPOL [6]

^{**} wyniki scenariusza najlepiej dopasowanych wartości parametrów do danych NFZ dotyczących wartości zrealizowanych świadczeń rzeczowych związanych z TPZ w okresie od stycznia do grudnia 2011 roku [6]

^{††} wyniki scenariuszy: minimalnego i maksymalnego wielkości analizowanej populacji [6]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing two paragraphs of obscured content]

Porozumienie podziału ryzyka podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w ramach programu lekowego NFZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan)
w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®),
treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w
leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III
klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

centrumhta@centrumhta.com

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania..... 5

Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 8

Kluczowe informacje z analizy 9

Streszczenie 12

1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej 22

2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej 23

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej	23
2.2. Metody wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych).....	24
2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	25
2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego	26
2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa.....	27
2.6. Selekcja informacji.....	28
2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych	29
2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej.....	30
2.9. Synteza danych	31
3. Analiza problemu decyzyjnego.....	35
3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym.....	35
3.2. Populacja	37
3.3. Interwencja wnioskowana	37
3.4. Interwencje alternatywne – komparatory (refundowane technologie opcjonalne).....	38
3.5. Efekty zdrowotne.....	38
4. Przegląd medycznych baz danych.....	40
4.1. Wstęp.....	40
4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych.....	40
4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT lub nonRCT) włączonych do analizy klinicznej.....	44
5. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej).....	46
5.1. Analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej).....	48
5.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej)	49
5.3. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej).....	50
6. Analiza efektywności klinicznej komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych (bozentan, iloprost, treprostynil oraz duoterapia – sildenafil + iloprost) w terapii █████ tętniczego nadciśnienia płucnego	51
7. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo.....	54
7.1. Analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo	56
7.2. Analiza bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo	68
8. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu z bozentanem	75
8.1. Analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego względem bozentanu – porównanie pośrednie	76
8.2. Analiza profilu bezpieczeństwa ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego względem bozentanu – porównanie pośrednie	80
8.3. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego względem bozentanu – zestawienie danych	82

8.4. Podsumowanie wyników efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDACTED]u tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu pośrednim z bozentanem.....	84
9. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDACTED]u tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu z iloprostem.....	86
9.1. Analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDACTED]u tętniczego nadciśnienia płucnego względem iloprostu – porównanie pośrednie	87
9.2. Analiza profilu bezpieczeństwa ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDACTED]u tętniczego nadciśnienia płucnego względem iloprostu – porównanie pośrednie	88
9.3. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDACTED]u tętniczego nadciśnienia płucnego względem iloprostu – zestawienie danych	90
9.4. Podsumowanie analizy efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDACTED]u tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu pośrednim z iloprostem	91
10. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDACTED]u tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu z treprostynilem	94
10.1. Analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDACTED]u tętniczego nadciśnienia płucnego względem treprostynilu – porównanie pośrednie	95
10.2. Analiza profilu bezpieczeństwa ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDACTED]u tętniczego nadciśnienia płucnego względem treprostynilu – porównanie pośrednie	96
10.3. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDACTED]u tętniczego nadciśnienia płucnego względem treprostynilu – zestawienie danych	97
10.4. Podsumowanie analizy efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDACTED]u tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu pośrednim z treprostynilem.....	99
11. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDACTED]u tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu z duoterapią (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem)	101
12. Badania o niższej wiarygodności	102
13. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa ambrisentanu.....	105
13.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych	105
13.2. Inne źródła danych dotyczące bezpieczeństwa.....	109
13.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ambrisentanu	112
14. Opracowania wtórne (badania wtórne).....	114
14.1. Wstęp	114
14.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)	114
15. Dyskusja	117
16. Ograniczenia analizy klinicznej.....	129
17. Wnioski końcowe	135
18. Bibliografia	139
19. Spis tabel, wykresów, schematów	148
20. Aneks.....	157
20.1. Przegląd medycznych baz danych	157
20.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej	189
20.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych	191
20.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy lub porównania pośredniego	206
20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (<i>critical appraisal</i>) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.....	223
20.6. Badania nieopublikowane	254

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

20.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności	257
20.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań wtórnych (badań wtórnych).....	267
20.9. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) w leczeniu █████ tętniczego nadciśnienia płucnego.....	281
20.10. Wykresy uzupełniające analizę kliniczną	285
20.11. Zestawienie danych dla wyników badań przydatnych do porównania pośredniego ambrisentanu z wybranymi, refundowanymi technologiami opcjonalnymi (█████).....	310
20.12. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad	314
20.13. Analiza wyników w skali GRADE	316
20.14. Tabele pomocnicze.....	323

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
6-MWT	ang. <i>6-Minute Walk Test</i> ; 6-minutowy test chodu
AIR	ang. <i>Aerosolized Iloprost Randomized Study Group</i> ; Akronim randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne iloprostu podawanego w postaci wziewnej w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu do placebo.

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ARIES	ang. <i>Ambrisentan in Patients with Moderate to Severe Pulmonary Arterial Hypertension</i> ; Akronim randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu do placebo.
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
BREATHE	ang. <i>Bosentan Randomised Trial of Endothelin Antagonist Therapy for PAH</i> ; Akronim randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu do placebo.
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
cGMP	ang. <i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i> ; Cykliczny guanozynomonofosforan
CHD	ang. <i>Congenital Heart Defects</i> ; Wrodzone wady serca
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CTD	ang. <i>Connective Tissue Diseases</i> ; Choroby tkanki łącznej
EARLY	ang. <i>Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension</i> ; Akronim randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano efekty kliniczne bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu do placebo.
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ERA	ang. <i>Endotelin Receptor Antagonist</i> ; Antagonista receptora endoteliny
ET-1	Endotelina-1

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (sylденаfil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV₁	ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> ; Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IPAH	ang. <i>Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension</i> ; Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mPAP	ang. <i>Mean Pulmonary Arterial Resistance</i> ; Średnie ciśnienie w tętnicach płucnych
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> ; Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PAH	ang. <i>Pulmonary Arterial Hypertension</i> ; Tętnicze nadciśnienie płucne
PASP	ang. <i>Pulmonary Arterial Systolic Pressure</i> ; Skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej
PDE, PDE-I	ang. <i>Phosphodiesterase, Phosphodiesterase Inhibitor</i> ;

	Fosfodiesteraza, inhibitor fosfodiesterazy
PGI₂	Prostacyklina
PH	ang. <i>Pulmonary Hypertension</i> ; Nadciśnienie płucne
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wyniki, badanie
PPA (PP)	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ;
QUOROM	ang. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i> ; Zalecenia dotyczące jakości sprawozdawczości z meta-analiz
PVR	ang. <i>Pulmonary Vascular Resistance</i> ; Opór naczyń płucnych
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RTG	Technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie
RVSP	ang. <i>Right Ventricular Systolic Pressure</i> ; Ciśnienie skurczowe w prawej komorze
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
SVR	ang. <i>Systemic Vascular Resistance</i> ; Opór naczyń w krążeniu systemowym
ULN	ang. <i>Upper Limit of Normal</i> ; Górna granica normy
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VITAL	ang. <i>Quality of liVes Improved with bosentan in AuStraLiA</i> ; Akronim badania klinicznego oceniającego jakość życia po zastosowaniu bozentanu w leczeniu ████████ tętniczego nadciśnienia płucnego
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [133]
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (sylденаfil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [133]
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Kluczowe informacje z analizy

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

- II. Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [115], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [116] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [133].
- III. Analizę przeprowadzono w odniesieniu do wybranych, refundowanych technologii opcjonalnych, takich jak: bozentan, iloprost, treprostynil oraz duoterapia tj. syldenafil w skojarzeniu z iloprostem.
- IV. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych artykułów referencyjnych dotyczących randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego w leczeniu █████ tętniczego nadciśnienia płucnego, względem wybranych aktywnych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych). Nie udało się również zidentyfikować randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne analizowanych substancji względem wspólnego komparatora, umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego w analizowanym wskazaniu (I █████ leczenia). Zidentyfikowano natomiast 1 nierandomizowane badanie kliniczne [1]-[2], przeprowadzone bez grupy kontrolnej, w którym oceniano efekty kliniczne ambrisentanu stosowanego w ramach terapii █████ tętniczego nadciśnienia płucnego (u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie bozentanem lub/oraz sitaksentanem doprowadziło do wystąpienia hepatotoksyczności). Również w przypadku bozentanu i iloprostu (refundowanych technologii opcjonalnych) zidentyfikowano badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej oraz opisy przypadków) oceniające ich zastosowanie w leczeniu █████ tętniczego nadciśnienia płucnego [139], [140]-[141], [142]. Ponadto, nie odnaleziono żadnych badań, w których oceniano efekty kliniczne treprostynilu, duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) w leczeniu █████ tętniczego nadciśnienia płucnego.
- V. Z powodu niewielkiej liczby doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych leczenia ambrisentanem w terapii █████ nadciśnienia płucnego zdecydowano, iż niniejsza analiza zostanie uzupełniona o wyniki dla efektywności klinicznej ambrisentanu w porównaniu z ww. refundowanymi technologiami opcjonalnymi w leczeniu █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego. W związku z powyższym w ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono: 2 randomizowane badania kliniczne o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 opisane w publikacjach [3]-[7], w których oceniano efekty kliniczne ambrisentanu w leczeniu █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo. W referencyjnych badaniach oceniano efekty kliniczne ambrisentanu stosowanego w dawkach zarejestrowanych tj. 5 mg oraz 10 mg/dobę (zgodnie ze wskazaniami w ChPL). W ramach przeprowadzonego wyszukiwania ponownie nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących ambrisentan z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) w leczeniu █████ u nadciśnienia płucnego. Odnaleziono jednak badania potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego oceniające skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa bozentanu (3 badania) [8], [9]-[10], [11]-[15], iloprostu (1 badanie) [16]-[17] oraz treprostynilu (2 badania) [18], [19] w bezpośrednim porównaniu do placebo w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddanych terapii █████ u; nie odnaleziono żadnych badań, w których oceniano efekty kliniczne duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) w bezpośrednim porównaniu do placebo.
- VI. Pomimo wykazania pewnych różnic w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji pacjentów analizowanych w badaniach o akronimach ARIES-1 i ARIES-2 oraz badaniach potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego efektów klinicznych ambrisentanu w dawkach rejestracyjnych (5 mg i 10 mg/dobę) z wybranymi, refundowanymi technologiami opcjonalnymi w terapii █████ u, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania ww. opcji terapeutycznych dla wspólnych punktów końcowych poddanych ocenie w referencyjnych badaniach klinicznych.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (sylденаfil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

- VII. Ocenę efektywności klinicznej ambrisentanu przedstawiono w oparciu o wszystkie dostępne źródła informacji: 1 nierandomizowane badanie kliniczne [1]-[2], przeprowadzone bez grupy kontrolnej dotyczące terapii █████, 2 badania RCT dotyczące bezpośredniego porównania ambrisentanu z placebo [3]-[7] w terapii █████u, badania przeprowadzone bez grupy kontrolnej: dotyczące zastosowania ambrisentanu w I rzucie [20]-[27], [28]-[30], [31]-[34], [35]-[36], dotyczące zastosowania ambrisentanu w terapii skojarzonej z syldenafilem [37]-[39], [40] oraz dotyczące zastosowania ambrisentanu w leczeniu pacjentów z █████ [41], badania nieopublikowane [42]-[49], dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raporty o działaniach niepożądanych i inne doniesienia naukowe wykorzystane przy dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [50]-[67] oraz opracowania (badania) wtórne [68]-[81].
- VIII. Na podstawie wyników nierandomizowanego badania [1]-[2] można wnioskować, że zastosowanie ambrisentanu w terapii █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym **charakteryzuje się niskim ryzykiem wystąpienia hepatotoksyczności**, jak i wykazuje skuteczność kliniczną odzwierciedloną **istotną statystycznie poprawą wydolności wysiłkowej, poprawą jakości życia pacjentów**, a także **istotną statystycznie redukcją nasilenia duszności ocenianej w skali Borga** w odniesieniu do wartości początkowych.
- IX. Wyniki badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty zastosowania bozentanu [140]-[141], [142] oraz iloprostu w postaci wziewnej [139], wskazują na skuteczność ww. preparatów w terapii █████ u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, niemniej jednak ograniczona ilość danych, jak i niski poziom wiarygodności zidentyfikowanych doniesień naukowych uniemożliwiają sformułowanie definitywnych wniosków w zakresie zastosowania ocenianych preparatów w terapii █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.
- X. Wyniki randomizowanych badań klinicznych o akronimach ARIES-1 i AREIS-2 wykazały, że **stosowanie ambrisentanu (w każdej z analizowanych dawek tj. 2,5 mg, 5 mg, 10 mg/dobę) wiąże się z istotną statystycznie poprawą wydolności wysiłkowej ocenianej w teście 6-MWD** [3]-[7]. Ponadto, **ambrisentan podawany w dawce 5 mg/dobę w istotny statystycznie sposób wpływa na wydłużenie czasu do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby oraz na istotną poprawę klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w porównaniu do wyników obserwowanych w grupach, w których podawano placebo**. Łączna analiza danych z badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 wykazała, że **terapia ambrisentanem w zakresie dawek: 2,5–10 mg/dobę wiąże się z istotną redukcją stopnia nasilenia duszności ocenianej w skali Borga w porównaniu z grupą otrzymującą placebo**. W badaniu o akronimie ARIES-2 wykazano, że w porównaniu z grupą otrzymującą placebo **terapia ambrisentanem, zarówno w dawce 2,5 mg lub 5 mg/dobę wpływa na istotną poprawę jakości życia pacjentów**, co oceniano za pomocą kwestionariusza SF-36 [3]-[7].

Wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg oraz 10 mg/dobę [3]-[7], a bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę w zakresie: poprawy wydolności wysiłkowej pacjentów, stopnia redukcji nasilenia duszności, ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn [8] oraz ryzyka pogorszenia klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego w skali NYHA [9]-[10]. Niemniej jednak, porównanie zmian dystansu pokonywanego w teście 6-MWD pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg, jak i dawce 10 mg/dobę z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10] wskazało na istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść terapii bozentanem.

W przypadku pośredniego porównania obu dawek ambrisentanu [3]-[7] z podawanym wziewnie iloprostem [16]-[17] wykazano porównywalną skuteczność kliniczną analizowanych preparatów w odniesieniu do ryzyka pogorszenia klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego oraz ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

- Wyniki pośredniego porównania ambrisentanu, zarówno w dawce 5 mg, jak i 10 mg/dobę [3]-[7] z treprostynilem [18] wykazały natomiast, że terapia ambrisentanem wiąże się z istotną statystycznie większą poprawą wydolności wysiłkowej pacjentów niż w przypadku stosowania treprostynilu w postaci ciągłej infuzji podskórnej. Pomiędzy terapią ambrisentanem, a treprostynilem nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w trakcie 12 tygodni leczenia.
- XI. Wyniki badań przeprowadzonych bez grup kontrolnych w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym wskazały na **skuteczność kliniczną ambrisentanu mierzoną poprawą wydolności wysiłkowej, poprawą klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, zmniejszeniem nasilenia duszności** [20]-[27], [31]-[34], [35]-[36], a także **zmniejszeniem ryzyka wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby oraz zgonu z jakichkolwiek przyczyn** [20]-[27] (w porównaniu ze stanem początkowym) zarówno w krótkim, jak i długim okresie leczenia/obserwacji. Wyniki badań, w których ambrisentan dodany został do terapii syldenafilem wskazują, że taki schemat leczenia jest skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [37]-[39], [40]. Skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa ambrisentanu potwierdzono również w przypadku zastosowania analizowanego preparatu w terapii zespołu Eisenmengera [41].
- XII. W badaniach klinicznych, zarówno randomizowanych tj. o akronimach ARIES, jak i przeprowadzonych bez grupy kontrolnej **wykazano dobry profil bezpieczeństwa ambrisentanu, szczególnie w zakresie relatywnie niskiego ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności w trakcie leczenia.**
- XIII. Wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich wskazały na brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy terapią ambrisentanem w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę, a stosowaniem bozentanu, iloprostu lub treprostynilu w zakresie ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych, jak m.in.: bóle głowy, uderzenia gorąca oraz duszności. Odnośnie ryzyka wystąpienia obrzęków obwodowych wykazano jednak istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę pomiędzy ambrisentanem, a iloprostem na niekorzyść terapii ambrisentanem w dawce 10 mg/dobę.
- XIV. Wyniki i wnioski autorów opracowań (badań) wtórnych (meta-analiz, przeglądów systematycznych, raportów HTA) [68]-[81], w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz publikacji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [50]-[67] są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy.
- XV. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych wykazano, że **ambrisentan jest preparatem o wysokiej skuteczności klinicznej w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów sklasyfikowanych do III klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO oraz cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Istotne korzyści kliniczne wynikające z zastosowania ambrisentanu w analizowanym wskazaniu przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych.**

Streszczenie

Cel analizy klinicznej:

- określenie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu ████████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w porównaniu do refundowanych technologii opcjonalnych takich jak: bozentan, iloprost, treprostynil oraz duoterapia (syldenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem) tj. leków aktualnie stosowanych i finansowanych ze środków

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

publicznych w terapii █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [115], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [116] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [133];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny profilu bezpieczeństwa (jeśli takie zidentyfikowano);
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*;
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

- w wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie kilkadziesiąt publikacji; na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych; nie odnaleziono żadnych publikacji dotyczących randomizowanych badań klinicznych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego w leczeniu █████ tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu do wybranych komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych (bozentanu, iloprostu, treprostynilu oraz duoterapii); do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano: 1 badanie kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej [1]-[2], w którym oceniano efekty kliniczne ambrisentanu, 2 badania o niższej wiarygodności (1 badanie bez grupy kontrolnej oraz opisy przypadków) dotyczące zastosowania bozentanu [140]-[141], [142] oraz 1 badanie o niższej wiarygodności (opis przypadku) dotyczące podania iloprostu [139] stosowanych w ramach terapii █████ (nie odnaleziono żadnych badań, w których oceniano efekty kliniczne treprostynilu, duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) w leczeniu █████ tętniczego nadciśnienia płucnego); 2 randomizowane badania kliniczne o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 opisane w publikacjach [3]-[7], w których oceniano efekty kliniczne ambrisentanu stosowanego w dawkach zarejestrowanych (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Volibris® [50]) w leczeniu █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo; badania potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego oceniające skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa bozentanu [8], [9]-[10], [11]-[15], iloprostu [16]-[17] oraz treprostynilu [18], [19] w bezpośrednim porównaniu z placebo w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddanych terapii █████; nie odnaleziono żadnych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego ambrisentanu z duoterapią (syldenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem); 7 badań o niższej wiarygodności (badania bez grupy kontrolnej): dotyczące zastosowania ambrisentanu w I rzucie leczenia [20]-[27], [28]-[30], [31]-[34], [35]-[36], dotyczące zastosowania ambrisentanu w skojarzeniu z syldenafilem [37]-[39], [40], dotyczące zastosowania ambrisentanu w populacji pacjentów z █████ [41], 8 referencji będących badaniami nieopublikowanymi (w toku, z trwającą rekrutacją lub zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane)

[42]-[49] i [56], 18 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [50]-[67] oraz 14 opracowań (badań) wtórnych [68]-[81].

Wyniki:

- nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych, randomizowanych badań klinicznych, jak i badań o niższej wiarygodności umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego analizowanej interwencji wnioskowanej (ambrisentan) z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) w leczeniu █████ tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO;
- w wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 1 badanie kliniczne [1]-[2], przeprowadzone bez grupy kontrolnej, w którym oceniano efekty kliniczne ambrisentanu w grupie pacjentów leczonych wcześniej bozentanem i/lub sitaksentanem (terapia █████); ponadto, zidentyfikowano również 2 badania o niższej wiarygodności (1 badanie bez grupy kontrolnej oraz opis przypadków) dotyczące zastosowania bozentanu [140]-[141], [142] oraz 1 badanie o niższej wiarygodności (opis przypadku) dotyczące podania iloprostu [139] w leczeniu █████ tętniczego nadciśnienia płucnego;
- nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania treprostynilu, duoterapii (sydenafil w skojarzeniu z iloprestem) w leczeniu █████ tętniczego nadciśnienia płucnego;
- z powodu niewielkiej liczby doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych leczenia ambrisentanem w terapii █████ nadciśnienia płucnego zdecydowano, iż niniejsza analiza zostanie uzupełniona o wyniki dla efektywności klinicznej ambrisentanu w porównaniu z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) w leczeniu █████u nadciśnienia płucnego; w związku z powyższym zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne opisane w publikacjach [3]-[7], w których oceniano efekty kliniczne ambrisentanu w leczeniu █████u tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo; ponownie nie zidentyfikowano badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej ambrisentanu względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) w leczeniu █████u nadciśnienia płucnego;
- ze względu na brak identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących ambrisentan z wybranymi, refundowanymi technologiami opcjonalnymi stosowanymi w leczeniu █████u podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator (placebo); weryfikacja pełnych tekstów odnalezionych badań klinicznych dotyczących bozentanu [8], [9]-[10], [11]-[15], iloprostu [16]-[17] oraz treprostynilu [18], [19] wskazała na pewne różnice w zakresie metodyki badań oraz populacji pacjentów ocenianych w analizowanych badaniach, szczególnie w zakresie etiologii oraz stopnia nasilenia objawów tętniczego nadciśnienia płucnego; ostatecznie, mając na uwadze zidentyfikowane ograniczenia zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego efektów klinicznych ambrisentanu stosowanego w dawkach zarejestrowanych (5 mg oraz 10 mg/dobę) względem bozentanu, iloprostu oraz treprostynilu za pomocą wspólnego komparatora w terapii █████u tętniczego nadciśnienia płucnego; porównania takiego nie wykonano w przypadku oceny efektów klinicznych ambrisentanu oraz sydenafilu w skojarzeniu z iloprestem (duoterapia) ze względu na brak badań klinicznych dotyczących stosowania duoterapii w porównaniu z placebo w analizowanym wskazaniu, a także w przypadku wyników badania klinicznego o akronimie EARLY, ze względu na odmienny okres leczenia/obserwacji oraz włączenie do badania pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym tylko do II klasy czynnościowej NYHA [11]-[15] oraz badania [19] ze względu na jego ograniczenia metodologiczne oraz brak dokładanych danych wyjściowych;
- ponadto zidentyfikowano badania o niższej wiarygodności przeprowadzone bez grup kontrolnych: 4 badania dotyczące zastosowania ambrisentanu w I rzucie leczenia [20]-[27], [28]-[30], [31]-[34], [35]-[36], 2 badania dotyczące zastosowania ambrisentanu w skojarzeniu z sydenafilem [37]-[39], [40] oraz 1 badanie dotyczące zastosowania ambrisentanu w populacji pacjentów z █████ [41];
- odnaleziono również 8 referencji będących badaniami nieopublikowanymi (w toku, z trwającą rekrutacją lub zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) [42]-[49], [56].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Ambrisentan stosowany w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (badanie o niższej wiarygodności)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 1 nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej [1]-[2]. W badaniu oceniano zastosowanie dawki ambrisentanu zgodnej z dawką zarejestrowaną w analizowanym wskazaniu (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Volibris® [50]).

Ambrisentan stosowany w dawce 5 mg/dobę w terapii █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, u których konieczne było przerwanie leczenia bozentanem i/lub sitaksentanem z powodu wystąpienia hepatotoksyczności charakteryzował się:

- dobrym profilem bezpieczeństwa, gdyż **nie prowadził do rozwoju zaburzeń funkcjonowania wątroby manifestujących się wzrostem aktywności aminotransferaz wątrobowych**, zarówno w krótkim, jak i dłuższym okresie leczenia,
- **istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawą wydolności wysiłkowej ocenianej w teście 6-MWD, poprawą jakości życia pacjentów oraz redukcją stopnia nasilenia duszności ocenianej w skali Borga po 12 tygodniach terapii w odniesieniu do stanu początkowego.**

Bozentan stosowany w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (badania o niższej wiarygodności)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 1 badanie kliniczne bez grupy kontrolnej [140]-[141] oraz 1 opis przypadków [142].

Wyniki badania o akronimie VITAL (ang. *quality of liVes Improved with bosentan in Australia*) [140] wskazały, że bozentan stosowany w maksymalnej dawce wynoszącej 125mg/2x dobę wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej sklasyfikowanych do III lub IV klasy czynnościowej NYHA według WHO i poddawanych uprzednio ustabilizowanej terapii innymi preparatami przez okres wynoszący co najmniej 1 miesiąc. W zakresie poprawy jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 (złożonego z 8 niezależnych skal pomiarowych, z punktacją od 0 do 100) istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do wartości wyjściowych stwierdzono już w 3. miesiącu terapii i utrzymywała się ona do 6. miesiąca od rozpoczęcia badania i kontynuacji leczenia. Poprawa jakości życia była niezależna od etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego. Wyniki subanalizy pacjentów z badania o akronimie VITAL [141] wykazały, że terapia bozentanem wiąże się z poprawą jakości życia, jak i poprawą wydolności wysiłkowej pacjentów mierzonej za pomocą testu 6-MWD po upływie 3, jak i 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

W referencji [142] będącej opisem przypadku 2 pacjentek z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddawanych uprzednio wielomiesięcznej terapii iloprostem w stałej dawce wynoszącej 100 µg/dobę, u obu chorych raportowano zmniejszenie średniego skurczowego ciśnienia w prawej komorze serca już przed upływem 150 minut od podania pierwszej dawki bozentanu. Podawanie bozentanu w dawce 62,5 mg kontynuowano co 12 godzin przez co najmniej 7 kolejnych dni. Stopień redukcji skurczowego ciśnienia prawokomorowego był najbardziej wyraźny po upływie 1 tygodnia terapii bozentanem, a u żadnej z pacjentek nie zaszła konieczność ponownego podawania iloprostu drogą wziewną.

Iloprost stosowany w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (badanie o niższej wiarygodności)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 1 opis przypadku [139].

Pacjentka w wieku 64 lat, leczona była bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę przez okres 28 tygodni, po którym nastąpiło istotne klinicznie zmniejszenie wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD oraz zwiększenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej. Po zaprzestaniu terapii bozentanem pacjentkę poddano leczeniu iloprostem w dawce 30 mg podawanej w 6-9 inhalacjach na dobę. Po upływie 8 tygodni leczenia u pacjentki stwierdzono wzrost wydolności wysiłkowej oraz brak dalszego

wzrostu średniego ciśnienia w tętnicy płucnej. Obserwowane wyniki sugerują, że tętnicze nadciśnienie płucne odporne na dalszą terapię bozentanem może być następnie skutecznie kontrolowane za pomocą iloprostu podawanego drogą wziewną.

Treprostynil, duoterapia (syldenafil + iloprost) stosowane w leczeniu [REDAKTOWANE] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych niezidentyfikowano żadnych wiarygodnych, randomizowanych badań klinicznych lub badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania treprostynilu lub duoterapii (syldenafil + iloprost) w leczeniu [REDAKTOWANE] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Ambrisentan stosowany w leczeniu [REDAKTOWANE] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne o akronimach ARIES-1 i ARIES-2, bezpośrednio porównujące stosowanie ambrisentanu w dawce: 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg/dobę względem placebo w leczeniu [REDAKTOWANE] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [3]-[7]. W badaniach oceniano zastosowanie dawek ambrisentanu 5 mg oraz 10 mg zgodnych z dawkami zarejestrowanymi w analizowanym wskazaniu (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Volibris® [50]).

Ambrisentan stosowany w zakresie dawek 2,5-10 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2) **okazał się istotnie bardziej skuteczny** ($p < 0,05$) **w porównaniu do placebo** podawanego w grupie kontrolnej w ramach leczenia [REDAKTOWANE] u tętniczego nadciśnienia płucnego w odniesieniu do następujących punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej:

- poprawa wydolności wysiłkowej oceniana za pomocą testu 6-MWD,
- zmniejszenie nasilenia duszności oceniane w skali Borga.

Ambrisentan podawany w dawce 5 lub 10 mg/dobę (badanie o akronimie ARIES-1) **okazał się istotnie bardziej skuteczny** ($p < 0,05$) **w porównaniu do placebo** w odniesieniu do:

- poprawy klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

Ambrisentan podawany w dawce 2,5 lub 5 mg/dobę (badanie o akronimie ARIES-2) **okazał się istotnie bardziej skuteczny** ($p < 0,05$) **w porównaniu do placebo** w odniesieniu do takich punktów końcowych jak:

- wydłużenie czasu do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego,
- redukcja ryzyka wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby (obie dawki),
- poprawa jakości życia pacjentów (łącznie dla obu dawek),
- redukcja ryzyka hospitalizacji (tylko w przypadku dawki ambrisentanu 5 mg/dobę).

Ambrisentan podawany w dawce 5 mg/dobę (łączna analiza/meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2) **okazał się istotnie bardziej skuteczny** ($p < 0,05$) **w porównaniu do placebo** w odniesieniu do takich punktów końcowych jak:

- poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO,
- wydłużenie czasu do wystąpienia pogorszenia klinicznego,
- redukcja ryzyka wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego,
- redukcja ryzyka wczesnej rezygnacji z terapii.

Ambrisentan stosowany w zakresie dawek 2,5-10 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2) **wpłynął na istotną statystycznie** ($p < 0,05$) **redukcję stężenia peptydu natriuretycznego typu B w porównaniu z wartościami wyjściowymi**.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (sylденаfil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Przeprowadzona **analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupą pacjentów leczonych ambrisentanem, a grupą kontrolną otrzymującą placebo, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:**

- **zgonu,**
- **wycofania z badania z powodu konieczności zastosowania innej terapii** (w zakresie dawek 2,5-10 mg/dobę w badaniach o akronimach ARIES-1, ARIES-2),
- **wczesnego przerwania terapii** (w przypadku dawki ambrisentanu 2,5 lub 10 mg/dobę, odpowiednio w badaniu o akronimie ARIES-2 oraz ARIES-1).

Ambrisentan podawany w zakresie dawek 2,5-10 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2) wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem:

- **wycofania z dalszego udziału w badaniu z jakichkolwiek przyczyn,**
- **wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych $\geq 3x$ górnej granicy normy,**
- **wystąpienia co najmniej 1 poważnego działania niepożądanego w porównaniu z placebo ($p < 0,05$).**

Ambrisentan podawany w dawce 5 mg/dobę wywoływał istotnie statystycznie częściej ($p < 0,05$) w porównaniu do placebo, następujące działania niepożądane:

- zapalenie gardła (meta-analiza badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2),
- obrzęki obwodowe (badanie o akronimie ARIES-1),
- bóle głowy (badanie o akronimie ARIES-2).

Ambrisentan podawany w dawce 10 mg/dobę wywoływał istotnie statystycznie częściej ($p < 0,05$) w porównaniu do placebo, takie działania niepożądane jak: obrzęki obwodowe (badanie o akronimie ARIES-1). Przeprowadzona **meta-analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupą badaną leczoną ambrisentanem w dawce 5 mg/dobę, a grupą kontrolną otrzymującą placebo, w odniesieniu do **ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak:** obrzęki obwodowe, niedrożność nosa, zapalenie zatok, uderzenia gorąca, bóle brzucha, zaparcia, kołatanie serca, duszności oraz bóle głowy.**

Ambrisentan stosowany w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu bezpośrednim z bozentanem, iloprostem, treprostynilem oraz duoterapią (sylденаfil podawany w skojarzeniu z iloprostem)

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych niezidentyfikowano żadnych wiarygodnych, randomizowanych badań klinicznych lub badań o niższej wiarygodności umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Z tego względu podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator.

Ambrisentan stosowany w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z bozentanem poprzez wspólny komparator – placebo (porównanie pośrednie)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 2 randomizowane badanie kliniczne o akronimach ARIES-1 i ARIES-2, bezpośrednio porównujące stosowanie ambrisentanu względem placebo w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [3]-[7]. W badaniach oceniano zastosowanie dawek ambrisentanu 5 mg oraz 10 mg zgodnych z dawkami zarejestrowanymi w analizowanym wskazaniu (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Volibris® [50]). Ponadto, zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące bozentan z placebo potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego [8], [9]-[10], [11]-[15]. Ostatecznie przeprowadzenie porównania

pośredniego (z ograniczeniami; szczegóły patrz Aneks niniejszego opracowania) możliwe była pomiędzy badaniami: [3]-[7] vs [8], [9]-[10].

Ambrisentan stosowany w dawce 5 mg, jak i dawce 10 mg/dobę [3]-[7] okazał się równie skuteczny ($p > 0,05$) jak bozentan stosowany w dawce 125/250 mg/2x dobę [8] lub dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10] w ramach leczenia **██████** u tętniczego nadciśnienia płucnego w odniesieniu do następujących punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej:

- **poprawa wydolności wysiłkowej oceniana za pomocą testu 6-MWD [8],**
- **zmniejszenie nasilenia duszności oceniane w skali Borga [8], [9]-[10],**
- **ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie leczenia wynoszącym 12/16 tygodni [8], [9]-[10].**

Ambrisentan stosowany w dawce 5 mg oraz 10 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2) okazał się równie skuteczny ($p > 0,05$) jak bozentan stosowany w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10] w zakresie: ryzyka pogorszenia klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego w skali NYHA według klasyfikacji WHO, **ale także istotnie statystycznie mniej skuteczny** ($p < 0,05$) **od bozentanu** w dawce 125mg/2x dobę w odniesieniu do poprawy wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD.

W przypadku raportowanych różnic w odniesieniu do zmian wydolności wysiłkowej pacjentów oceniane za pomocą wyników testu 6-MWD należy zwrócić uwagę, że w badaniu Channick et al. [9]-[10] uwzględniono bardzo małą populację pacjentów (grupę kontrolną stanowiącą wspólny komparator stanowiło 11 pacjentów), co mogło mieć wpływ na wynik przeprowadzonego porównania pośredniego.

Ambrisentan stosowany w obu analizowanych dawkach rejestracyjnych nie wiąże się z istotnie większym ($p > 0,05$) od bozentanu ryzykiem wystąpienia takich działań niepożądanych jak: uderzenia gorąca, duszności lub bóle głowy w okresie leczenia wynoszącym 12/16 tygodni ([3]-[7] vs [8], [9]-[10].

Ambrisentan stosowany w leczeniu ████████ u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z iloprostem poprzez wspólny komparator – placebo (porównanie pośrednie)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 2 randomizowane badanie kliniczne o akronimach ARIES-1 i ARIES-2, bezpośrednio porównujące stosowanie ambrisentanu względem placebo w leczeniu ████████ u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym [3]-[7]. W badaniach oceniano zastosowanie dawek ambrisentanu 5 mg oraz 10 mg zgodnych z dawkami zarejestrowanymi w analizowanym wskazaniu (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Volibris® [50]). Ponadto, zidentyfikowano 1 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące iloprost z placebo potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego [16]-[17].

Ambrisentan stosowany zarówno w dawce 5 mg, jak i 10 mg/dobę [3]-[7] jest równie skuteczny ($p > 0,05$) jak iloprost stosowany drogą wziewną w dawce 30 µg/dobę [16]-[17] w ramach leczenia ████████ u tętniczego nadciśnienia płucnego w odniesieniu do punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej, takich jak:

- **ryzyko pogorszenia klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego w skali NYHA według klasyfikacji WHO,**
- **ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni.**

Ambrisentan stosowany w dawce 5 mg, jak i dawce 10 mg/dobę [3]-[7] nie wiąże się z istotnie większym ($p > 0,05$) od iloprostu [16]-[17] ryzykiem wystąpienia takich działań niepożądanych jak: uderzenia gorąca oraz bóle głowy w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni. Niemniej jednak wykazano, że **ambrisentan stosowany w dawce 10 mg/dobę**

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (sylденаfil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

wiąże się z istotnie statystycznie większym ($p < 0,05$) **ryzykiem wystąpienia** obrzęków obwodowych **w porównaniu do iloprostu** (efektu tego nie obserwowano w przypadku terapii ambrisentanem w dawce 5 mg/dobę).

Ambrisentan stosowany w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z treprostynilem poprzez wspólny komparator – placebo (porównanie pośrednie)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne o akronimach ARIES-1 i ARIES-2, bezpośrednio porównujące stosowanie ambrisentanu względem placebo w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [3]-[7]. W badaniach oceniano zastosowanie dawek ambrisentanu 5 mg oraz 10 mg zgodnych z dawkami zarejestrowanymi w analizowanym wskazaniu (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Volibris® [50]). Ponadto, zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące treprostynil z placebo potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego [18], [19]. Ostatecznie przeprowadzenie porównania pośredniego (z ograniczeniami; szczególnie patrz Aneks niniejszego opracowania) możliwa była pomiędzy badaniami: [3]-[7] vs [18].

Ambrisentan stosowany w dawce 5 mg, jak i dawce 10 mg/dobę [3]-[7] **okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny** ($p < 0,05$) **niż treprostynil** podawany w postaci ciągłej infuzji podskórnej [18] w zakresie poprawy wydolności wysiłkowej pacjentów ocenianej za pomocą testu 6-MWD. Ponadto, **ambrisentan w obu analizowanych dawkach jest równie skuteczny** ($p > 0,05$) **jak treprostynil** stosowany w ramach terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego w odniesieniu do ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni. **Stosowanie ambrisentanu wiąże się z porównywalnym do treprostynilu** ($p > 0,05$) **ryzykiem** wystąpienia takich działań niepożądanych jak bóle głowy w trakcie 12-tygodniowej terapii ([3]-[7] vs [18]).

Należy podkreślić, że wykonane porównania pośrednie obarczone są jednak dużym ryzykiem błędu, a zatem ich wyniki są mało wiarygodne ze względu na zidentyfikowanie pewnych różnic w odniesieniu do analizowanych grup pacjentów (szczególnie patrz Aneks niniejszego opracowania). Stąd też, wiarygodne wnioskowanie odnośnie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu względem bozentanu, iloprostu oraz treprostynilu w analizowanym wskazaniu jest ograniczone, a w przypadku porównania efektów klinicznych ambrisentanu z duoterapią – niemożliwe ze względu na brak jakichkolwiek badań klinicznych (dotyczących oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sylденаfilu w skojarzeniu z iloprostem względem placebo) potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego.

Badania o niższej wiarygodności

Do niniejszej analizy zakwalifikowano długoterminowe, otwarte badania o akronimie ARIES-E będące kontynuacją badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [20]-[27], dwa badania kliniczne II fazy typu *dose-ranging* [28]-[30], [31]-[34], badanie przeprowadzone w heterogenicznej populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii [35]-[36]. **Wyniki badań przeprowadzonych bez grup kontrolnych w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym wskazały na skuteczność kliniczną ambrisentanu mierzoną poprawą wydolności wysiłkowej, poprawą klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, zmniejszeniem nasilenia duszności** [20]-[27], [28]-[30], [31]-[34], [35]-[36], **a także zmniejszeniem ryzyka wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby oraz ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn** [20]-[27] w porównaniu ze stanem początkowym, zarówno w krótkim, jak i długim okresie leczenia/obserwacji. W referencyjnych badaniach [20]-[27], [28]-[30], [31]-[34], [35]-[36] **potwierdzono dobry profil bezpieczeństwa ambrisentanu, szczególnie w zakresie niskiego ryzyka hepatotoksyczności, który udokumentowany został już w randomizowanych badaniach o akronimach ARIES-1, ARIES-2.**

Ponadto, w analizie omówiono również doniesienia dotyczące zastosowania ambrisentanu w leczeniu zespołu Eisenmengera [41], jak również badania dotyczące stosowania ambrisentanu w skojarzeniu z syldenafilem u pacjentów z tętniczym

nadciśnieniem płucnym [37]-[39], [40]. Wyniki badań, w których ambrisentan dodany został do terapii syldenafilem wskazują, że taki schemat leczenia jest skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [37]-[39], [40]. Skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa ambrisentanu potwierdzono również w przypadku zastosowania analizowanego preparatu w terapii zespołu Eisenmengera [41].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Na podstawie przeanalizowanych doniesień naukowych [50]-[67] można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa ambrisentanu, którego stosowanie w zakresie zarejestrowanych dawek (5 mg lub 10 mg/dobę) wiąże się najczęściej z występowaniem: bólów głowy oraz obrzęków. Podkreślenia wymaga **relatywnie niewielki wpływ analizowanego preparatu na prawidłowe funkcjonowanie wątroby, co odzwierciedla decyzja FDA znosząca obowiązek przeprowadzania testów monitorujących aktywność aminotransferaz wątrobowych w trakcie leczenia ambrisentanem** [52]. Ponadto, preparat nie wpływa na aktywność izoenzymów cytochromu P-450, co wiąże się z brakiem wpływu na farmakokinetykę leków metabolizowanych przez ten cytochrom oraz niskim ryzykiem wystąpienia interakcji lekowych w czasie terapii tętniczego nadciśnienia płucnego [57]-[66].

Opracowania (badania) wtórne

Odnaleziono łącznie 14 opracowań (badań) wtórnych [68]-[81], w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej ambrisentanu stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Wnioski z przeanalizowanych opracowań (badań) wtórnych, opartych na wynikach dostępnych badań klinicznych dotyczących stosowania ambrisentanu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego, a przede wszystkim na wynikach rejestracyjnych badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 wskazują na wysoką skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu w terapii pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o umiarkowanie nasilonym przebiegu tj. sklasyfikowanych do II lub III klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w referencyjnych opracowaniach (badaniach) wtórnych, dotyczące zastosowania ambrisentanu w analizowanym wskazaniu.

Wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej

Wyniki i wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej skłaniają do uznania ambrisentanu za lek o wysokiej skuteczności w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego zarówno gdy jest on podawany w analizowanym wskazaniu (I [] leczenia) w monoterapii, jak i terapii []u. Jednocześnie wykazano, że analizowany preparat charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a w związku z wygodnym sposobem dawkowania tj. możliwością doustnego podania raz na dobę, może wpływać na poprawę stopnia stosowania się pacjentów do wymogów leczenia, a także poprawę jakości życia chorych.

Wykazany w badaniach klinicznych dobry profil bezpieczeństwa ambrisentanu w zakresie hepatotoksyczności sugeruje, że może być on lepiej tolerowany niż inne preparaty z grupy antagonistów receptorów dla endoteliny, które wykazują budowę sulfonamidową i wpływają na prawidłowe funkcjonowanie wątroby.

Wnioskowanie odnośnie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu względem bozentanu, iloprostu oraz treprostynilu na podstawie wyników przeprowadzonego porównania pośredniego jest bardzo ograniczone ze względu na sam charakter porównania, jak i pewne różnice w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów poddanych ocenie w poszczególnych badaniach klinicznych (różnice dotyczące stopnia nasilenia objawów tętniczego nadciśnienia płucnego i w mniejszym stopniu etiologii choroby), jak i niewielką ilością wspólnych punktów końcowych, dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego. Zważając na określone ograniczenia takiego porównania i jego niską wiarygodność można wnioskować o porównywalnej

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu w odniesieniu do wybranych, refundowanych technologii opcjonalnych. Niemniej jednak, konieczne wydaje się zaplanowanie i przeprowadzenie dalszych badań klinicznych umożliwiających wiarygodne, bezpośrednie porównanie efektów klinicznych analizowanych opcji terapeutycznych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Z kolei, określenie efektów klinicznych ambrisentanu w odniesieniu do duoterapii (syldenafil podawanych w skojarzeniu z iloprostem) w analizowanym wskazaniu jest aktualnie niemożliwe ze względu na brak jakichkolwiek dowodów naukowych dotyczących bezpośredniego ich porównania, jak i umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego ww. schematów leczenia w analizowanym wskazaniu.

1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w porównaniu do wybranych, refundowanych technologii opcjonalnych, takich jak: bozentan, iloprost, treprostynil oraz duoterapia (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) tj. preparatów aktualnie stosowanych i finansowanych ze środków publicznych w terapii [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w ramach programu zdrowotnego).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych”, opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 [115], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [116] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [133].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji - technologii wnioskowanej (I), komparatorów - refundowanych technologii opcjonalnych (C), poszukiwanych punktów końcowych - wyników (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych odnośnie: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja (I), komparatory (C), wyniki (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonana niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników zgodnie z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

2.2. Metody wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych)

- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. Metody wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych)

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [115], w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (*Medical Subject Reading*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia badań wtórnych (raportów HTA, meta-analiz oraz przeglądów systematycznych czy analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR),
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- Health Canada.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, interwencję (technologię wnioskowaną) oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 08.06.2012 – 10.06.2012 (data ostatniego wyszukiwania: 10.06.2012). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom wtórnym (badaniom wtórnym) oraz Dyskusji. Badania wtórne w postaci przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych przedstawiono w formie tabel.

2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

W pierwszej kolejności do analizy włączono pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych przeglądach systematycznych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanych wskazaniach był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowo pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach wtórnych (badaniach wtórnych), które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań niepublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (*Medical Subject Heading*) oraz Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL),

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej - rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w

zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań wtórnych (badań wtórnych). Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 08.06.2012 – 10.06.2012 (data ostatniego wyszukiwania: 10.06.2012). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego

Predefiniowane kryteria, zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w ww. wskazaniu; zastosowanie terapii ambrisentanem jako leczenia ██████;
- (C) komparatory - refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparison*) – podawanie bozentanu (Tracleer®), iloprostu (Ventavis®) lub treprostynilu (Remodulin®), a także zastosowanie duoterapii (syldenafil; Revatio® w skojarzeniu z iloprostem) w analizowanym wskazaniu w II rzucie leczenia,
- (O) punkty końcowe - wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne (poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie dystansu pokonywanego podczas 6-minutowego marszu, zmiana klasyfikacji objawów niewydolności krążeniowo-oddechowej tj. zmiana klasy czynnościowej NYHA według WHO, zmiana nasilenia duszności w skali Borga, ryzyko wystąpienia pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego, ryzyko zgonu w okresie leczenia) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, w tym zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT/AlAT) w trakcie terapii, ryzyko zgonu, ryzyko rezygnacji z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) - randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa rozpatrywanych schematów leczenia.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację stanowili pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa ambrisentanu względem bozentanu, iloprostu, treprostynilu, a także duoterapii (syldenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem),
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa ambrisentanu względem bozentanu, iloprostu, treprostynilu, a także duoterapii do analizy włączono badania bezpośrednio porównujące zastosowanie ambrisentanu z komparatorem wspólnym dla badań dotyczących zastosowania bozentanu, iloprostu, treprostynilu oraz duoterapii w analizowanym wskazaniu,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności (badania nierandomizowane, bez grupy kontrolnej, obserwacyjne).
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),

- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb,*
- *Thompson Micromedex®.*

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań wykonano szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. Selekcja informacji

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wykluczenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (A.M., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z PRISMA przedstawiono w Aneksie.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy. Założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych, przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących np. wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych preparatów wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowanych przez AOTM [115].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie, w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności interwencji podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej interwencji, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola „*compliance*”).

2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej

Ekstrakcja danych z badań prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (A.M., N.W.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując informacje z badań, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

1. Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji (technologię wnioskowanej),
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi czy badanie nie gorszy).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

2. Dane ilościowe (liczbowe):

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy oraz całkowitą liczebność grupy lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo, dla każdego z badań podano następuje informacje: liczba ośrodków biorących udział w badaniu, lista sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. Synteza danych

2.9.1. Synteza jakościowa

Szczegółowe dane z badań klinicznych, włączonych do opracowania, przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej interwencji – technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [117].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p. We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $<0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $<0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p<0,05$).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowalnych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

2.9.2. Synteza ilościowa (w tym meta-analiza)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy.

W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p\geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p<0,1$),

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*. Wyniki meta-analizy w analizie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono tabelarycznie oraz w formie wykresów (*forest plot*).

W przypadku braku typowych danych, umożliwiających przeprowadzenie meta-analizy dla punktów końcowych ciągłych (średnia, odchylenie standardowe), z danych zagregowanych (wartości SE, 95% CI) wyznaczano brakujące wartości. W odniesieniu do zmiennych ciągłych przeprowadzono łączną kumulację wartości danego parametru po zakończeniu badania oraz zmiany tego parametru w stosunku do wartości wyjściowych zgodnie z zasadami przyjętymi przez *Cochrane Collaboration* [116].

2.9.3. Porównanie pośrednie

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*), posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora **według Buchera**. Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności porównania pośredniego, większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy o tym, że wyniki takiego porównania w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej interwencji medycznych [110], [118], [134]-[137].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych, dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C, odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C. Należy pamiętać, że wynik ten może być traktowany jako istotny, jeśli zachowane zostaną podobne kryteria włączania pacjentów do badania, podobne okresy obserwacji, jak również podobny schemat podawania leków.

Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą odwróconej wariancji efektów stałych, metodą efektów losowych DerSimonian i Laird lub metodą efektów stałych porównującą ilorazy szans

obliczane metodą Peto. Metodę porównania pośredniego dobrano w zależności od wartości współczynnika Cochrane X^2 i statystyki I^2 .

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

3. Analiza problemu decyzyjnego

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego, jak również opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [119].

3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

Nadciśnienie płucne (ang. *Pulmonary Hypertension; PH*) jest stanem patofizjologicznym i hemodynamicznym, definiowanym jako wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) ≥ 25 mmHg w spoczynku, oznaczony w czasie cewnikowania prawego serca [120], [132]. Nadciśnienie płucne może pojawić się w przebiegu wielu różnorodnych chorób, charakteryzujących się podobnymi objawami klinicznymi oraz w większości przypadków, podobną reakcją na zastosowane leczenie [129].

Tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *Pulmonary Arterial Hypertension; PAH*) tworzące grupę 1. w klasyfikacji klinicznej nadciśnienia płucnego jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego przy braku innych przyczyn nadciśnienia płucnego [120]. Tętnicze nadciśnienie płucne jest grupą chorób charakteryzujących się postępującym wzrostem oporu naczyń płucnych, które prowadzą do niewydolności prawokomorowej i w konsekwencji - do przedwczesnego zgonu [129].

Procesy inicjujące zmiany patologiczne w tętniczym nadciśnieniu płucnym nadal nie są dokładnie poznane, jakkolwiek wiadomo, że choroba ta ma etiologię wieloczynnikową, obejmującą różne szlaki biochemiczne i typ komórek. Wzrost naczyniowego oporu płucnego wynika z różnych mechanizmów, na które składają się m.in.: skurcz naczyń krwionośnych, przebudowa naczyń płucnych z proliferacją i zawężaniem światła, zapalenie i zakrzepica [120].

Najliczniejszą podgrupę tętniczego nadciśnienia płucnego tworzy idiopatyczne nadciśnienie płucne, dawniej nazywane pierwotnym nadciśnieniem płucnym, w przypadku którego, zarówno podłoże genetyczne, jak i czynniki wyzwalające kaskadę procesów patologicznych w mikrokrążeniu płucnym na obecnym poziomie wiedzy pozostają nieuchwytnie [125].

Ze względu na fakt, że przyczyny pierwotnego nadciśnienia płucnego nie są jednoznacznie określone, rozpoznanie choroby opiera się w głównej mierze na wykluczeniu stanów klinicznych, w wyniku których może rozwinąć się nadciśnienie płucne. Mało swoiste objawy są jedną z głównych przyczyn

znacznego opóźnienia pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów a rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego.

U pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia płucnego bardzo istotne jest właściwe monitorowanie progresji choroby i/lub skuteczności stosowanego leczenia. Poza badaniami inwazyjnymi wykonywanymi okresowo, istotne miejsce zajmują proste, nieinwazyjne testy czynnościowe pozwalające na powtarzalne kontrolowanie ograniczenia wydolności fizycznej pacjenta z nadciśnieniem płucnym. W celu obiektywnej oceny wydolności wysiłkowej u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym przeprowadza się test sześciominutowego marszu (ang. *6-Minute Walk Test*; 6-MWT) i spiroergometryczną próbę wysiłkową [120]. Z kolei, narzędziem służącym do klasyfikacji ciężkości objawów nadciśnienia płucnego w czasie przebiegu tej choroby jest klasyfikacja czynnościowa zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*; *NYHA*) zgodnie z klasyfikacją WHO [120].

Częstość występowania tętniczego nadciśnienia płucnego szacowana była do niedawna na 1–4 przypadków na milion osób z populacji ogólnej na rok, podczas gdy nowsze badania podają wartość około 15 przypadków na milion osób. Kobiety chorują 2 razy częściej niż mężczyźni, dotyczy to szczególnie kobiet rasy czarnej [132]. W Polsce zapada na tę chorobę około 38-70 osób rocznie. Biorąc pod uwagę pozostałe choroby i sytuacje prowadzące do rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego zapadalność ogółem na tę chorobę wynosi około 4-5 przypadków na milion osób w populacji ogólnej na rok (140-175 zachorowań na rok) [130].

Tętnicze nadciśnienie płucne dotyczy zazwyczaj osób stosunkowo młodych; średnia wieku pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym nie przekracza 35 lat. Największa częstość zachorowań wśród kobiet przypada na trzecią dekadę życia, zaś mężczyzn – na czwartą. W chwili postawienia diagnozy większość (średnio 2,5 roku od wystąpienia pierwszych objawów) chorych znajduje się już w III lub IV klasie czynnościowej według WHO, natomiast w ciągu 2 lat od rozpoznania, bez leczenia przyczynowego umiera blisko 50% chorych [124], [129].

W ostatnich latach wprowadzenie specyficznej terapii spowodowało 43% redukcję śmiertelności i 61% zmniejszenie liczby hospitalizacji. W dalszym ciągu jednak tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą nieuleczalną i jest obciążone wysoką śmiertelnością [124].

Poza przedłużeniem życia, swoiste leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego doprowadziło do spowolnienia postępu choroby oraz poprawy wydolności i jakości życia chorych. Poza leczeniem wspomagającym, w specyficznej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego znalazły zastosowanie cztery grupy leków: antagoniści kanału wapniowego, prostanoidy, inhibitory fosfodiesterazy typu 5 oraz inhibitory receptorów dla endoteliny-1 [120], [124].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Antagoniści receptorów endotelinowych należą do grupy leków stosowanych w tzw. terapii celowanej tętniczego nadciśnienia płucnego. Endotelina-1 jest peptydem produkowanym m.in. przez komórki śródbłonna naczyniowego i substancją działającą silnie wazokonstrykcyjnie [132]. Zwiększone stężenie endoteliny-1 (ET-1) jest charakterystycznym markerem tętniczego nadciśnienia płucnego. Podwyższone stężenie endoteliny-1 jest skorelowane ze skurczem naczyń płucnych, a więc zwiększeniem ich oporu oraz przez to – zwiększeniem ciśnienia krwi w krążeniu płucnym. Blokada receptorów endotelinowych powoduje natomiast zmniejszenie oporów naczyniowych i normalizację ciśnienia płucnego nawet u pacjentów z zaawansowanym nadciśnieniem płucnym [131].

Do leków z grupy antagonistów receptorów endotelinowych zalicza się bozentan (nieselektywny antagonistą działającym na receptory zarówno ET-A, jak i ET-B), oraz sitaksentan (selektywny antagonistą receptorów typu ET-A) [132]. Stosunkowo nowym lekiem z grupy antagonistów endotelinowych jest ambrisentan (Volibris®) należący do pochodnych kwasu propanowego i będący selektywnym inhibitorem receptorów dla endoteliny typu ET-A [120].

3.2. Populacja

Populację docelową, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej interwencji – wnioskowanej (ambrisentan) będą stanowili chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako III klasa czynnościowa.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3. Interwencja wnioskowana

Analizowaną interwencją wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej

3.3. Interwencja wnioskowana

3.4. Interwencje alternatywne – komparatory (refundowane technologie opcjonalne)

3.5. Efekty zdrowotne

NYHA według klasyfikacji WHO – leczenie ██████ (zgodnie z kryteriami włączenia do programu zdrowotnego NFZ [119], [121]).

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Volibris® (ambrisentan) przedstawiono w Aneksie niniejszego opracowania.

3.4. Interwencje alternatywne – komparatory (refundowane technologie opcjonalne)

Wyboru komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) dokonano po przeprowadzeniu Analizy Problemu Decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [119].

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji (ambrisentan; Volibris®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w pierwszej kolejności brano pod uwagę aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu tj. rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [120], jak i istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, podyktowaną przede wszystkim realizacją programu zdrowotnego [122], [138].

Zgodnie z praktyką kliniczną podyktowaną realizacją programu zdrowotnego [122], [138] i rekomendacjami wydanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych [123], ale także stopniem rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [120], zakres refundowanych technologii opcjonalnych przyjętych do porównania z ambrisentanem w leczeniu ██████ tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO będzie obejmować: bozentan, a także iloprost lub treprostynil w monoterapii oraz duoterapię tj. sildenafil w skojarzeniu z iloprestem.

3.5. Efekty zdrowotne

Ocenianymi punktami końcowymi w niniejszej analizie są efekty leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, istotne z klinicznego punktu widzenia:

- poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie dystansu pokonywanego podczas 6-minutowego marszu (test 6-MWD),
- zmiana klasyfikacji objawów niewydolności krążeniowo-oddechowej tj. zmiana klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego (NYHA) według klasyfikacji WHO,
- zmiana nasilenia duszności w skali Borga,
- ryzyko wystąpienia pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego,
- ryzyko zgonu w okresie leczenia.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

W ramach oceny bezpieczeństwa brano pod uwagę:

- ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT/AlAT) w trakcie terapii,
- ryzyko zgonu,
- ryzyko rezygnacji z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

4. Przegląd medycznych baz danych

4.1. Wstęp

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (A.M., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych artykułów referencyjnych dotyczących randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego w leczeniu ████████ tętniczego nadciśnienia płucnego względem wybranych komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych (bozentan, iloprost, treprostynil oraz duoterapię - syldenafil w skojarzeniu z iloprostem). Odnaleziono jedno nierandomizowane badanie kliniczne [1]-[2], przeprowadzone bez grupy kontrolnej, w którym oceniano efekty kliniczne ambrisentanu w grupie pacjentów, u których wcześniejsze leczenie bozentanem lub/i sitaksentanem wiązało się z istotnym klinicznie wzrostem poziomu aminotransferaz wątrobowych i stanowiło przyczynę wycofania pacjentów z dalszego leczenia. Ponadto, zidentyfikowano również 2 badania o niższej wiarygodności (1 badanie bez grupy kontrolnej oraz opis przypadków dotyczące zastosowania bozentanu [140]-[141], [142] oraz 1 badanie o niższej wiarygodności (opis przypadku) oceniających podanie iloprostu [139] w leczeniu ████████ tętniczego nadciśnienia płucnego. Nie zidentyfikowano żadnych badań, w których oceniano efekty kliniczne treprostynilu oraz duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) w leczeniu ████████ tętniczego nadciśnienia płucnego.

Z powodu niewielkiej liczby doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych leczenia ambrisentanem w terapii ████████ nadciśnienia płucnego zdecydowano, iż niniejsza analiza zostanie uzupełniona również o wyniki dla efektywności klinicznej ambrisentanu w porównaniu z ww. refundowanymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu ████████u nadciśnienia płucnego.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

W związku z powyższym, zidentyfikowano 2 badania kliniczne o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 opisane w publikacjach [3]-[7], w których oceniano efekty kliniczne ambrisentanu w leczeniu █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo.

Ze względu na brak wiarygodnych badań klinicznych zawierających bezpośrednio porównanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu z bozentanem, iloprostem, treprostynilem oraz duoterapią (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) w leczeniu █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego zdecydowano się na próbę przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora, którym było placebo (w oparciu o wyniki badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7]).

W wyniku ponownego przeszukiwania medycznych baz danych w celu odnalezienia badań klinicznych potencjalnie przydatnych do wykonania porównania pośredniego wyodrębniono randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa bozentanu [8], [9]-[10], [11]-[15], iloprostu [16]-[17] oraz treprostynilu [18], [19] w bezpośrednim porównaniu z placebo w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddanych terapii █████ u. Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne duoterapii obejmującej podawanie sildenafilu w skojarzeniu z iloprostem w bezpośrednim porównaniu do placebo w terapii █████ u.

W wyniku selekcji odnalezionych publikacji wyodrębniono ponadto, publikacje dotyczące długoterminowego, otwartego badania o akronimie ARIES-E będącego kontynuacją badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [20]-[27], dwa badania kliniczne II fazy typu *dose-ranging*, w których oceniano skuteczność kliniczną różnych dawek ambrisentanu, a także jego profil bezpieczeństwa opisane w publikacjach [28]-[30] oraz [31]-[34], jak również badanie bez grupy kontrolnej dotyczące oceny efektów klinicznych ambrisentanu w heterogenicznej populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii i poddawanych różnym terapiom wspomagającym opisane w 2 publikacjach [35]-[36]. Ponadto, w opracowaniu przedstawiono również wyniki badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny efektów klinicznych ambrisentanu w leczeniu zespołu Eisenmengera [41], a także terapii ambrisentanem w skojarzeniu z sildenafilem [37]-[39], [40]. Wyniki powyższych badań zostaną omówione w rozdziale dotyczącym oceny skuteczności klinicznej ambrisentanu na podstawie badań o niższej wiarygodności (Aneks) oraz w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Do dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa włączono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Volibris® (ambrisentan), odnalezione na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) [50] oraz Streszczenia EPAR (ang. *European Public Assessment Report*;

Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) dla ogółu społeczeństwa [51]. Na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA; *Food and Drug Administration*) odnaleziono 4 raporty o działaniach niepożądanych związanych z zastosowaniem ambrisentanu (Volibris®), które zostały włączone do niniejszego opracowania [52]-[55]. W dodatkowej analizie profilu bezpieczeństwa ambrisentanu uwzględniono ponadto 10 publikacji dotyczących badań, w których oceniano ryzyko wystąpienia interakcji lekowych w trakcie terapii ambrisentanem [57]-[66], opracowanie (badania) wtórne dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego u kobiet w ciąży [67], informacje przedstawione w dokumencie opracowanym przez *Health Canada* [81], a także wstępne wyniki badania obserwacyjnego o akronimie VOLT (*Post-Marketing Observational Surveillance Programme for Ambrisentan*) [43] i [56].

Na stronach: *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex®*, nie odnaleziono żadnych raportów o działaniach niepożądanych w zakresie stosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Odnaleziono również 14 opracowań wtórnych (badań wtórnych) [68]-[81], w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej ambrisentanu stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (3 przeglądy systematyczne [76], [79], [80], 2 meta-analizy [70], [71], 3 raporty HTA [77], [78], [81] oraz 5 opracowań przeglądowych [69], [72], [73], [74], [75], a także raport oceniający EPAR dla produktu leczniczego Volibris® [68]).

Przeszukano także strony internetowe rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.gsk-clinicalstudyregister.com) w celu odnalezienia badań nieopublikowanych (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; wstrzymanych; zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) dotyczących zastosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Przeszukiwanie oparto o następujące słowa kluczowe: „*ambrisentan OR Volibris (OR pulmonary hypertension)*”. Na stronach uwzględnionych rejestrów badań klinicznych (lista w Aneksie niniejszego opracowania) odnaleziono łącznie 7 badań klinicznych [42], [43], [44]-[45], [46], [47], [48], [49]. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Charakterystykę zidentyfikowanych badań klinicznych oraz metody ich przeprowadzenia przedstawiono w Aneksie niniejszego opracowania (rozdz. 20.6.).

W Aneksie przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (łącznie ze schematami PRISMA).

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych o niniejszego opracowania.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprestem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (sylденаfil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, opracowań (badań) wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) stosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Rodzaj badania	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Zastosowane badania [nr ref.]
Nierandomizowane badania kliniczne - badania pierwotne (I █████)	ambrisentan	-	-	Bez grupy kontrolnej [1]-[2]
Randomizowane badania kliniczne lub badania o niższej wiarygodności (I █████)	Ambrisentan vs bozentan Ambrisentan vs iloprost Ambrisentan vs treprostynil Ambrisentan vs duo terapia (sylденаfil + iloprost)	bezpośrednie	-	- (brak badań)
Randomizowane badania kliniczne (I █████)	Bozentan Iloprost Treprostynil Duoterapia (sylденаfil + iloprost)	-	-	- (brak badań)
Badania o niższej wiarygodności (I █████)	Bozentan	-	-	Bez grupy kontrolnej [140]-[141], Opis przypadków [142]
	Iloprost	-	-	Opis przypadku [139]
	Treprostynil Duoterapia (sylденаfil + iloprost)	-	-	- (brak badań)
Randomizowane badania kliniczne – badania pierwotne (█████)	Ambrisentan vs placebo	bezpośrednie	-	[3]-[7]
	Ambrisentan vs bozentan	bezpośrednie	-	- (brak badań)
		pośrednie	placebo	[3]-[7] vs [8], [9]-[10], [11]-[15]
	Ambrisentan vs iloprost	bezpośrednie	-	- (brak badań)
		pośrednie	placebo	[3]-[7] vs [16]-[17]
	Ambrisentan vs treprostynil	bezpośrednie	-	- (brak badań)
		pośrednie	placebo	[3]-[7] vs [18], [19]
	Ambrisentan vs duoterapia	bezpośrednie	-	- (brak badań)
pośrednie		-	- (brak badań)	
Badania o niższej wiarygodności; bez grupy kontrolnej	ambrisentan	-	-	Terapia █████ u [20]-[27], [28]-[30], [31]-[34], [35]-[36] Terapia skojarzona z syldenafilem [37]-[39], [40] █████ [41]
Badania	ambrisentan	-	-	[42]-[49]

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

nieopublikowane				
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	ambrisentan	-	-	ChPL [50], EPAR [51], raporty o działaniach niepożądanych [52]-[55], badania farmakokinetyczne [57]-[66], inne doniesienia naukowe [56], [67], [81]
Opracowania wtórne (badania wtórne)	ambrisentan	-	-	Przeglądy systematyczne [76], [79], [80], meta-analizy [70], [71], raporty HTA [77], [78], [81], opracowania przeglądowe [69], [72]-[75], raport oceniający EPAR [68]

4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT lub nonRCT) włączonych do analizy klinicznej

Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, włączonych do analizy klinicznej [1]-[2], [3]-[7], a także badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego [8], [9]-[10], [11]-[15], [16]-[17], [18], [19] oraz badań o niższej wiarygodności dla komparatorów (bozentan: [140]-[141], [142]; iloprost [139] w leczeniu ████████).

Nierandomizowane badania kliniczne: ambrisentan (leczenie ████████ tętniczego nadciśnienia płucnego)							
Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad/ NOS	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
McGoon et al., 2009 [1] [2]	IVC	V 2005 X 2005	nie dotyczy	17 ośrodków w USA, Australii oraz Europie	Myogen Inc (Gilead Science Inc.)	nie dotyczy	Tak
Randomizowane badania kliniczne: ambrisentan vs placebo (leczenie ████████ u tętniczego nadciśnienia płucnego)							
Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
ARIES 1, ARIES 2 [3] [7]	IIA	XII 2003 II 2006	4/5	ARIES 1: 46 ośrodków klinicznych w USA, Meksyku, RPA, Australii i Europie, ARIES 2: 41 ośrodków klinicznych w Europie, Izraelu oraz RPA	Myogen Inc (Gilead Science Inc.)	superiority	Tak
Badania o niższej wiarygodności: bozentan (leczenie ████████ tętniczego nadciśnienia płucnego)							
Keogh et al., 2007 [140]; Strange et al., 2008 [141]	IVC	XII 2001 VIII 2003	nie dotyczy	Ośrodki kliniczne w Australii	Actelion Pharmaceuticals Australia	nie dotyczy	Tak

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Fruhwald et al., 2005 [142]	IVD	2002	nie dotyczy	Ośrodek kliniczny w Austrii	brak danych	nie dotyczy	Tak
Randomizowane badania kliniczne: bozentan vs placebo (leczenie █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego)							
BREATHE 1 [8]	IIA	brak danych	3/5	27 ośrodków klinicznych w Europie, USA, Izraelu i Australii	Actelion Ltd.	superiority	Tak
Channick et al. [9] [10]	IIA	brak danych	4/5	5 ośrodków klinicznych w USA oraz 1 ośrodek we Francji	Actelion Ltd.	superiority	Tak
EARLY [11] [15]	IIA	brak danych	5/5	52 ośrodki kliniczne w 21 państwach	Actelion, Pfizer, United Therapeutics, Eli Lilly, Bayer Schering, Encysive, GlaxoSmithKline	superiority	Tak
Badanie o niższej wiarygodności: iloprost (leczenie █████ tętniczego nadciśnienia płucnego)							
Ahmadi-Simab et al., 2005 [139]	IVD	II 2002	nie dotyczy	Ośrodek kliniczny w Niemczech	brak danych	nie dotyczy	Tak
Randomizowane badania kliniczne: iloprost vs placebo (leczenie █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego)							
AIR [16] [17]	IIA	brak danych	3/5	37 ośrodków klinicznych w Europie	Schering	superiority	Tak
Randomizowane badania kliniczne: treprostynil vs placebo (leczenie █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego)							
Simonneau et al. [18]	IIA	XI 1998 X 1999	4/5	40 ośrodków klinicznych w Płn. Ameryce oraz w innych częściach Świata	United Therapeutics Corporation, Research Triangle Park	superiority	Tak
McLaughlin et al. [19]	IIA	brak danych	3/5	3 ośrodki badawcze	United Therapeutics Corporation, Research Triangle Park	superiority	Tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, substancji oraz kryteriami włączenia i wykluczenia chorych z badania znajduje się w Aneksie niniejszego opracowania (rozdz. 20.5.).

5. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych, jak i badań o niższym poziomie wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne (skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa) ambrisentanu w bezpośrednim porównaniu z wybranymi, refundowanymi technologiami opcjonalnymi tj. bozentanem, iloprostem, treprostynilem oraz duoterapią – sydenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem w leczeniu █████ u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Odnaleziono natomiast jedno, wieloośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu w II rzucie terapii u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym [1]-[2].

McGoon M.D. et al., 2009 [1]-[2]

Do badania włączono 36 pacjentów w wieku do 12 do 75 lat z idiopatycznym (63,9%) lub dziedzicznym (2,8%) nadciśnieniem płucnym oraz tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej (25,0%), zakażeniem wirusem HIV, stosowaniem leków anorektycznych (2,8%), a także wrodzonymi wadami serca (5,6%). Wszyscy pacjenci stosowali wcześniej bozentan lub/i sitaksentanem, lecz zrezygnowali z dalszej terapii z powodu wystąpienia klinicznie istotnego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych tj. aminotransferazy alaninowej lub/i asparaginianowej (wzrost aminotransferaz trzykrotnie przekraczający górną granicę normy; >3xULN).

Większość pacjentów stosowała wcześniej bozentan (n=31), 2 pacjentów stosowało monoterapię sitaksentanem, natomiast 3 chorych przyjmowało zarówno bozentan, jak i sitaksentan. Z powodu wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych >8x górnej granicy normy z terapii bozentanem zrezygnowało 9 (26,5%) pacjentów, a z przyjmowania sitaksentanu – 1 (20,0) pacjent. U większości pacjentów obserwowano wzrost aktywności AspAT lub/i AIAT >5x górnej granicy normy, odsetek ten wynosił 41,2% (14 chorych) w przypadku stosowania bozentanu oraz 80,0% (4 chorych) wśród pacjentów poddanych terapii sitaksentanem. Z powodu wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych >3x górnej granicy normy z dalszej terapii bozentanem zrezygnowało 11 (32,3%) pacjentów. U jednego pacjenta leczonego bozentanem stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej >3x ULN oraz dwukrotne przekroczenie normy stężenia bilirubiny całkowitej, co sugerowało wystąpienie poważnego uszkodzenia wątroby. Mediana czasu ekspozycji na bozentan lub/i sitaksentan przed rezygnacją z dalszego leczenia wynosiła odpowiednio: 13,9 oraz 28,7

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

miesiący. Ponadto, 8 pacjentów otrzymujących bozentan oraz 1 pacjent leczony sitaksentanem po krótkotrwałym zaprzestaniu terapii zostali ponownie poddani leczeniu antagonistami receptorów dla endoteliny. U wszystkich 9 pacjentów raportowano ponowne wystąpienie nieprawidłowości w zakresie aktywności enzymów wątrobowych.

Pacjenci w momencie włączenia do niniejszego badania [1]-[2] charakteryzowali się prawidłowym, wyrównanym poziomem aktywności aminotransferaz wątrobowych ($<1 \times \text{ULN}$). Do badania włączono pacjentów z wynikiem testu 6-MWD wynoszącym ≥ 150 metrów (dystans pokonywany w czasie 6-minutowego marszu), przyjmujących sildenafil lub/i pochodne prostacykliny, których dawki musiały być ustabilizowane w okresie ≥ 4 tygodni przed włączeniem, pacjentki z negatywnym testem ciążowym oraz stosujące podwójne metody antykoncepcji w czasie trwania badania oraz co najmniej 4 tygodnie po jego zakończeniu. Wśród pacjentów włączonych do badania, 36,1% chorych było sklasyfikowanych do II klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, a 63,9% chorych – do III klasy czynnościowej. Większość pacjentów otrzymywało jednocześnie inną terapię (69,4%).

Włączeni do badania pacjenci otrzymywali ambrisentan w dawce dobowej wynoszącej 2,5 mg przez okres pierwszych 4 tygodni. Następnie dawka leku została zwiększona do 5 mg/dobę i podawana przez kolejne 8 tygodni. Po zakończeniu 12 tygodni terapii pacjenci kontynuowali leczenie, a po 24 tygodniu terapii dawka ambrisentanu mogła być modyfikowana przez badaczy do 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg/dobę.

Pierwszy okres wynoszący 12 tygodni badania ukończyło 36 pacjentów. Głównym punktem końcowym poddanym ocenie w badaniu było ryzyko wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych $>3 \times \text{ULN}$ prowadzące do przerwania leczenia. Analizowano również ryzyko wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych $>5 \times \text{ULN}$ będące przyczyną przerwania terapii oraz konieczność redukcji dawki ambrisentanu z powodu trzykrotnego wzrostu aktywności AspAT i/lub AlAT powyżej górnej granicy normy. Ponadto, w badaniu oceniano także skuteczność kliniczną ambrisentanu w terapii █████.

5.1. Analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej)

5.1. Analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej)

5.1.1. Zmiana wydolności wysiłkowej (test 6-MWD)

Poprawę wydolności wysiłkowej mierzoną za pomocą testu 6-MWD obserwowano już w 8. tygodniu leczenia. **Raportowano wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu o 22 metry w porównaniu z wartościami wyjściowymi** (95% CI: 6; 38 metry, $p=0,010$). **Po 12 tygodniach leczenia parametr ten wyniósł +23 metry** (95% CI: 6; 40 metry; $p=0,009$). **W porównaniu z wartościami początkowymi, obserwowane różnice były istotne statystycznie** [1]-[2].

5.1.2. Zmiany nasilenia duszności oceniane w skali Borga

W 8. tygodniu terapii ambrisentanem **raportowano zmniejszenie nasilenia duszności ocenianej w skali Borga o -0,8 punktu** (95% CI: -1,4; -0,3; $p=0,003$). **Po 12 tygodniach leczenia redukcja nasilenia duszności w skali Borga wyniosła -0,5 punktu** (95% CI: -1,0; 0,0; $p=0,046$). **W odniesieniu do wartości początkowych obserwowane różnice były istotne statystycznie** [1]-[2].

5.1.3. Zmiany klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO

Po zakończeniu 12 tygodni terapii odnotowano zmniejszenie odsetka pacjentów sklasyfikowanych początkowo do III klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, a wzrost odsetka chorych z objawami niewydolności krążeniowo-oddechowej odpowiadającymi I klasie czynnościowej NYHA. Poprawę w zakresie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO raportowano u 43% pacjentów poddanych terapii ambrisentanem. U 51% chorych nie stwierdzono zmiany klasy czynnościowej, a w przypadku 6% pacjentów obserwowano pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO [1]-[2].

5.1.4. Zmiana jakości życia oceniana na podstawie kwestionariusza SF-36

Stosowanie ambrisentanu przez okres 12 tygodni wiązało się z poprawą jakości życia chorych, ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form Health Survey*).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów raportowano w zakresie sześciu wskaźników: funkcjonowania fizycznego, braku ograniczeń w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, ogólnego stanu zdrowia, dolegliwości bólowych, witalności oraz zdrowia psychicznego, jak i ogólnej oceny stanu zdrowia ($p < 0,05$) [1]-[2].

5.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej)

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych (≥ 2 pacjentów) w czasie 12 tygodni leczenia należały: obrzęki obwodowe ($n=9$), bóle głowy ($n=8$), uderzenia gorąca ($n=4$), niestrawność ($n=3$), duszności ($n=3$), nudności ($n=3$) oraz palpacje serca ($n=3$) [1]-[2].

Wszystkie obserwowane działania niepożądane miały charakter lekko lub umiarkowanie nasilony, łącznie z obrzękami obwodowymi (skutecznie leczonymi za pomocą leków moczopędnych), bólami głowy oraz incydentami uderzeń gorąca. Łącznie 28 (77,8%) pacjentów otrzymywało leki moczopędne w czasie trwania badania, z czego 25 chorych przyjmowało diuretyki wcześniej, a 3 pacjentów rozpoczęło ich stosowanie po otrzymaniu pierwszej dawki ambrisentanu [1]-[2].

Podczas trwania badania, u 2 (5,6%) pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane, przy czym u jednego z nich palpacje serca doprowadziły do konieczności przerwania dalszego leczenia. U drugiego pacjenta wystąpiła anemia oraz wzrost stężenia potasu w surowicy krwi, które ustąpiły bez konieczności redukcji dawki leku. Jeden pacjent, który obok leczenia ambrisentanem przyjmował również epoprostenol zrezygnował z dalszego leczenia, z powodu wystąpienia silnego bólu kończyn [1]-[2].

Podczas trwania badania nie obserwowano u pacjentów istotnych klinicznie zmian w zakresie parametrów biochemicznych krwi, zmian w elektrokardiogramie, a także wskaźników krzepnięcia krwi, za wyjątkiem umiarkowanej redukcji stężenia hemoglobiny (-1,2 g/dl) oraz spadek wartości hematokrytu (-4%) [1]-[2].

W czasie 12 tygodni leczenia u żadnego z 36 pacjentów nie raportowano wzrostu aktywności $>3x$ górnej granicy normy, będącego jednocześnie przyczyną wycofania z dalszego udziału w badaniu. U jednego pacjenta (2,8%) obserwowano przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (3,2x ULN) związane z terapią ambrisentanem, co wiązało się z koniecznością redukcji

5.2. Analiza profilu bezpieczeństwa ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej)

5.3. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej)

dawki leku do 2,5 mg/dobę. Pacjent ten otrzymywał następnie ambrisentan w dawce zwiększanej od 2,5 mg do 5 mg oraz 10 mg/dobę bez ponownego stwierdzenia nieprawidłowości w zakresie poziomu aminotransferaz wątrobowych w okresie dalszego leczenia wynoszącego 8 miesięcy. Nie raportowano żadnego przypadku zwiększenia aktywności AlAT lub/i AspAT $\geq 5x$ górnej granicy normy w grupie pacjentów poddanych terapii ambrisentanem przez okres 12 tygodni [1]-[2].

Po zakończeniu 12-tygodniowego okresu leczenia, 34 pacjentów nadal otrzymywało ambrisentan przez 102 tygodnie (mediana). W tym czasie, ponad połowa pacjentów przyjmowało ambrisentan w dobowej dawce wynoszącej 10 mg. W długim okresie obserwacji nie raportowano żadnych przypadków ponad trzykrotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej górnej granicy normy [1]-[2].

5.3. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej)

Wyniki badania [1]-[2] wskazują, że stosowanie ambrisentanu w terapii █████ w populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II lub III (większość pacjentów włączonych do badania) klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, u których nastąpiła konieczność przerwania leczenia bozentanem i/lub sitaksentanem z powodu wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, gdyż nie prowadzi do pojawienia się hepatotoksyczności, w krótkim, jak i dłuższym okresie leczenia.

Prezentowane wyniki wskazują na skuteczność ambrisentanu mierzoną istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia duszności ocenianej w skali Borga, jak i istotną statystycznie poprawą wydolności wysiłkowej oraz poprawą jakości życia pacjentów po 12 tygodniach terapii (względem stanu początkowego).

W badaniu oceniano zastosowanie dawki ambrisentanu zgodnej z dawką zarejestrowaną w analizowanym wskazaniu (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Volibris® [50]).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

6. Analiza efektywności klinicznej komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych (bozentan, iloprost, treprostynil oraz duoterapia – sildenafil + iloprost) w terapii █████ tętniczego nadciśnienia płucnego

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych, jak i badań o niższym poziomie wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne (skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa) komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych tj. treprostynilu podawanego drogą podskórną oraz duoterapii – sildenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

W wyniku selekcji odnalezionych publikacji zidentyfikowano 3 badania, opisane w 4 referencjach, z których:

- 2 publikacje ([140], [141]) dotyczyły otwartego badania klinicznego przeprowadzonego bez grupy kontrolnej, w którym oceniano wpływ terapii bozentanem na jakość życia pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej [140], a także analizowano zależność zmian wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą testu 6-MWD, a poprawą jakości życia pacjentów [141],
- 1 publikacja [142] stanowiła opis dwóch pacjentek z tętniczym nadciśnieniem płucnym, które przed rozpoczęciem przyjmowania bozentanu poddane zostały leczeniu iloprostem w postaci wziewnej oraz zabiegowi wszczepienia systemu monitorowania hemodynamicznego w tętnicy płucnej (ang. *permanently implanted hemodynamic monitor*),
- 1 publikacja [139] stanowiła opis pojedynczego przypadku pacjentki w tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO, u której nastąpiło pogorszenie przebiegu choroby w trakcie wcześniejszej terapii bozentanem oraz równoczesnej terapii wspomagającej.

Zestawienie badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania iloprostu i bozentanu stosowanych w ramach █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie niniejszego opracowania (rozdz. 20.9).

Podsumowanie

Wyniki wielośrodkowego, otwartego badania o akronimie VITAL (ang. *quality of liVes Improved with bosenTan in AustrALia*) [140] wskazały, że bozentan stosowany w maksymalnej dawce wynoszącej 125mg/2x dobę wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów z rozpoznaniem

tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej sklasyfikowanych do III lub IV klasy czynnościowej według WHO i poddawanych uprzednio ustabilizowanej terapii innymi preparatami przez okres wynoszący co najmniej 1 miesiąc. W zakresie poprawy jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 (złożonego z 8 niezależnych skal pomiarowych, z punktacją od 0 do 100) istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do wartości wyjściowych stwierdzono już w 3. miesiącu terapii i utrzymywała się ona do 6. miesiąca od rozpoczęcia badania i kontynuacji leczenia. Poprawa jakości życia była niezależna od etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego. W publikacji [140] nie podano informacji dotyczących wcześniej stosowanych schematów leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w analizowanej grupie pacjentów.

Wyniki subanalizy opisanej w referencji [141] wykazały, że terapia bozentanem wiąże się z poprawą jakości życia, jak i poprawą wydolności wysiłkowej pacjentów mierzonej za pomocą testu 6-MWD po upływie 3, jak i 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Z klinicznego punktu widzenia, jednoczesne pomiary zmian wydolności wysiłkowej oraz zmian jakości życia pacjentów mogą dostarczać uzupełniających się danych i wyników w zakresie oceny stopnia odpowiedzi na zastosowane leczenie, a ocena zmian jakości życia powinna stanowić specyficzne narzędzie pomiarowe w celu udoskonalenia monitorowania pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia tętniczego i poddanych leczeniu celowanemu.

W publikacji [142] będącej opisem przypadku dwóch pacjentek z tężniczym nadciśnieniem płucnym poddawanych uprzednio wielomiesięcznej terapii iloprostem w stałej dawce wynoszącej 100 µg/dobę, u obu chorych raportowano zmniejszenie średniego skurczowego ciśnienia w prawej komorze serca już przed upływem 150 minut od podania pierwszej dawki bozentanu. Podawanie bozentanu w dawce 62,5 mg kontynuowano co 12 godzin przez co najmniej 7 kolejnych dni. Stopień redukcji skurczowego ciśnienia prawokomorowego był najbardziej wyraźny po upływie 1 tygodnia terapii bozentanem. U żadnej z pacjentek nie zaszła konieczność ponownego podawania iloprostu drogą wziewną. W publikacji nie podano dokładnych wyników dla innych analizowanych parametrów hemodynamicznych, a także nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych.

W publikacji [139] opisano przypadek 64-letniej pacjentki hospitalizowanej z powodu nasilenia duszności w przebiegu tężniczego nadciśnienia płucnego. Pacjentka leczona była bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę przez okres 28 tygodni, po którym nastąpiło istotne klinicznie zmniejszenie wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD oraz zwiększenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej. Po zaprzestaniu terapii bozentanem pacjentkę poddano leczeniu iloprostem w dawce 30 mg podawanej w 6-9 inhalacjach na dobę. Po upływie 8 tygodni leczenia u pacjentki stwierdzono wzrost wydolności wysiłkowej oraz brak dalszego wzrostu średniego ciśnienia w tętnicy płucnej.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Obserwowane wyniki sugerują, że tętnicze nadciśnienie płucne odporne na dalszą terapię bozentanem może być następnie skutecznie kontrolowane za pomocą iloprostu podawanego drogą wziewną.

Wyniki powyższych badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty zastosowania bozentanu [140]-[141], [142] oraz iloprostu w postaci wziewnej [139] wskazują na skuteczność ww. preparatów w terapii █████ u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, niemniej jednak ograniczona ilość danych, jak i niski poziom wiarygodności zidentyfikowanych doniesień naukowych uniemożliwiają sformułowanie definitywnych wniosków w zakresie zastosowania ocenianych preparatów w terapii █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

W odniesieniu do treprostynilu podawanego w postaci ciągłej infuzji podskórnej oraz duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) określenie jakichkolwiek efektów zastosowania ww. preparatów w terapii █████ jest aktualnie niemożliwe ze względu na brak badań.

7. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDACTED] u tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne stosowania ambrisentanu w bezpośrednim porównaniu z wybranymi, refundowanymi technologiami opcjonalnymi (bozentanem, iloprostem, treprostynilem oraz duoterapią – sildenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Zidentyfikowano natomiast dwa randomizowane badania kliniczne o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego w terapii [REDACTED] u tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo [3]-[7].

Charakterystykę jedyńskich dostępnych badań o najwyższym poziomie wiarygodności dotyczących zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego przedstawiono poniżej.

Charakterystyka badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2: Równoległe, międzynarodowe badania kliniczne III fazy, przeprowadzone z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem, w ramach których oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania trzech różnych dawek ambrisentanu (2,5 mg, 5 mg lub 10 mg/dobę) w leczeniu [REDACTED] u tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Warto podkreślić, że w badaniach o akronimach ARIES oceniano zastosowanie dawek ambrisentanu zgodnych z dawkami zarejestrowanymi w analizowanym wskazaniu – 5 mg oraz 10 mg (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Volibris® [50]).

Do badań włączono pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) o charakterze idiopatycznym lub nadciśnieniem płucnym o innej etiologii, w tym PAH związanym z: chorobami tkanki łącznej, stosowaniem leków anorektycznych lub infekcją wirusem HIV. Największy odsetek chorych włączonych do badania stanowili pacjenci z nadciśnieniem płucnym o etiologii idiopatycznej. U większości pacjentów występowały objawy odpowiadające klasie czynnościowej II (38,4%) lub klasie III (55,0%) według klasyfikacji WHO.

Pacjenci leczeni wcześniej za pomocą: bozentanu, sitaksentanu, sildenafilu, epoprostenolu, iloprostu lub treprostynilu oraz chorzy, u których odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu (6-MWD) była mniejsza niż 150 m lub większa od 450 m byli wykluczeni z badania.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Do badań o akronimie ARIES zakwalifikowano łącznie 394 pacjentów z objawowym tętnicznym nadciśnieniem płucnym, których w losowy sposób przydzielono do grup otrzymujących ambrisentan lub placebo. W badaniu o akronimie ARIES-1, w którym oceniano efektywność kliniczną ambrisentanu podawanego w dawkach 5 mg i 10 mg uczestniczyło 202 pacjentów. W badaniu o akronimie ARIES-2 uczestniczyło 192 pacjentów, u których oceniano efekty kliniczne podawania ambrisentanu w dawkach 2,5 mg i 5 mg. Preparaty przyjmowane były doustnie raz dziennie przez okres 12 tygodni leczenia.

Zarówno w badaniu o akronimie ARIES-1, jak i o akronimie ARIES-2 ambrisentan dołączano do stosowanego przez pacjentów leczenia wspomagającego/ podstawowego, które mogło obejmować skojarzenie digoksyny, leków przeciwzakrzepowych, leków moczopędnych, tlenu i leków rozkurczających naczynia (inhibitorów kanału wapniowego, inhibitorów konwertazy).

Do analizy skuteczności klinicznej oraz oceny profilu bezpieczeństwa ambrisentanu zostali włączeni wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Ze względu na bezpieczeństwo zastosowanej terapii w badaniach zdefiniowano tzw. wczesne przyczyny wykluczenia obejmujące: zmniejszenie o ponad 20% dystansu w teście 6-MWD, nasilenie objawów prawokomorowej niewydolności serca, wystąpienie lub nasilenie niewydolności wątroby lub nerek oraz skurczowe ciśnienie tętnicze krwi <85 mmHg.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie odległości pokonywanej podczas 6-minutowego marszu (6-MWD) po 12 tygodniach leczenia w odniesieniu do wyniku wyjściowego.

Drugorzędowymi punktami końcowymi poddanymi ocenie w badaniu były:

- zmniejszenie duszności oceniane za pomocą 10-stopniowej skali Borga,
- zmiana klasy czynnościowej NYHA według 4-stopniowej skali WHO,
- czas do klinicznego pogorszenia przebiegu choroby (definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu, transplantacji płuc, hospitalizacji z powodu pogorszenia objawów nadciśnienia płucnego, septostomii przedsionkowej lub konieczności włączenia do terapii innych leków),
- zmiana stężenia peptydu natriuretycznego typu B w surowicy krwi (marker postępującej niewydolności serca).

W badaniach tych nie oceniano parametrów hemodynamicznych.

Z uwagi na fakt, iż w obu badaniach (o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2) pacjenci w jednej z grup otrzymywali ambrisentan w takiej samej dawce wynoszącej 5 mg/dobę a metody przeprowadzenia obu badań, populacja w nich uczestnicząca oraz zdefiniowanie punktów końcowych było identyczne możliwe było przeprowadzenie meta-analizy wyników dla tej dawki leku (szczegóły patrz Aneks).

W związku z powyższym w ramach niniejszego przeglądu systematycznego badań klinicznych przeprowadzono meta-analizę wyników dla następujących punktów końcowych z badań o akronimie ARIES w grupach otrzymujących ambrisentan w dawce 5 mg/dobę oraz placebo:

- skuteczność kliniczna – ryzyko wystąpienia: klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego, zgonu, hospitalizacji z powodu nasilenia objawów tętniczego nadciśnienia płucnego,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych jak: obrzęki obwodowe, niedrożność nosa, zapalenie zatok, napady gorąca, zapalenie gardła, ból brzucha, zaparcia, kołatanie serca, duszność bóle głowy.

7.1. Analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo

7.1.1. Zmiana wydolności wysiłkowej (test 6-MWD)

Pierwszorzędowym punktem końcowym zdefiniowanym w badaniach o akronimach ARIES-1 i ARIES-2 była poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości pokonywanej podczas 6-minutowego marszu (6-MWD) po 12 tygodniach leczenia w odniesieniu do grupy kontrolnej, w której stosowano placebo.

Tabela 3. Poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie wydłużenia dystansu pokonywanego w trakcie 6-minutowego marszu (test 6-MWD) po 12 tygodniach leczenia; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7].

Badanie		Poprawa wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD [metry] skorygowana o placebo	Istotność statystyczna różnicy (p) w porównaniu z placebo
ARIES-1	Ambrisentan 5 mg (n=67)	+31 (95%CI: 3; 59)	p=0,008
	Ambrisentan 10 mg (n=67)	+51 (95%CI: 27; 76)	p <0,001
ARIES-2	Ambrisentan 2,5 mg (n=64)	+32 (95%CI: 2; 63)	p=0,022
	Ambrisentan 5 mg (n=63)	+59 (95%CI: 30; 89)	p<0,001
Łącznie	Ambrisentan 5 mg (n=130)	+45 (95%CI: 24; 65)	p<0,001

Dane przepisane z publikacji referencyjnych [3], [7].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Wyniki badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 wykazały, że stosowanie ambrisentanu zarówno w dawce 2,5 mg, 5 mg, jak i 10 mg/dobę powodowało istotną poprawę wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD.

W badaniu o akronimie ARIES-1 poprawa średniego wyniku w teście 6-MWD wartości początkowych w grupie otrzymującej dawkę 5 mg/dobę wynosiła 31 metrów (95%CI: 3; 59; $p=0,008$) w 12 tygodniu leczenia. W grupie pacjentów otrzymujących ambrisentan w dawce 10 mg/dobę zmiana odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu po 12 tygodniach leczenia wyniosła 51 metrów (95%CI: 27; 76; $p<0,001$). Różnice zmian skorygowane o wartości zmian w grupach kontrolnych w porównaniu z wartościami początkowymi były istotne statystycznie na korzyść leczenia ambrisentanem.

Wyniki uzyskane w badaniu o akronimie ARIES-2 również wskazały na istotną statystycznie poprawę wydolności wysiłkowej ocenianej na podstawie testu 6-MWD po 12 tygodniach leczenia za pomocą ambrisentanu podawanego w dawkach: 2,5 mg lub 5 mg/dobę. Wydłużenie dystansu w teście 6-MWD wśród pacjentów otrzymujących 2,5 mg ambrisentanu wyniosło 32 metry (95%CI: 2; 63; $p=0,008$), natomiast wśród pacjentów przyjmujących ambrisentan w dawce 5 mg: 59 metrów (95%CI: 30; 89; $p<0,001$).

Łączna analiza dla dawki ambrisentanu wynoszącej 5 mg/dobę wykazała wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 6.-minutowego marszu o 45 metrów (95%CI: 24; 65; $p<0,001$).

W obu badaniach, po 12 tygodniach aktywnego leczenia istotna statystycznie poprawa wydolności wysiłkowej mierzona wydłużeniem odległości pokonywanej w czasie testu 6-MWD (skorygowanej o wartości z grup kontrolnych otrzymujących placebo w porównaniu z wartościami wyjściowymi) była raportowana zarówno w podgrupie pacjentów z objawami choroby sklasyfikowanymi do II klasy czynnościowej według WHO (zakres: 36 – 55 metrów), jak i wśród chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej (zakres: 39 – 45 metrów). Analogiczną poprawę wykazano w subpopulacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym o etiologii idiopatycznej (zakres: 50 – 66 metrów), a także w mniejszym stopniu w grupie chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu chorób tkanki łącznej (zakres: 15 – 23 metry).

7.1. Analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo

7.1.2. Zmiany klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO

Tabela 4. Poprawa klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO po 12 tygodniach leczenia; badania o akronimach ARIES-1 i ARIES-2 [3]-[7].

Badanie		Istotność statystyczna różnicy (p) w porównaniu z placebo
ARIES-1	Ambrisentan 5 /10 mg (n=134)	p=0,036
ARIES-2	Ambrisentan 2,5/5 mg (n=127)	p=0,117
Łącznie	Ambrisentan 5 mg (n=130)	p=0,025

Dane przepisane z publikacji referencyjnych [3], [7].

Wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie redukcji nasilenia objawów niewydolności oddechowo-kръżeniowej określanych za pomocą klas czynnościowych według klasyfikacji WHO w grupach otrzymujących ambrisentan podawany w dawkach 5 mg lub 10 mg/dobę (łączna analiza dla obu dawek; p=0,036) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Różnica pomiędzy stosowaniem ambrisentanu w dawce 2,5 lub 5 mg/dobę, a placebo w badaniu o akronimie ARIES-2 nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (p=0,117).

Również łączna analiza wyników z badania o akronimie ARIES-1 oraz o akronimie ARIES-2 dla dawki ambrisentanu wynoszącej 5 mg/dobę wykazała istotną statystycznie poprawę klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego w trakcie 12 tygodni terapii w porównaniu do grup kontrolnych otrzymujących placebo (p=0,025).

W obu badaniach, obserwowane efekty były przede wszystkim związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia pogorszenia klasy czynnościowej w grupach otrzymujących ambrisentan w porównaniu z grupami chorych, którym podawano placebo (odpowiednio: ARIES-1; 3,0% vs. 16,4%, ARIES-2; 3,9% vs. 18,5%).

Tabela 5. Pogorszenie klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO w czasie 12 tygodni leczenia; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7].

Badanie (porównywane grupy)		n/N* (%)	RR (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy (p)*	NNT (95% CI)*
ARIES-1	Ambrisentan 5/10 mg vs placebo	4/134 (3,0%) vs. 11/67 (16,4%)	0,18 (0,06; 0,52)	p<0,05	8 (5; 19)
ARIES-2	Ambrisentan 2,5/5 mg vs placebo	2/127 (2,9%) vs. 12/65 (18,5%)	0,09 (0,02; 0,33)	p<0,05	6 (4; 12)

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. Dane przepisane z publikacji referencyjnych [3], [7].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Oszacowane ryzyko pogorszenia klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów otrzymujących ambrisentan w dawce 5 lub 10 mg/dobę (łącznie obie dawki) w porównaniu z placebo (badanie o akronimie ARIES-1; $p < 0,05$). Parametr NNT w przypadku porównania ambrisentanu z placebo wyniósł 8 co oznacza, że stosowanie ambrisentanu w dawce 5 lub 10 mg zamiast placebo u ośmiu pacjentów wiąże się z uniknięciem pogorszenia klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Również stosowanie ambrisentanu w dawce 2,5 lub 5 mg/dobę (łącznie dla obu dawek) wiązało się z istotnym statystycznie niższym ryzykiem pogorszenia klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO w porównaniu z placebo (badanie o akronimie ARIES-2; $p < 0,05$). Parametr NNT w przypadku porównania ambrisentanu z placebo wyniósł 6 co oznacza, że stosowanie ambrisentanu w dawce 2,5 lub 5 mg zamiast placebo u sześciu chorych wiąże się z uniknięciem pogorszenia klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

7.1.3. Wystąpienie klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego

Kryteria oceny klinicznego pogorszenia przebiegu choroby obejmowały: zgon, konieczność przeszczepienia płuc, hospitalizację z powodu PAH, zabieg septostomii przedsionkowej, konieczność dołączenia innych leków do terapii tętniczego nadciśnienia płucnego i tzw. wczesne kryteria przerwania terapii (tj. zmniejszenie o co najmniej 20% dystansu w teście 6-MWD, wzrost o ≥ 1 klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO, nasilenie objawów prawokomorowej niewydolności serca, wystąpienie lub nasilenie niewydolności wątroby lub nerek oraz skurczowe ciśnienie tętnicze krwi < 85 mmHg).

W poniższej tabeli przedstawiono wartości parametru istotności statystycznej dla różnic pomiędzy ambrisentanem, a placebo w zakresie wydłużenia czasu do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego.

7.1. Analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo

Tabela 6. Czas do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7]; dane przepisane z publikacji referencyjnych [3], [7].

Oceniany punkt końcowy		Istotność statystyczna różnicy (p) w porównaniu z placebo	
ARIES-1	Ambrisentan 5 mg	p=0,292	p=0,307
	Ambrisentan 10 mg	p=0,214	
ARIES-2	Ambrisentan 2,5 mg	p=0,005	p<0,05
	Ambrisentan 5 mg	p=0,008	
Łącznie	Ambrisentan 5 mg	p=0,005	

W badaniu o akronimie ARIES-2 leczenie za pomocą ambrisentanu było związane z istotnym wydłużeniem czasu do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego w porównaniu z placebo ($p<0,001$), zarówno w przypadku stosowania dawki 5 mg/dobę ($p=0,008$) jak i dawki 2,5 mg/dobę ($p=0,005$) oraz ze zmniejszeniem względnego ryzyka klinicznego pogorszenia o 80% (95%CI: 47%-92%) dla obu dawek łącznie.

W badaniu o akronimie ARIES-1 obserwowana różnica odnośnie czasu do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, zarówno w przypadku stosowania dawki 5 mg jak i dawki 10 mg ambrisentanu na dobę (łącznie; $p=0,307$).

Łączna analiza wyników dla dawki 5 mg/dobę ambrisentanu wykazała istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby w grupach badanych w porównaniu z placebo ($p=0,005$).

Tabela 7. Kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego w czasie 12 tygodni leczenia; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7].

Badanie		Grupa badana: Ambrisentan n/N (%)	Grupa kontrolna: Placebo n/N (%)	RR (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy (p)*	NNT (95% CI)*
ARIES-1	Ambrisentan 5 mg	3/67 (4%)	6/67 (9%)	0,50 (0,14; 1,75)	$p>0,05$	-
	Ambrisentan 10 mg	3/67 (4%)		0,50 (0,14; 1,75)	$p>0,05$	-
ARIES-2	Ambrisentan 2,5 mg	3/64 (5%)	14/65 (22%)	0,22 (0,07; 0,66)	p=0,005	6 (4; 18)
	Ambrisentan 5 mg	3/63 (5%)		0,22 (0,07; 0,67)	p=0,008	6 (4; 19)
Meta-analiza wyników dla dawki 5 mg; Cochrane Q=0,796 (df=1) p=0,372; fixed effect [wykres 1]						
ARIES-1 ARIES-2	Ambrisentan 5 mg			0,31 (0,13; 0,74)	p=0,008	10 (6; 29)

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. Dane przepisane z publikacji referencyjnych [3], [7].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Oszacowane ryzyko wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów włączonych do badania o akronimie ARIES-2 i otrzymujących ambrisentan w dawce 2,5 mg/dobę w porównaniu z placebo ($p=0,005$). Parametr NNT w przypadku porównania ambrisentanu z placebo wyniósł 6 co oznacza, że podawanie ambrisentanu w dawce 2,5 mg/dobę zamiast placebo sześciu chorym wiąże się z uniknięciem klinicznego pogorszenia przebiegu choroby dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

W odniesieniu dla wyników pochodzących z badań o akronimach ARIES-1 i ARIES-2 dotyczących zastosowania ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę nie stwierdzono heterogeniczności danych, dlatego też w analizie zastosowano metodę *fixed*. Ryzyko wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby było istotnie statystycznie niższe w grupach pacjentów otrzymujących ambrisentan w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Parametr NNT wyniósł 10 co oznacza, że podawanie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę zamiast placebo dziesięciu chorym wiąże się z uniknięciem klinicznego pogorszenia przebiegu choroby dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami z badania o akronimie ARIES-1, tj. grupą otrzymującą ambrisentan w dawce 10 mg/dobę oraz grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby ($p>0,05$).

7.1.3.1. Zgon

Tabela 8. Zgon w czasie 12 tygodni leczenia; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7].

Badanie		Grupa badana: Ambrisentan n/N (%)	Grupa kontrolna: Placebo n/N (%)	RR/OR _{Peto} (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy (p)*	NNT/ NNH (95% CI)*
ARIES-1	Ambrisentan 5 mg	1/67 (1%)	2/67 (3%)	0,50 (0,07; 3,74)	p>0,05	
	Ambrisentan 10 mg	1/67 (1%)		0,50 (0,07; 3,74)	p>0,05	
ARIES-2	Ambrisentan 2,5 mg	2/64 (3%)	3/65 (5%)	0,68 (0,14; 3,29)	p>0,05	
	Ambrisentan 5 mg	0/63 (0%)		OR _{Peto} 0,14 (0,01; 1,32)	p>0,05	
Meta-analiza (OR_{Peto}) wyników dla dawki 5 mg; Cochrane Q=0,6471 (df=1) p=0,421; fixed effect [wykres 2]						
ARIES-1; ARIES-2	Ambrisentan 5 mg			0,26 (0,05; 1,32)	p>0,05	

Dane przepisane z publikacji referencyjnych [3], [7]. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, meta-analizę obliczano za pomocą OR_{Peto} (w tabeli wyniki cząstkowe obliczano odpowiednio za pomocą RR gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub OR_{Peto} gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).

7.1. Analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo

W zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w czasie 12 tygodni leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem ambrisentanu w żadnej z analizowanych dawek, a podawaniem placebo ($p > 0,05$).

7.1.3.2. Hospitalizacja

Tabela 9. Hospitalizacja z powodu nasilenia objawów tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) w czasie 12 tygodni leczenia; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7].

Badanie		Grupa badana: Ambrisentan n/N (%)	Grupa kontrolna: Placebo n/N (%)	RR (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy (p)*	NNT (95% CI)*
ARIES-1	Ambrisentan 5 mg	2/67 (3%)	2/67 (3%)	1,00 (0,18; 5,55)	$p > 0,05$	-
	Ambrisentan 10 mg	2/67 (3%)		1,00 (0,18; 5,55)	$p > 0,05$	-
ARIES-2	Ambrisentan 2,5 mg	3/64 (5%)	9/65 (14%)	0,34 (0,10; 1,10)	$p > 0,05$	-
	Ambrisentan 5 mg	2/63 (3%)		0,23 (0,06; 0,89)	$p < 0,05$	10 (5; 93)
Meta-analiza wyników dla dawki 5 mg; Cochrane $Q=1,4126$ ($df=1$) $p=0,235$; fixed effect [wykres 3]						
ARIES-1 ARIES-2	Ambrisentan 5 mg			0,37 (0,12; 1,14)	0,08	-

Dane przepisane z publikacji referencyjnych [3], [7]. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Oszacowane ryzyko względne hospitalizacji z powodu pogorszenia objawów choroby wskazało na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy terapią ambrisentanem w dawce 2,5 mg (badanie o akronimie ARIES-2) oraz 10 mg/dobę (badanie o akronimie ARIES-1) a podawaniem placebo ($p > 0,05$). Również przeprowadzona meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 w odniesieniu do dawki ambrisentanu wynoszącej 5 mg/dobę nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w tym zakresie ($p > 0,05$).

W badaniu o akronimie ARIES-2 raportowano natomiast, że stosowanie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę wpływa na istotną statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji w czasie leczenia względem grupy otrzymującej placebo ($p < 0,05$). Parametr NNT w przypadku porównania ambrisentanu z placebo wyniósł 10 co oznacza, że podawanie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę zamiast placebo dziesięciu chorym wiąże się z uniknięciem hospitalizacji dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

7.1.3.3. Wycofanie z badania z powodu konieczności zastosowania innej terapii

W badaniu o akronimie ARIES-1 konieczność wycofania z dalszego leczenia ambrisentanem ze względu na wskazanie do rozpoczęcia innego rodzaju terapii stwierdzono tylko u jednego 1 z grupy kontrolnej (placebo) oraz 1 pacjenta otrzymującego ambrisentan w dawce 10 mg/dobę ($OR_{Peto}=1,00$; 95%CI: 0,06; 16,16; $p>0,05$). W badaniu o akronimie ARIES-2 nie stwierdzono żadnego takiego przypadku.

7.1.3.4. Wczesne przerwanie terapii

Wczesne przerwanie terapii definiowane jako wystąpienie ≥ 2 z następujących kryteriów: zmniejszenie o co najmniej 20% dystansu w teście 6-MWD, wzrost o ≥ 1 klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO, nasilenie objawów prawokomorowej niewydolności serca, wystąpienie lub nasilenie niewydolności wątroby lub nerek oraz skurczowe ciśnienie tętnicze krwi <85 mmHg.

Tabela 10. Wczesne przerwanie terapii w czasie 12 tygodni leczenia; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7].

Badanie		Grupa badana: Ambrisentan n/N (%)	Grupa kontrolna: Placebo n/N (%)	RR/OR _{Peto} (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy (p)*	NNT (95% CI)*
ARIES-1	Ambrisentan 5 mg	0/67 (0%)	4/67 (6%)	OR_{Peto}=0,13 (0,02; 0,94)	p<0,05	17 (7; 289)
	Ambrisentan 10 mg	2/67 (3%)		0,50 (0,11; 2,26)	p>0,05	-
ARIES-2	Ambrisentan 2,5 mg	2/64 (3%)	7/65 (11%)	0,29 (0,07; 1,17)	p>0,05	-
	Ambrisentan 5 mg	1/63 (2%)		0,15 (0,02; 0,88)	p<0,05	11 (6; 103)
Meta-analiza (OR_{Peto}) wyników dla dawki 5 mg; Cochrane Q=0,1555 (df=1) p=0,693; fixed effect [wykres 4]						
ARIES-1 ARIES-2	Ambrisentan 5 mg			0,18 (0,06; 0,57)	p=0,004	14 (8; 33)

Dane przepisane z publikacji referencyjnych [3], [7]. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, meta-analizę obliczano za pomocą OR_{Peto} (w tabeli wyniki cząstkowe obliczano odpowiednio za pomocą RR gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub OR_{Peto} gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).

W odniesieniu dla wyników pochodzących z badań o akronimach ARIES-1 i ARIES-2 dotyczących zastosowania ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę nie stwierdzono heterogeniczności danych, dlatego też w analizie zastosowano metodę *fixed*. Ryzyko wystąpienia wczesnego przerwania terapii było

istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów otrzymujących ambrisentan w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo ($p=0,004$). Parametr NNT wyniósł 14 co oznacza, że podawanie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę zamiast placebo czternastu chorym wiąże się z uniknięciem wczesnego przerwania terapii dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą ambrisentan w dawce 2,5 mg/dobę (badanie o akronimie ARIES-2) lub 10 mg/dobę (badanie o akronimie ARIES-1) w porównaniu do grup otrzymujących placebo w badaniach o akronimie ARIES w odniesieniu do ryzyka wystąpienia wczesnego przerwania terapii ($p>0,05$).

7.1.4. Zmiany nasilenia duszności oceniane w skali Borga

Tabela 11. Zmiany nasilenia duszności oceniane na podstawie skali Borga (BDI; *Borg Dyspnea Index*); badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3], [7].

Badanie		Zmniejszenie duszności w skali Borga	Istotność statystyczna różnicy (p) w porównaniu z placebo	Zmniejszenie duszności w skali Borga w łącznej analizie dla obu dawek	Istotność statystyczna różnicy (p) w porównaniu z placebo
ARIES-1	Ambrisentan 5 mg	bd	-	-0,6 (95%CI: -1,2; 0,0)	p=0,017
	Ambrisentan 10 mg	-0,9 (95%CI: -1,6; -0,2)	p=0,002		
ARIES-2	Ambrisentan 2,5 mg	-1,0 (95%CI: -1,9; -0,2)	p=0,046	-1,1 (95%CI: -1,8; -0,4)	p=0,019
	Ambrisentan 5 mg	-1,2 (95%CI: -2,0; -0,4)	p=0,040		

Dane przepisane z publikacji referencyjnych [3], [7]. Bd – brak danych.

W badaniu o akronimie ARIES-1 obserwowano istotne zmniejszenie nasilenia uczucia duszności u pacjentów poddanych terapii ambrisentanem (zarówno w przypadku podawania dawki 10 mg/dobę, jak i w łącznej analizie dla obu badanych dawek) w porównaniu z placebo w okresie 12 tygodni leczenia. W badaniu o akronimie ARIES-2 zastosowanie ambrisentanu również wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem nasilenia duszności w porównaniu z placebo, zarówno dla dobowej dawki ambrisentanu wynoszącej 2,5 mg jak i 5 mg, a także w łącznej analizie dla obu dawek preparatu.

Łącznie, terapia ambrisentanem wpłynęła na istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia duszności w porównaniu z placebo w czasie 12 tygodni leczenia (BDI: -1,1 vs. placebo; 95%CI: -1,8; -0,4; $p=0,019$; dane dla wszystkich dawek).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

7.1.5. Wpływ leczenia na jakość życia

Wpływ zastosowanego leczenia na zmianę jakości życia chorych analizowano za pomocą kwestionariusza SF-36 (*Short Form Health Survey*). Kwestionariusz SF-36 jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia i składa się z pytań, które pozwalają określić 8 wskaźników jakości życia takich jak: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólny stan zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, stan zdrowia psychicznego.

W badaniu o akronimie ARIES-2, wśród pacjentów otrzymujących ambrisentan (łącznie analiza dla obu dawek tj. 2,5 mg oraz 5 mg/dobę) raportowano istotną statystycznie poprawę jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,005$). Ponadto, poprawę jakości życia w czasie stosowania ambrisentanu stwierdzono także w przypadku oceny ograniczeń w pełnieniu ról z powodu zaburzeń zdrowia fizycznego, z powodu problemów emocjonalnych, a także w zakresie witalności oraz ogólnego poczucie zdrowia.

Analogiczny trend raportowano w badaniu o akronimie ARIES-1, jednak obserwowana różnica pomiędzy ambrisentanem, a placebo nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

W odniesieniu do poprawy jakości życia nie stwierdzono korelacji dawka – efekt kliniczny.

7.1.6. Zmiany stężenia peptydu natriuretycznego typu B

W obu badaniach, początkowe wartości stężenia peptydu natriuretycznego typu B (marker postępującej niewydolności serca) były zbliżone w grupach badanych oraz grupach kontrolnych. W 12. tygodniu badania u pacjentów otrzymujących placebo wartości te wzrosły o 9% w badaniu o akronimie ARIES-1 oraz 13% w badaniu o akronimie ARIES-2. Z kolei, w grupach pacjentów poddanych terapii ambrisentanem stężenie peptydu natriuretycznego B uległo redukcji odpowiednio o 30% i 45% w przypadku stosowania dawki 5 mg oraz 10 mg w badaniu o akronimie ARIES-1 oraz o 29% i 30% w grupie otrzymującej 2,5 mg oraz 5 mg ambrisentanu w badaniu o akronimie ARIES-2 w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p<0,003$).

7.1.7. Kontynuacja terapii ambrisentanem

Z grupy 361 pacjentów, którzy zostali włączeni do długoterminowej, otwartej fazy badania, 43 wycofało się z dalszego udziału w badaniu przed ukończeniem 48 tygodni leczenia (14 pacjentów z tej grupy zmarło). Pacjenci ci charakteryzowali się większym nasileniem objawów choroby na początku badania, co było udokumentowane krótszym dystansem pokonywanym w teście 6-MWD, dużym nasileniem duszności w skali Borga oraz klasyfikacją do wysokiej klasy czynnościowej według WHO.

Łącznie 298 pacjentów otrzymywało ambrisentan przez co najmniej 48 tygodni. Dodatkowe leczenie za pomocą pochodnych prostacyklin lub inhibitorów fosfodiesterazy otrzymywało jednocześnie 18 chorych. Analizę przeprowadzono na podstawie danych 280 pacjentów, którzy poddawani byli monoterapii ambrisentanem przez okres 48 tygodni. W tej grupie pacjentów raportowano wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 6.-minutowego marszu o 40 metrów (95%CI: 33; 48 metrów) w 12. tygodni terapii oraz o 39 metrów (95%CI: 29; 49 metrów) w 48. tygodniu leczenia w porównaniu z wartościami początkowymi (wartości średnie dla wszystkich dawek ambrisentanu łącznie).

7.1.8. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej na podstawie wyników badań o akronimach ARIES-1 i ARIES-2

Wyniki dwóch, równoległych badań klinicznych przeprowadzonych z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2) wykazały, że w porównaniu z placebo ambrisentan wpływa na istotną statystycznie poprawę wydolności wysiłkowej u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Wielkość dystansu pokonywanego w teście 6-MWD stanowi niezależny czynnik predykcyjny odnośnie śmiertelności w populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, stąd też zmiana wyniku testu 6.-minutowego marszu stanowi główny punkt końcowy analizowany w większości badań dotyczących oceny skuteczności leczenia tego schorzenia. W obydwu badaniach obserwowano, że 2-krotne zwiększenie dawki ambrisentanu powoduje znaczne (od 20 do 27 m) wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu, co sugeruje zależność wystąpienia efektu klinicznego od zastosowanej dawki preparatu. Wykazano jednak, że wynik testu 6-MWD w grupach pacjentów otrzymujących ambrisentan w dawce 5 mg/dobę różnił się w obu badaniach; w badaniu o akronimie ARIES-1 poprawa ta wynosiła 31 metrów, natomiast w badaniu o akronimie ARIES-2 aż 59 metrów. Do obu badań włączono populacje pacjentów o bardzo zbliżonej charakterystyce, stąd jak wnioskują autorzy publikacji [3] różnica ta mogła wynikać ze zmienności losowej.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Wykazano, że stosowanie ambrisentanu w dawce 5 lub 10 mg/dobę (badanie o akronimie ARIES-1) oraz 5 mg/dobę (łączna analiza obu badań o akronimie ARIES) wiąże się z istotną statystycznie poprawą klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu z placebo. Ponadto, ambrisentan podawany w dawce 2,5 mg lub 5 mg/dobę (badanie o akronimie ARIES-2) w istotny statystycznie sposób wydłuża czas do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby, a także wpływa na poprawę jakości życia pacjentów w porównaniu z placebo. Łączna analiza danych z badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 wykazała, że w porównaniu z placebo terapia ambrisentanem w zakresie dawek: 2,5–10 mg/dobę istotnie redukuje nasilenie duszności oceniane w skali Borga. Ponadto, na podstawie wyników uwzględnionych badań wykazano, że ambrisentan istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia: klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego (badanie o akronimie ARIES-2 - dawka ambrisentanu 2,5 lub 5 mg/dobę oraz oba badania o akronimie ARIES w zakresie dawki 5 mg/dobę), hospitalizacji (badanie o akronimie ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę; nie potwierdzono w meta-analizie), wczesnej rezygnacji z terapii (meta-analiza badań o akronimie ARIES dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę).

W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (zgon; hospitalizacja – za wyjątkiem wyników z badania o akronimie ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę; wycofanie się z badania z powodu konieczności zastosowania innej terapii; wczesne przerwanie terapii – w przypadku dawki ambrisentanu 2,5 lub 10 mg/dobę) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami ($p > 0,05$).

Warto również podkreślić, że korzystne efekty kliniczne wykazywane przez ambrisentan w odniesieniu do poprawy wydolności wysiłkowej raportowane w 12. tygodniu aktywnego leczenia utrzymywały się również w 48. tygodniu terapii.

7.2. Analiza bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu [REDACTED] u tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo

Ambrisentan był dobrze tolerowany przez pacjentów w obu badaniach o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2. Większość raportowanych działań niepożądanych miała łagodny lub umiarkowanie nasilony charakter we wszystkich 3 grupach badanych.

W poniższych tabelach przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły określone działania niepożądane w czasie 12 tygodni leczenia.

Do działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ambrisentanu należały: obrzęki obwodowe, niedrożność nosa, zapalenie zatok, uderzenia gorąca, zapalenie gardła, bóle brzucha, zaparcia, kołatanie serca, duszności oraz bóle głowy.

7.2.1. Profil bezpieczeństwa – badanie o akronimie ARIES-2 (dawka ambrisentanu 2,5 mg/dobę)

Tabela 12. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w czasie 12 tygodni leczenia; badanie o akronimie ARIES-2 [3]-[7].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana: Ambrisentan 2,5 mg n/N (%)	Grupa kontrolna: Placebo n/N (%)	RR/OR _{Peto} (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy (p)*	NNT/NNH (95% CI)*
Obrzęki obwodowe	2/64 (3,1%)	7/65 (10,8%)	0,29 (0,07; 1,17)	p>0,05	-
Niedrożność nosa	1/64 (1,6%)	0/65 (0,0%)	OR _{Peto} 7,51 (0,15; 378,29)	p>0,05	-
Zapalenie zatok	1/64 (1,6%)	0/65 (0,0%)	OR _{Peto} 7,51 (0,15; 378,29)	p>0,05	-
Napady gorąca	4/64 (6,3%)	1/65 (1,5%)	4,06 (0,63; 26,68)	p>0,05	-
Zapalenie gardła	0/64 (0,0%)	0/65 (0,0%)	-	-	-
Bóle brzucha	2/64 (3,1%)	0/65 (0,0%)	OR _{Peto} 7,63 (0,47; 123,26)	p>0,05	-
Zaparcia	2/64 (3,1%)	1/65 (1,5%)	2,03 (0,27; 15,31)	p>0,05	-
Kołatanie serca	4/64 (6,3%)	1/65 (1,5%)	4,06 (0,63; 26,68)	p>0,05	-
Duszność	1/64 (1,6%)	2/65 (3,1%)	0,51 (0,07; 3,79)	p>0,05	-
Bóle głowy	5/64 (7,8%)	4/65 (6,2%)	1,27 (0,38; 4,21)	p>0,05	-

Dane przepisane z publikacji referencyjnej [3]. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wyniki obliczono za pomocą OR_{Peto}.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną otrzymującą ambrisentan w dawce 2,5 mg/dobę, a grupą kontrolną otrzymującą placebo w zakresie

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

wszystkich punktów końcowych dotyczących profilu bezpieczeństwa przedstawionych w powyższej tabeli w oparciu o wyniki badania o akronimie ARIES-2 ($p > 0,05$).

7.2.2. Meta-analiza wyników z zakresu profilu bezpieczeństwa dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę z badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2

Tabela 13. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w czasie 12 tygodni leczenia; badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 (ambrisentan w dawce 5 mg/dobę vs. placebo) [3]-[7].

Oceniany punkt końcowy	Badanie	Grupa badana: Ambrisentan 5 mg n/N (%)	Grupa kontrolna: Placebo n/N (%)	RR/OR _{Peto} (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy (p)*	NNH/NNH (95% CI)*
Obrzęki obwodowe	ARIES-1	18/67 (26,9%)	7/67 (10,4%)	2,57 (1,19; 5,70)	p < 0,05	NNH=7 (4; 31)
	ARIES-2	6/63 (9,5%)	7/65 (10,8%)	0,88 (0,33; 2,38)	p > 0,05	-
	Meta-analiza Cochrane Q=2,5504 (df=1) p=0,11; fixed effect [wykres 5]			1,73 (0,94; 3,21)	p=0,08	-
Niedrożność nosa	ARIES-1	4/67 (6,0%)	2/67 (3,0%)	2,00 (0,44; 9,14)	p > 0,05	-
	ARIES-2	3/63 (4,8%)	0/65 (0,0%)	OR _{Peto} 7,88 (0,80; 77,15)	p > 0,05	-
	Meta-analiza (OR _{Peto}) Cochrane Q=0,9187 (df=1) p=0,338; fixed effect [wykres 6]			OR _{Peto} 3,18 (0,84; 11,98)	p > 0,05	-
Zapalenie zatok	ARIES-1	3/67 (4,5%)	0/67 (0,0%)	OR _{Peto} 7,62 (0,78; 74,51)	p > 0,05	-
	ARIES-2	1/63 (1,6%)	0/65 (0,0%)	OR _{Peto} 7,63 (0,15; 384,58)	p > 0,05	-
	Meta-analiza (OR _{Peto}) Cochrane Q=2,74E-07 (df=1) p=0,999; fixed effect [wykres 7]			OR _{Peto} 7,62 (1,06; 54,71)	p=0,15	-
Napady gorąca	ARIES-1	2/67 (3,0%)	0/67 (0,0%)	OR _{Peto} 7,50 (0,46; 121,20)	p > 0,05	-
	ARIES-2	3/63 (4,8%)	1/65 (1,5%)	3,10 (0,46; 21,32)	p > 0,05	-
	Meta-analiza (OR _{Peto}) Cochrane Q=0,0003 (df=1) p=0,997; fixed effect [wykres 8]			OR _{Peto} 3,97 (0,79; 19,98)	p=0,09	-
Zapalenie gardła	ARIES-1	5/67 (7,5%)	1/67 (1,5%)	5,00 (0,80; 31,88)	p > 0,05	-
	ARIES-2	2/63 (3,2%)	0/65 (0,0%)	OR _{Peto} 7,75 (0,48; 125,34)	p > 0,05	-
	Meta-analiza (OR _{Peto}) Cochrane Q=0,162 (df=1) p=0,687; fixed effect [wykres 9]			OR_{Peto} 4,73 (1,16; 19,34)	p=0,03	NNH=22 (10; 171)
Bóle brzucha	ARIES-1	2/67 (3,0%)	1/67 (1,5%)	2,00 (0,27; 15,08)	p > 0,05	-
	ARIES-2	2/63 (3,2%)	0/65 (0,0%)	OR _{Peto} 7,75 (0,48; 125,34)	p > 0,05	-
	Meta-analiza (OR _{Peto}) Cochrane Q=0,5578 (df=1) p=0,455; fixed effect [wykres 10]			OR _{Peto} 3,41 (0,58; 19,91)	p=0,17	-
Zaparcia	ARIES-1	3/67 (4,5%)	1/67 (1,5%)	3,00 (0,44; 20,68)	p > 0,05	-
	ARIES-2	1/63 (1,6%)	1/65 (1,5%)	1,03 (0,11; 9,76)	p > 0,05	-

7.2. Analiza bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo

	Meta-analiza Cochrane Q=0,3494 (df=1) p=0, 554; fixed effect [wykres 11]			2,02 (0,38; 10,90)	p=0,41	-
Kołatanie serca	ARIES-1	0/67 (0,0%)	2/67 (3,0%)	OR _{Peto} 0,13 (0,01; 2,15)	p>0,05	-
	ARIES-2	5/63 (7,9%)	1/65 (1,5%)	5,16 (0,83; 32,87)	p>0,05	-
	Meta-analiza (OR_{Peto}) Cochrane Q=4,3576 (df=1) p=0, 037; random effect [wykres 12]			OR _{Peto} 1,72 (0,42; 7,02)	p=0,45	-
Duszność	ARIES-1	4/67 (6,0%)	2/67 (3,0%)	2,00 (0,44; 9,14)	p>0,05	-
	ARIES-2	3/63 (4,8%)	2/65 (3,1%)	1,55 (0,32; 7,37)	p>0,05	-
	Meta-analiza Cochrane Q=0,0432 (df=1) p=0,835; fixed effect [wykres 13]			1,78 (0,53; 5,93)	p=0,35	-
Bóle głowy	ARIES-1	12/67 (17,9%)	14/67 (20,9%)	0,86 (0,43; 1,69)	p>0,05	-
	ARIES-2	18/63 (12,7%)	4/65 (6,2%)	4,64 (1,77; 12,61)	p<0,05	NNH=5 (3; 11);
	Meta-analiza Cochrane Q=7,4092 (df=1) p=0,006; random effect [wykres 14]			1,91 (0,36; 10,29)	p=0,45	-

Dane przepisane z publikacji referencyjnej [3]. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, meta analizę obliczano za pomocą OR_{Peto} (w tabeli wyniki cząstkowe obliczano odpowiednio za pomocą RR gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub OR_{Peto} gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).

W odniesieniu do wyników pochodzących z badań o akronimach ARIES-1 i ARIES-2 dotyczących zastosowania ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę nie stwierdzono heterogeniczności danych, dlatego też w analizie zastosowano metodę *fixed*. Ryzyko wystąpienia zapalenia gardła było istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów otrzymujących ambrisentan w dawce 5 mg/dobę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (p=0,03). Parametr NNH wyniósł 22 co oznacza, że podawanie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę zamiast placebo dwudziestu dwóm chorym wiąże się z wystąpieniem zapalenia gardła dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Pozostałe przeprowadzone meta-analizy dotyczące punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia działań niepożądanych: obrzęków obwodowych, niedrożności nosa, zapalenia zatok, uderzeń gorąca, bólu brzucha, zaparcia, kołatania serca, duszności, bólu głowy) nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami (p>0,05).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

7.2.3. Profil bezpieczeństwa – badanie o akronimie ARIES-1 (dawka ambrisentanu 10 mg/dobę)

Tabela 14. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w czasie 12 tygodni leczenia; badanie o akronimie ARIES-1 (ambrisentan w dawce 10 mg/dobę vs. placebo) [3]-[7].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana: Ambrisentan 10 mg (n=67)	Grupa kontrolna: Placebo (n=67)	RR/OR _{Peto} (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy (p)*	NNT/NNH (95% CI)*
Obrzęki obwodowe	19 (28,4%)	7 (10,4%)	2,71 (1,26; 5,98)	p<0,05	NNH=6 (4; 22)
Niedrożność nosa	7 (10,4%)	2 (3,0%)	3,50 (0,86; 14,50)	p>0,05	-
Zapalenie zatok	3 (4,5%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} 7,62 (0,78; 74,51)	p>0,05	-
Napady gorąca	1 (1,5%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} 7,39 (0,15; 372,38)	p>0,05	-
Zapalenie gardła	2 (3,0%)	1 (1,5%)	2,00 (0,27; 15,08)	p>0,05	-
Bóle brzucha	2 (3,0%)	1 (1,5%)	2,00 (0,27; 15,08)	p>0,05	-
Zaparcia	4 (6,0%)	1 (1,5%)	4,00 (0,62; 26,28)	p>0,05	-
Kołatanie serca	3 (4,5%)	2 (3,0%)	1,50 (0,31; 7,35)	p>0,05	-
Duszność	3 (4,5%)	2 (3,0%)	1,50 (0,31; 7,35)	p>0,05	-
Bóle głowy	13 (19,4%)	14 (20,9%)	0,93 (0,48; 1,80)	p>0,05	-

Dane przepisane z publikacji referencyjnej [3]. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wyniki obliczono za pomocą OR_{Peto}.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w grupie otrzymującej ambrisentan w dawce 10 mg/dobę ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych jest istotnie statystycznie wyższe niż w przypadku grupy otrzymującej placebo. Parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że podawanie ambrisentanu zamiast placebo sześciu pacjentom wiąże się z wystąpieniem obrzęków obwodowych u dodatkowo jednego pacjenta w tej grupie, w okresie 12 tygodni obserwacji.

W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: niedrożności nosa, zapalenia zatok, uderzeń gorąca, zapalenia gardła, bólu brzucha, zaparcia, kołatania serca, duszności, bólu głowy) pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05).

7.2. Analiza bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo

7.2.4. Profil bezpieczeństwa – badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 (łącznie)

Poważne działania niepożądane oraz zgon (niezwiązany z zastosowanym leczeniem)

Tabela 15. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane lub zgon w czasie 12 tygodni leczenia; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana: Ambrisentan (łącznie) n/N* (%)	Grupa kontrolna: Placebo (łącznie) n/N* (%)	RR (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy (p)*	NNT (95% CI)*
Co najmniej 1 poważne działanie niepożądane	25/261 (9,6%)	22/132 (16,7%)	0,57 (0,34; 0,98)	p<0,05	15 (3; 368)
Zgon (niezwiązane z zastosowanym leczeniem)	4/261 (1,5%)	6/132 (4,5%)	0,34 (0,10; 1,10)	p>0,05	-

Dane przepisane z publikacji referencyjnej [3]. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni wystąpienie co najmniej jednego poważnego działania niepożądanego raportowano u 25 (9,6%) pacjentów otrzymujących ambrisentan (łącznie we wszystkich grupach) oraz u 22 (16,7%) pacjentów, którym podawano placebo. Raportowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ($p<0,05$) na korzyść leczenia ambrisentanem. Parametr NNT w przypadku porównania ambrisentanu z placebo wyniósł 15, co oznacza, że podawanie ambrisentanu zamiast placebo sześciu chorym wiąże się z uniknięciem poważnego działania niepożądanego dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

W grupach badanych, w których stosowano ambrisentan raportowano łącznie 4 zgony (1,5%), natomiast w grupach kontrolnych otrzymujących placebo stwierdzono 6 zgonów (4,5%). Żaden przypadek zgonu nie został określony jako związany z zastosowanym leczeniem, a różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Wycofanie z dalszego udziału w badaniu

Z dalszego udziału w badaniu zrezygnowało łącznie 41 pacjentów; 20 (7,6%) chorych otrzymujących ambrisentan oraz 21 (15,9%) chorych otrzymujących placebo.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 16. Liczba i odsetek pacjentów, którzy wycofali się z dalszego udziału w badaniu w czasie 12 tygodni leczenia; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7].

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana: Ambrisentan (łącznie) n/N* (%)	Grupa kontrolna: Placebo (łącznie) n/N* (%)	RR (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy (p)*	NNT (95% CI)*
Wycofanie z badania	20/261 (7,6%)	21/132 (15,9%)	0,48 (0,27; 0,85)	p<0,05	13 (7; 58)

Dane przepisane z publikacji referencyjnej [3]. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W zakresie ryzyka wycofania z dalszego udziału w badaniu z jakichkolwiek przyczyn wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść terapii ambrisentanem ($p<0,05$). Parametr NNT w przypadku porównania ambrisentanu z placebo wyniósł 13 co oznacza, że podawanie ambrisentanu zamiast placebo trzynastu pacjentom wiąże się z uniknięciem konieczności wycofania udziału w badaniu dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

W grupach otrzymujących ambrisentan 6 (2,3%) pacjentów wycofało się z badania z powodu działań niepożądanych, takich jak: zapalenie żołądka i jelit ($n=1$), krwawienie śródczaszkowe ($n=1$), reakcje alergiczne ($n=1$), bóle głowy/obrzęk twarzy ($n=1$), a także nasilenie duszności ($n=1$) oraz pogorszenie przebiegu choroby ($n=1$). Do innych przyczyn należały: wczesne wycofanie z badania ($n=5$, 1,9%), wycofanie zgony na udział w badaniu ($n=6$), naruszenie protokołu ($n=2$) oraz utrata z okresu obserwacji ($n=1$).

W grupie chorych otrzymujących placebo przyczynami wycofania z badania były: działania niepożądane (zator płucny u 2 pacjentów), pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego ($n=2$), wczesne wycofanie z badania ($n=11$, 8,3%). Łącznie 6 (4,5%) pacjentów wycofało się z dalszego udziału w badaniu z innych przyczyn, takich jak: brak poprawy klinicznych objawów choroby ($n=1$), leczenie choroby za pomocą innych metod ($n=1$), wycofanie zgony na udział w badaniu ($n=2$), naruszenie protokołu ($n=1$) oraz niestosowanie się do zaleceń lekarskich ($n=1$).

Wyniki dotyczące parametrów laboratoryjnych

U żadnego z 261 pacjentów leczonych aktywnie za pomocą ambrisentanu nie stwierdzono wzrostu poziomu aminotransferaz wątrobowych $\geq 3x$ górnej granicy normy, podczas gdy w grupach kontrolnych otrzymujących placebo taki przypadek raportowano u 3 (2,3%) chorych ($OR_{Peto}=0,050$; 95%CI: 0,005; 0,554; $p<0,05$). Parametr NNT w przypadku porównania ambrisentanu z placebo wyniósł 44 (95%CI: 16; 130) co oznacza, że podawanie ambrisentanu zamiast placebo czterdziestu

czterem chorym wiąże się z uniknięciem istotnego klinicznie wzrostu aktywności AlAT/AspAT dodatkowo u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

W porównaniu z wartościami wyjściowymi, średnie wartości stężenia aminotransferazy alaninowej, asparaginowej, a także bilirubiny całkowitej oraz fosfatazy alkalicznej u pacjentów otrzymujących ambrisentan nie wzrosły w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni, co wskazuje na jego korzystny profil bezpieczeństwa w zakresie hepatotoksyczności.

W czasie trwania leczenia nie raportowano istotnych klinicznie zmian czasu protrombinowego, a stosowanie ambrisentanu nie wpływało na skuteczność leków przeciwzakrzepowych, stosowanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego.

7.2.5. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie wyników badań o akronimach ARIES-1 i ARIES-2

Podsumowując, ambrisentan we wszystkich analizowanych dawkach wykazywał dobry, akceptowalny profil bezpieczeństwa, a obserwowane działania niepożądane były słabo lub umiarkowanie nasilone. Raportowane przez pacjentów w grupach badanych uczucie zatkania nosa, obrzęki obwodowe oraz bóle głowy są prawdopodobnie wynikiem rozszerzenia systemowych naczyń krwionośnych w wyniku działania antagonisty receptora dla endoteliny. Należy podkreślić, że u pacjentów otrzymujących ambrisentan nie stwierdzono żadnego przypadku wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych $\geq 3x$ górnej granicy normy.

8. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDACTED] u tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu z bozentanem

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ambrisentanu z bozentanem w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego.

Ze względu na brak jakichkolwiek badań klinicznych (randomizowanych i nierandomizowanych) dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu z bozentanem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w terapii [REDACTED] u zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora, którym było placebo.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych w celu odnalezienia badań klinicznych, potencjalnie przydatnych do wykonania porównania pośredniego wyodrębniono 3 randomizowane badania kliniczne opisane w publikacjach [8], [9]-[10], [11]-[15], w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa bozentanu w bezpośrednim porównaniu do placebo w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddanych terapii [REDACTED] u.

Rozpatrywano możliwość przeprowadzenia pośredniego porównania efektywności klinicznej ambrisentanu z bozentanem w terapii [REDACTED] u tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie wyników badań o akronimach ARIES [3]-[7] (ambrisentan vs placebo) oraz badania o akronimie BREATHE-1 [8], badania Channick et al. [9]-[10], a także badania o akronimie EARLY [11]-[15] (bozentan vs placebo).

Okres leczenia w badaniach o akronimie ARIES wynosił 12 tygodni [3]-[7], w badaniu o akronimie BRATHE-1 wynosił 16 tygodni [8], natomiast w badaniu o akronimie EARLY [11]-[15] – 6 miesięcy.

Analizując metody przeprowadzenia badań klinicznych oraz charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7] oraz badań o akronimach: BRATHE-1 [8], EARLY [11]-[15] oraz badania Channick et al. [9]-[10] zidentyfikowano pewne różnice dotyczące analizowanych populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, którzy zostaliby uwzględnieni w porównaniu pośrednim za pomocą wspólnego komparatora.

Pomimo zidentyfikowanych różnic pomiędzy referencyjnymi badaniami (szczegółowo przedstawionych w tabeli zbiorczej znajdującej się w Aneksie niniejszego opracowania, rozdz. 20.4) zdecydowano się na

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

przeprowadzenie pośredniego porównania efektów klinicznych stosowania ambrisentanu z bozentanem za pomocą wspólnego komparatora (placebo), na podstawie wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 (ambrisentan 5 lub 10 mg/dobę vs placebo) [3]-[7], badania o akronimie BREATHE-1 (bozentan 125/250 mg/2x dobę vs placebo) [8] oraz badania Channick et al. (bozentan 125 mg/2x dobę vs placebo) [9]-[10].

Ze względu na fakt, że do badania klinicznego o akronimie EARLY [11]-[15] włączono tylko pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym do II klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, a okres leczenia/obserwacji wynosił 6 miesięcy, wyniki niniejszego badania nie zostały uwzględnione w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.

8.1. Analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████u tętniczego nadciśnienia płucnego względem bozentanu – porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie skuteczności klinicznej ambrisentanu z bozentanem stosowanych w leczeniu █████u tętniczego nadciśnienia płucnego dla wspólnych punktów końcowych tj. identycznie definiowanych lub mierzonych za pomocą takich samych skal.

8.1.1. Zmiana wydolności wysiłkowej (test 6-MWD)

W zakresie zmiany wydolności wysiłkowej mierzonej wydłużeniem dystansu pokonywanego w czasie 6 minut (test 6-MWD) przeprowadzono porównanie pośrednie pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę [3]-[7], a bozentanem stosowanym w dawce 125/250 mg/2x dobę (łącznie) [8] oraz w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].

Tabela 17. Wynik porównania pośredniego; poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie wydłużenia dystansu pokonywanego w trakcie 6-minutowego marszu (test 6-MWD) po 12/16 tygodniach leczenia ambrisentanem w dawce 5 lub 10 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) lub bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8]) lub dawce 125 mg/2x dobę (badanie Channick et al. [9]-[10]).

Akronim badania klinicznego		Poprawa wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD [metry] skorygowana o placebo		Akronim badania klinicznego	
ARIES-1 ARIES-2	Ambrisentan 5 mg (N=130)	+45 (95%CI: 24; 65) SD=1,2922*	+44 (95%CI: 21; 67) SD=11,7347*	Bozentan 125/250 mg (N=144)	BREATHE-1
ambrisentan 5 mg vs bozentan 125/250 mg; WMD=1,00 ± 11,81 (95% CI: -22,14; 24,14); p=0,9325					
ARIES-1 ARIES-2	Ambrisentan 5 mg (N=130)	+45 (95%CI: 24; 65) SD=1,2922*	+76 (95%CI: 12; 139) SD=1,9626*	Bozentan 125 mg (N=21)	Channick et al.
ambrisentan 5 mg vs bozentan 125 mg/2x dobę; WMD=-31 ± 2,35 (95% CI: -35,61; -26,39); p<0,0001					
ARIES-1	Ambrisentan 10 mg (N=67)	+51 (95%CI: 27; 76) SD=1,3045*	+44 (95%CI: 21; 67) SD=11,7347*	Bozentan 125/250 mg (N=144)	BREATHE-1
ambrisentan 10 mg vs bozentan 125/250 mg; WMD=7 ± 11,81 (95% CI: -16,14; 30,14); p=0,5533					
ARIES-1	Ambrisentan 10 mg (N=67)	+51 (95%CI: 27; 76) SD=1,3045*	+76 (95%CI: 12; 139) SD=1,9626*	Bozentan 125 mg (N=21)	Channick et al.
ambrisentan 10 mg vs bozentan 125 mg/2x dobę; WMD=-25 ± 2,36 (95% CI: -29,62; -20,38); p<0,0001					

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W odniesieniu do poprawy wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD uzyskane wyniki wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem ambrisentanu, zarówno w dawce 5 mg, jak i dawce 10 mg/dobę, a terapią bozentanem podawanym w dawce 125/250 mg/2x dobę przez okres 12/16 tygodni (odpowiednio: p=0,9325 oraz p=0,5533).

W przypadku porównania pośredniego ambrisentanu w dawce 5 lub 10 mg/dobę z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę stosowanych przez okres 12 tygodni wykazano istotną statystycznie różnicę między analizowanymi grupami na korzyść terapii bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę (porównanie dla obu dawek ambrisentanu: p<0,0001).

8.1.2. Pogorszenie klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO

W odniesieniu do punktu końcowego: pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w trakcie leczenia możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego ambrisentanu stosowanego w dawce 5/10 mg/dobę łącznie (na podstawie wyników badania o akronimie ARIES-1) z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę (na podstawie wyników badania Channick et al.).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 18. Wynik porównania pośredniego; pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w czasie 12 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 5/10 mg/dobę łącznie (badanie o akronimie ARIES-1 [3]-[7]) lub bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę (badanie Channick et al. [9]-[10]).

Akronim badania klinicznego	Pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO				Akronim badania klinicznego
	Ambrisentan 5/10 mg n/N (%)	Placebo n/N (%)	Placebo n/N (%)	Bozentan 125 mg n/N (%)	
ARIES-1	4/134 (3,0%)	11/67 (16,4%)	2/11 (18,2%)	0/21 (0,0%)	Channick et al.
ambrisentan 5/10 mg vs bozentan 125 mg/2x dobę; OR Peto=2,92 (95% CI: 0,12; 69,33); p=0,5078					

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wyniki obliczono za pomocą OR_{Peto}.

Uzyskany wynik porównania pośredniego wskazał na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem ambrisentanu (5/10 mg/dobę), a terapią bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę) w zakresie ryzyka pogorszenia klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni (p=0,5078).

8.1.3. Zmiany nasilenia duszności oceniane w skali Borga

W odniesieniu do zmiany nasilenia duszności ocenianej w skali Borga przeprowadzono porównanie pośrednie pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę [3]-[7], a bozentanem stosowanym w dawce 125/250 mg/2x dobę (łącznie) [8] oraz w dawce 125 mg/2x dobę [8], [9]-[10].

Tabela 19. Wynik porównania pośredniego; redukcja stopnia nasilenia duszności w skali Borga (BDI; *Borg Dyspnea Index*) po 12/16 tygodniach leczenia ambrisentanem w dawce 5 lub 10 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) lub bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8]) lub dawce 125 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8] oraz badanie Channick et al. [9]-[10]).

Akronim badania klinicznego		Redukcja nasilenia duszności w skali Borga (względem placebo)		Akronim badania klinicznego	
ARIES 1 ARIES 2	Ambrisentan 5 mg (N=130)	0,7 (95%CI: 1,3; 0,2); SD=0,2806*	0,6 (95%CI: 1,2; 0,1); SD=0,2806*	Bozentan 125/250 mg (N=144)	BREATHE 1
ambrisentan 5 mg vs bozentan 125/250 mg; WMD=-0,1 ± 0,4 (95% CI: -0,88; 0,68); p=0,8010					
ARIES 1 ARIES 2	Ambrisentan 5 mg (N=130)	0,7 (95%CI: 1,3; 0,2); SD=0,2806*	0,4 (95%CI: 0,47; 0,33)*; SD=0,0357*	Bozentan 125 mg (N=74)	BREATHE 1
			1,6 (95%CI: 3,1; 0,0); SD=0,8	Bozentan 125 mg (N=21)	Channick et al.

8.1. Analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego
względem bozentanu – porównanie pośrednie

ambrisentan 5 mg vs bozentan 125 mg/2x dobę; WMD=0,03 ± 0,61 (95% CI: -1,15; 1,22); p=0,9555					
ARIES 1	Ambrisentan 10 mg (N=67)	0,9 (95%CI: 1,6; 0,2); SD=0,3571*	0,6 (95%CI: 1,2; 0,1); SD=0,2806*	Bozentan 125/250 mg (N=144)	BREATHE 1
ambrisentan 10 mg vs bozentan 125/250 mg; WMD=-0,3 ± 0,45 (95% CI: -1,19; 0,59); p=0,5089					
ARIES 1	Ambrisentan 10 mg (N=67)	0,9 (95%CI: 1,6; 0,2); SD=0,3571*	0,4 (95%CI: 0,47; 0,33)*; SD=0,0357*	Bozentan 125 mg (N=74)	BREATHE 1
			1,6 (95%CI: 3,1; 0,0); SD=0,8	Bozentan 125 mg (N=21)	Channick et al.
ambrisentan 10 mg vs bozentan 125 mg/2x dobę; WMD=-0,17 ± 0,65 (95% CI: -1,43; 1,10); p=0,7969					

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W odniesieniu do zmniejszenia stopnia nasilenia duszności mierzonej w skali Borga w trakcie 12/16 tygodni leczenia wynik porównania pośredniego wskazał na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę, a bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę (p=0,8010) oraz dawce 125 mg/2x dobę (p=0,9555), a także pomiędzy terapią ambrisentanem w dawce 10 mg/dobę, a stosowaniem bozentanu, zarówno w dawce 125/250 mg/2x dobę, jak i dawce 125 mg/2x dobę (odpowiednio: p=0,5089 oraz p=0,7969).

8.1.4. Zgon

Porównanie pośrednie odnośnie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn przeprowadzono dla ambrisentanu w dawce 5 lub 10 mg/dobę [3]-[7] oraz bozentanu stosowanego w dawce 125/250 mg/2x dobę (łącznie) [8] oraz w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].

Tabela 20. Wynik porównania pośredniego; zgon w czasie 12/16 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 5 lub 10 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) lub bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8]) lub dawce 125 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8] oraz badanie Channick et al. [9]-[10]).

Akronim badania klinicznego	Grupa badana ambrisentan 5 mg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa badana bozentan 125/250 mg n/N (%)	Akronim badania klinicznego
ARIES-1 ARIES-2	1/130 (<1%)	5/132 (3,8%)	2/69 (3%)	1/144 (1%)	BREATHE-1
ambrisentan 5 mg vs bozentan 125/250 mg; RR=1,29 (95% CI: 0,06; 26,31); p=0,8692					
ARIES-1 ARIES-2	1/130 (<1%)	5/132 (3,8%)	2/69 (3%)	1/74 (1%)	BREATHE-1 (125 mg)
			0/11 (0%)	0/21 (0%)	Channick et al. (125 mg)
ambrisentan 5 mg vs bozentan 125 mg/2x dobę; RR=0,63 (95% CI: 0,04; 9,83); p=0,7447					

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Badanie	Grupa badana ambrisentan 10 mg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa badana bozentan 125/250 mg n/N (%)	Badanie
ARIES-1	1/67 (1%)	2/67 (3%)	2/69 (3%)	1/144 (1%)	BREATHE-1
ambrisentan 10 mg vs bozentan 125/250 mg; RR=2,09 (95% CI: 0,07; 60,42); p=0,6683					
ARIES-1	1/67 (1%)	2/67 (3%)	2/69 (3%)	1/74 (1%)	BREATHE-1 (125 mg)
			0/11 (0%)	0/21 (0%)	Channick et al. (125 mg)
ambrisentan 10 mg vs bozentan 125 mg/2x dobę; RR=1,03 (95% CI: 0,05; 23,30); p=0,9866					

Oszacowane ryzyko względne wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem ambrisentanu w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę, a bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę (odpowiednio: p=0,8692 oraz p=0,6683), a także bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę (odpowiednio: p=0,7447 oraz p=0,9866).

8.2. Analiza profilu bezpieczeństwa ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego względem bozentanu – porównanie pośrednie

Przeprowadzenie pośredniego porównania profilu bezpieczeństwa ambrisentanu oraz bozentanu możliwe było dla 3 wspólnych punktów końcowych, takich jak: wystąpienie napadów gorąca, duszności oraz bólów głowy.

Ambrisentan 5 mg/dobę vs bozentan 125/250 mg/2x dobę lub 125 mg/2x dobę

Tabela 21. Wynik porównania pośredniego; ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych w czasie 12/16 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 5 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) lub bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8]) lub dawce 125 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8] oraz badanie Channick et al. [9]-[10]).

Oceniany punkt końcowy	Akronim badania klinicznego	Grupa badana ambrisentan 5 mg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa badana bozentan 125/250 mg n/N (%)	Akronim badania klinicznego
Napady gorąca	ARIES-1	2/67 (3,0%)	0/67 (0,0%)	3/69 (4%)	13/144 (9%)	BREATHE-1
	ARIES-2	3/63 (4,8%)	1/65 (1,5%)			
RR=1,77 (95% CI: 0,20; 15,52); p=0,6076						
Duszność	ARIES-1	4/67 (6,0%)	2/67 (3,0%)	7/69 (10%)	7/144 (5%)	BREATHE-1

8.2. Analiza profilu bezpieczeństwa ambrisentanu (Volibris®) w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego
względem bozentanu – porównanie pośrednie

	ARIES-2	3/63 (4,8%)	2/65 (3,1%)				
RR=3,70 (95% CI: 0,77; 17,82); p=0,1032							
Bóle głowy	ARIES-1	12/67 (17,9%)	14/67 (20,9%)	13/69 (19%)	30/144 (21%)	BREATHE-1	
	ARIES-2	18/63 (12,7%)	4/65 (6,2%)				
	RR=1,32 (95% CI: 0,58; 2,98); p=0,5121						
	ARIES-1	12/67 (17,9%)	14/67 (20,9%)	13/69 (19%)	14/74 (19%)	BREATHE-1 (125 mg/2 x dobę)	
	ARIES-2	18/63 (12,7%)	4/65 (6,2%)	3/11 (27,3%)	6/21 (28,6%)	Channick et al. (125 mg/ 2x don)	
	RR=1,43 (95% CI: 0,63; 3,26); p=0,3913						

Wyniki porównania pośredniego pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg/dobę, a bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia: napadów gorąca (p=0,6076), duszności (p=0,1032) oraz bólów głowy (p=0,5121) w okresie leczenia wynoszącym 12/16 tygodni. Istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólów głowy nie stwierdzono również pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg/dobę, a bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę (p=0,3913).

Ambrisentan 10 mg/dobę vs bozentan 125/250 mg/2x dobę lub 125 mg/2x dobę

Tabela 22. Wynik porównania pośredniego; ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych w czasie 12/16 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 10 mg/dobę (badanie o akronimie ARIES-1 [3]-[7]) lub bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8]) lub dawce 125 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8] oraz badanie Channick et al. [9]-[10]).

Oceniany punkt końcowy	Akronim badania klinicznego	Grupa badana ambrisentan 10 mg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa badana bozentan 125/250 mg n/N (%)	Akronim badania klinicznego	
Napady gorąca	ARIES-1	1/67 (1,5%)	0/67 (0,0%)	3/69 (4%)	13/144 (9%)	BREATHE-1	
	OR_{Peto}=3,78 (95% CI: 0,06; 220,80); p=0,5218						
Duszność	ARIES-1	3/67 (4,5%)	2 /67 (3,0%)	7/69 (10%)	7/144 (5%)	BREATHE-1	
	RR=3,13 (95% CI: 0,41; 23,72); p=0,2694						
Bóle głowy	ARIES-1	13/67 (19,4%)	14/67 (20,9%)	13/69 (19%)	30/144 (21%)	BREATHE-1	
	RR=0,84 (95% CI: 0,34; 2,05); p=0,7013						
	ARIES-1	13/67 (19,4%)	14/67 (20,9%)	13/69 (19%)	14/74 (19%)	BREATHE-1 (125 mg/2x dobę)	
				3/11 (27,3%)	6/21 (28,6%)	Channick et al.	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

						(125 mg/2x dobę)
RR=0,91 (95% CI: 0,37; 2,24); p=0,8458						

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wyniki obliczono za pomocą OR_{Peto} .

Pomiędzy ambrisentanem stosowanym w dawce 10 mg/dobę, a bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przypadku pośredniego porównania ryzyka wystąpienia: napadów gorąca ($p=0,5218$), duszności ($p=0,2694$), a także bólów głowy ($p=0,7013$) w okresie leczenia wynoszącym 12/16 tygodni. Pomiędzy stosowaniem ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę, a terapią bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia bólów głowy w czasie 12/16 tygodni leczenia ($p=0,8458$).

8.3. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego względem bozentanu – zestawienie danych

W przypadku pozostałych punktów końcowych poddanych ocenie w badaniach klinicznych, w których analizowano efekty kliniczne stosowania ambrisentanu względem placebo (ARIES-1, ARIES-2) oraz stosowania bozentanu względem placebo (BREATHE-1 oraz Channick et al.) porównanie pośrednie ambrisentanu z bozentanem było niemożliwe do przeprowadzenia ze względu na różnice w definicjach punktów końcowych (złożony punkt końcowy: kliniczne pogorszenie przebiegu choroby oraz jego składowe), brak danych liczbowych niezbędnych do przeprowadzenia porównań, a także odmienny charakter raportowanych działań niepożądanych.

Zestawienie punktów końcowych dotyczących zarówno skuteczności klinicznej, jak i oceny profilu bezpieczeństwa ambrisentanu oraz bozentanu w bezpośrednim porównaniu z placebo, dla których niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego przedstawiono w tabelach zbiorczych w Aneksie niniejszego opracowania.

W badaniach o akronimie ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7], złożony punkt końcowy, jakim było kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego definiowano jako: wystąpienie zgonu, konieczność przeszczepu płuc lub/i wykonania septosomii przedsionkowej, konieczność hospitalizacji z powodu PAH lub dołączenia innych leków do stosowanej terapii, a także spełnienie tzw. wczesnych kryteriów przerwania leczenia. Z kolei, w badaniu o akronimie BREATHE-1 [8] analizowany punkt końcowy definiowano jako: wystąpienie zgonu, konieczność przeszczepu płuc lub septosomii przedsionkowej, hospitalizacja z powodu tętniczego nadciśnienia płucnego, brak klinicznie istotnej

poprawy lub pogorszenie przebiegu choroby prowadzące do przerwania dalszej terapii, a także konieczność zastosowania dodatkowego leczenia epoprostenolem. W referencyjnych badaniach klinicznych raportowano, że terapia ambrisentanem w dawce 5 mg/dobę, jak i zastosowanie bozentanu w dawce 125/250 mg/2x dobę wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego względem placebo. Należy podkreślić, że wyniki dotyczące analizowanego punktu końcowego raportowano dla 12-tygodniowego okresu leczenia ambrisentanem oraz 28-tygodniowego okresu obserwacji w przypadku terapii bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę. W badaniu klinicznym Channick et al. [9]-[10] również wykazano, że stosowanie bozentanu w dawce 125 mg/2x dobę przez okres 12 tygodni w małej populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby w porównaniu do placebo. W tym przypadku analizowany punkt końcowy definiowano jako rozwój prawokomorowej niewydolności serca lub zaostrzenie nadciśnienia płucnego.

Zarówno w badaniach o akronimie ARIES, BREATHE-1 oraz Channick et al. wykazano, że terapia ambrisentanem w dawce 5 mg/dobę, bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę lub dawce 125 mg/2x dobę wpływa na istotne statystycznie wydłużenie czasu do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu do placebo.

W ramach referencyjnych badań klinicznych oceniano wpływ zastosowanego leczenia na zmiany nasilenia duszności w skali Borga. Raportowane wyniki z badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 oraz BREATHE-1 uwzględniono w porównaniu pośrednim. Z kolei, w badaniu Channick et al. wykazano, że w 12. tygodniu badania stopień nasilenia duszności był 1,6 razy niższy w przypadku pacjentów leczonych bozentanem w dawce 125 m/2x dobę niż w przypadku podawania placebo. Ze względu na przedstawione dane liczbowe, uwzględnienie ich w przeprowadzonym porównaniu pośrednim z ambrisentanem było niemożliwe.

Do działań niepożądanych raportowanych istotnie częściej w grupie pacjentów poddanych terapii ambrisentanem niż w grupie kontrolnej stosującej placebo należały bóle głowy i zapalenie gardła (w przypadku dawki 5 mg/dobę), a także obrzęki obwodowe (w obu analizowanych dawkach rejestracyjnych tj. 5 mg, jaki i 10 mg/dobę). W przypadku porównania profilu bezpieczeństwa bozentanu w dawce 125/250 mg/dobę oraz placebo nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie wystawienia jakichkolwiek, raportowanych działań niepożądanych, za wyjątkiem pogorszenia objawów tętniczego nadciśnienia płucnego.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Wyniki uzyskane z referencyjnych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne ambrisentanu oraz bozentanu w bezpośrednim porównaniu z placebo mogą wskazywać, że preparaty te należące do grupy antagonistów receptora dla endoteliny wykazują zbliżoną skuteczność kliniczną w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego, jak i wykazują akceptowalny profil bezpieczeństwa. Należy jednak pamiętać, że wnioskowanie na podstawie zestawienia wybranych wyników badań o wyższości którejkolwiek z ocenianych opcji terapeutycznych nie jest wiarygodne.

8.4. Podsumowanie wyników efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu pośrednim z bozentanem

Pomimo zidentyfikowanych różnic odnośnie charakterystyki wyjściowej populacji pacjentów poddanych ocenie w referencyjnych badaniach klinicznych zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego efektów klinicznych stosowania ambrisentanu w dawce 5 mg oraz 10 mg/dobę z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę oraz dawce 125 mg/2x dobę dla okresu leczenia/obserwacji wynoszącego 12 tygodni w przypadku ambrisentanu oraz dla 12 lub 16 tygodni terapii bozentanem.

Wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg oraz 10 mg/dobę, a bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę w zakresie wydłużenia dystansu pokonywanego czasie 6-minutowego marszu odzwierciedlającego poprawę wydolności wysiłkowej pacjentów. Niemniej jednak pośrednie porównanie ambrisentanu w obu analizowanych dawkach z bozentanem stosowanym w dawce 125 mg/2x dobę (dane z 2 badań klinicznych) wskazały na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść terapii bozentanem.

Pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi, niezależnie od stosowanych dawek, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie: redukcji nasilenia duszności ocenianej w skali Borga, a także ryzyka pogorszenia klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO oraz ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w trakcie terapii.

Analiza profilu bezpieczeństwa ambrisentanu w pośrednim porównaniu z bozentanem możliwa była dla 3 wspólnych punktów końcowych, takich jak: napady gorąca, duszność oraz bóle głowy. Odnośnie ryzyka wystąpienia ww. działań niepożądanych w okresie leczenia wynoszącym 12/16 tygodni nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Należy pamiętać, że wnioskowanie dotyczące pośredniego porównania ambrisentanu z bozentanem cechuje się niską wiarygodnością wynikającą z charakteru porównania, jak i zidentyfikowanych różnic dotyczących porównywanych pośrednio populacji pacjentów, stanowiących podstawowe ograniczenie wykonanego porównania. Różnice te dotyczyły przede wszystkim: okresu leczenia, który w badaniach o akronimie ARIES oraz badaniu Channick et al. wynosił 12 tygodni [3]-[7], natomiast w badaniu o akronimie BRATHE-1 wynosił 16 tygodni, a także kryteriów włączenia pacjentów do badań. Do badań o akronimie ARIES włączono pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej, związanej z chorobami tkanki łącznej (nie wyszczególniono jakimi), zakażeniem wirusem HIV lub stosowaniem leków anorektycznych [3]-[7]; do badania o akronimie BREATHE-1 [8] oraz Channick et al. [9]-[10] włączono tylko pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym o charakterze idiopatycznym lub związanym z chorobami tkanki łącznej takimi jak: sklerodermia oraz toczeń układowy (w badaniu Channick et al. – tylko sklerodermia [9]-[10]). Ponadto, do badań o akronimie ARIES włączono przede wszystkim pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym o nasileniu objawów niewydolności oddechowo-kръżeniowej odpowiadającym II oraz III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO [3]-[7]; w badaniu klinicznym o akronimie BRATHE-1 [8], podobnie jak w badaniu Channick et al. [9]-[10] uwzględniono pacjentów z nadciśnieniem płucnym tj. sklasyfikowanych do III oraz IV klasy czynnościowej NYHA według WHO leczonych dotychczas za pomocą leków przeciwzakrzepowych, moczopędnych, antagonistów kanałów wapniowych, glikozydów nasercowych oraz terapii tlenowej.

W związku z powyższym, interpretując wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich należy mieć na uwadze fakt, że terapii ambrisentanem poddani zostali pacjenci z mniej nasilonymi objawami tętniczego nadciśnienia płucnego niż w przypadku populacji pacjentów otrzymujących bozentan. Ponadto, na uzyskane wyniki mogła mieć wpływ 4-tygodniowa różnica odnośnie okresu leczenia, dla jakiego raportowano wyniki w badaniach klinicznych o akronimach ARIES-1, ARIES-2 (12 tygodni) oraz BREATHE-1 (16 tygodni).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

9. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu z iloprostem

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ambrisentanu z iloprostem w leczeniu █████ u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego.

Ze względu na brak jakichkolwiek badań klinicznych (randomizowanych i nierandomizowanych) dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu z iloprostem (podawanym w postaci wziewnej) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w terapii █████ u zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora, którym było placebo.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych w celu odnalezienia badań klinicznych potencjalnie przydatnych do wykonania porównania pośredniego wyodrębniono 1 randomizowane badanie kliniczne opisane w dwóch publikacjach [16]-[17], w którym oceniano skuteczność oraz profil bezpieczeństwa iloprostu w bezpośrednim porównaniu do placebo w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddanych terapii █████ u.

Rozpatrywano możliwość przeprowadzenia pośredniego porównania efektywności klinicznej ambrisentanu z iloprostem w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie wyników badań o akronimie ARIES [3]-[7] (ambrisentan vs placebo) oraz badania o akronimie AIR [16]-[17] (iloprost vs placebo).

Pomimo zidentyfikowanych różnic pomiędzy referencyjnymi badaniami klinicznymi (szczegółowo przedstawionymi w tabeli zbiorczej znajdującej się w Aneksie niniejszego opracowania, rozdz. 20.4) zdecydowano się na przeprowadzenie pośredniego porównania efektów klinicznych stosowania ambrisentanu z iloprostem za pomocą wspólnego komparatora (placebo), na podstawie wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 (ambrisentan 5 lub 10 mg/dobę vs placebo) [3]-[7] oraz badania o akronimie AIR (iloprost 30 µg/dobę vs placebo) [16]-[17]. W porównaniu pośrednim uwzględniono wyniki bezpośredniego porównania iloprostu z placebo przedstawione w publikacji [16] (okres leczenia/obserwacji – 12 tygodni) ponieważ wyniki raportowane w publikacji [17] dotyczyły obserwacji długoterminowej (2 lata).

9.1. Analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego względem iloprostu – porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej ambrisentanu z iloprostem stosowanych w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego przeprowadzono dla wspólnych punktów końcowych tj. identycznie definiowanych w referencyjnych badaniach klinicznych lub/i mierzonych za pomocą takich samych skal.

9.1.1. Pogorszenie klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO

W odniesieniu do punktu końcowego: pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w trakcie leczenia przeprowadzono porównanie pośrednie między ambrisentanem stosowanym w dawce 5/10 mg/dobę łącznie (na podstawie wyników badania o akronimie ARIES-1) oraz iloprostem w dawce 30 µg/dobę.

Tabela 23. Wynik porównania pośredniego; pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w czasie 12 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 5/10 mg/dobę łącznie (badanie o akronimie ARIES-1 [3]-[7]) lub iloprostem w dawce 30 µg/dobę (badanie o akronimie AIR [16]).

Akronim badania klinicznego	Pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO				Akronim badania klinicznego
	Ambrisentan 5/10 mg n/N (%)	Placebo n/N (%)	Placebo n/N (%)	Iloprost 30 µg/dobę n/N (%)	
ARIES-1	4/134 (3,0%)	11/67 (16,4%)	8*/102 (7,8%)	6*/101 (5,9%)	AIR
ambrisentan 5/10 mg vs iloprost; RR=0,24 (95% CI: 0,05; 1,08); p=0,0633					

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia pogorszenia klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego w trakcie 12-tygodniowej terapii nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem ambrisentanu w dawce 5/10 mg/dobę, a stosowaniem iloprostu w dawce 30 µg/dobę (p=0,0633).

9.1.2. Zgon

W zakresie ryzyka wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn przeprowadzono porównanie pośrednie pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg oraz 10 mg/dobę, a iloprostem stosowanym w dawce 30 µg/dobę.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 24. Wynik porównania pośredniego; zgon w czasie 12 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 5 lub 10 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) lub iloprostem w dawce 30 µg/dobę (badanie o akronimie AIR [16]).

Akronim badania klinicznego	Grupa badana ambrisentan 5 mg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa badana iloprost 30 µg n/N (%)	Akronim badania klinicznego
ARIES-1 ARIES-1	1/130 (<1%*)	5/132 (3,8%*)	4/102 (3,9%*)	1/101 (1,0%*)	AIR
ambrisentan 5 mg vs iloprost 30 µg; RR=1,22 (95% CI: 0,07; 21,22); p=0,8902					
Akronim badania klinicznego	Grupa badana ambrisentan 10 mg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa badana iloprost 30 µg n/N (%)	Akronim badania klinicznego
ARIES-1	1/67 (1%)	2/67 (3%)	4/102 (3,9%*)	1/101 (1,0%*)	AIR
ambrisentan 10 mg vs iloprost 30 µg; RR=1,98 (95% CI: 0,08; 49,61); p=0,6776					

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Oszacowane ryzyko względne zgonu z jakichkolwiek przyczyn wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ambrisentanem zarówno w dawce 5 mg, jak i dawce 10 mg/dobę, a iloprostem stosowanym w dawce (odpowiednio: p=0,8902 oraz p=0,6776) w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni.

9.2. Analiza profilu bezpieczeństwa ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego względem iloprostu – porównanie pośrednie

Przeprowadzenie pośredniego porównania profilu bezpieczeństwa ambrisentanu oraz iloprostu w populacji pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego możliwe było dla 3 wspólnych punktów końcowych, takich jak: wystąpienie obrzęków obwodowych, duszności oraz bólów głowy.

Ambrisentan 5 mg/dobę vs iloprost 30 µg/dobę

Tabela 25. Wynik porównania pośredniego; ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych w czasie 12 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 5 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) lub iloprostem w dawce 30 µg/dobę (badanie o akronimie AIR [16]).

Oceniany punkt końcowy	Akronim badania klinicznego	Grupa badana ambrisentan 5 mg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa badana iloprost 30 µg n/N (%)	Akronim badania klinicznego
Obrzęki obwodowe	ARIES-1	18/67 (26,9%)	7/67 (10,4%)	16/102 (15,7%)	13/101 (12,9%)	AIR
	ARIES-2	6/63 (9,5%)	7/65 (10,8%)			
	RR=2,10 (95% CI: 0,83; 5,31); p=0,1187					
Napady gorąca	ARIES-1	2/67 (3,0%)	0/67 (0,0%)	9/102 (8,8%)	27/101 (26,7%)	AIR
	ARIES-2	3/63 (4,8%)	1/65 (1,5%)			
	RR=1,21 (95% CI: 0,18; 8,34); p=0,8458					
Bóle głowy	ARIES-1	12/67 (17,9%)	14/67 (20,9%)	20/102 (19,6%)	30/101 (29,7%)	AIR
	ARIES-2	18/63 (12,7%)	4/65 (6,2%)			
	RR=0,96 (95% CI: 0,45; 2,05); p=0,9159					

Wyniki porównania pośredniego wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg/dobę, a terapią iloprostem w zakresie ryzyka wystąpienia: obrzęków obwodowych (p=0,1187), napadów gorąca (p=0,8458), a także bólów głowy (p=0,9159) w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni.

Ambrisentan 10 mg/dobę vs iloprost 30 µg/dobę

Tabela 26. Wynik porównania pośredniego; ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych w czasie 12 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 10 mg/dobę (badanie o akronimie ARIES-1 [3]-[7]) lub iloprostem w dawce 30 µg/dobę (badanie o akronimie AIR [16]).

Oceniany punkt końcowy	Grupa badana ambrisentan 10 mg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa badana iloprost 30 µg n/N (%)
Obrzęki obwodowe	19 (28,4%)	7 (10,4%)	16/102 (15,7%)	13/101 (12,9%)
	RR=3,31 (95% CI: 1,16; 9,42); p=0,0251			
Napady gorąca	1 (1,5%)	0 (0,0%)	9/102 (8,8%)	27/101 (26,7%)
	OR_{Peto}=2,18 (95% CI: 0,04; 117,19); p=0,7018			
Bóle głowy	13 (19,4%)	14 (20,9%)	20/102 (19,6%)	30/101 (29,7%)
	RR=0,61 (95% CI: 0,27; 1,41); p=0,2515			

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wyniki obliczono za pomocą OR_{Peto}.

Pomiędzy ambrisentanem stosowanym w dawce 10 mg/dobę, a terapią iloprostem przez okres 12 tygodni nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia napadów gorąca (p=0,7018) oraz bólów głowy (p=0,2515).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Oszacowane ryzyko względne wystąpienia obrzęków obwodowych w czasie 12 tygodni terapii wskazało na istotną statystycznie różnicę między porównywanymi pośrednio grupami na korzyść stosowania iloprostu ($p=0,0251$).

9.3. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego względem iloprostu – zestawienie danych

W przypadku innych punktów końcowych poddanych ocenie w badaniach klinicznych, w których analizowano efekty kliniczne stosowania ambrisentanu względem placebo (ARIES-1, ARIES-2) oraz stosowania iloprostu względem placebo (AIR) porównanie pośrednie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu z iloprostem było niemożliwe do przeprowadzenia ze względu na różną definicję punktów końcowych (złożony punkt końcowy: kliniczne pogorszenie przebiegu choroby oraz jego poszczególne składowe, zmiana wydolności wysiłkowej oceniana za pomocą testu 6-MWD oraz zmiana nasilenia duszności w czasie leczenia), a także odmienny charakter raportowanych działań niepożądanych.

Zestawienie punktów końcowych dotyczących zarówno skuteczności klinicznej, jak i oceny profilu bezpieczeństwa ambrisentanu oraz iloprostu w porównaniu do placebo, dla których niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego przedstawiono w tabelach zbiorczych w Aneksie niniejszego opracowania.

Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy poddany ocenie w badaniu o akronimie AIR stanowiło zwiększenie dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu o co najmniej 10% oraz poprawa klasy czynnościowej NYHA przy jednoczesnym braku pogorszenia stanu klinicznego lub zgonu pacjenta. W zakresie analizowanego punktu końcowego wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść terapii iloprostem w dawce 30 µg/dobę w porównaniu z placebo.

W bezpośrednim porównaniu do placebo, zarówno terapia ambrisentanem w dawce 5 mg oraz 10 mg/dobę, jak i stosowanie iloprostu drogą wziewną wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem stopnia nasilenia duszności ocenianej za pomocą skali Borga (badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2) lub skali Mahlera (badanie o akronimie AIR). Ponadto, zastosowanie ambrisentanu, jak i iloprostu wpływa na istotną statystycznie poprawę wydolności wysiłkowej mierzonej wydłużeniem dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu względem placebo. Przedstawione w publikacji [16] wartości liczbowe uniemożliwiały jednak przeprowadzenie porównania pośredniego ambrisentanu z iloprostem w odniesieniu do ww. punktu końcowego.

9.3. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego względem iloprostu – zestawienie danych

9.4. Podsumowanie analizy efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu pośrednim z iloprostem

W obu referencyjnych badaniach klinicznych oceniano ryzyko wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego w czasie terapii ambrisentanem lub iloprostem w porównaniu z placebo. W badaniach o akronimach ARIES-1, ARIES-2 ww. wymieniony złożony punkt końcowy definiowano jako: wystąpienie odpornej skurczowej hipotensji (<85 mmHg), pogorszenie prawokomorowej niewydolności serca, wystąpienie szybko postępującej niewydolności kardiogennej, niewydolności wątroby lub nerek, a także zmniejszenie o co najmniej 30% dystansu w teście 6-MWD oraz pogorszenie parametrów hemodynamicznych, takich jak: ciśnienie żyłne, saturacja mieszanej krwi żyłnej. Z kolei, w badaniach o akronimach ARIES-1, ARIES-2 kliniczne pogorszenie przebiegu choroby definiowano jako: wystąpienie zgonu, konieczność przeszczepu płuc lub/i wykonania septosomii przedsiolkowej, konieczność hospitalizacji z powodu PAH lub dołączenia innych leków do stosowanej terapii, a także spełnienie tzw. wczesnych kryteriów przerwania leczenia. W przypadku bezpośredniego porównania iloprostu z placebo w badaniu o akronimie AIR nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego. W takim samym okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni, stosowanie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę wpłynęło na istotną statystycznie redukcję ryzyka klinicznego pogorszenia przebiegu choroby w porównaniu do placebo.

Do działań niepożądanych raportowanych istotnie częściej w grupie pacjentów poddanych terapii iloprostem niż w przypadku stosowania placebo należały: omdlenia o poważnym przebiegu, kaszel oraz bóle szczęki. Żadnego z tych działań niepożądanych nie raportowano w czasie terapii ambrisentanem, a odmienny charakter profilu bezpieczeństwa ambrisentanu oraz iloprostu wynika przede wszystkim z różnego mechanizmu działania analizowanych preparatów.

Wyniki raportowane w referencyjnych badaniach klinicznych [3]-[7] oraz [16] skłaniają do uznania ambrisentanu oraz iloprostu podawanego drogą wziewną jako preparatów o zbliżonej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania w leczeniu █████u u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, niemniej jednak wnioskowanie to jest bardzo ograniczone i nieoparte wiarygodnymi metodami porównawczymi.

9.4. Podsumowanie analizy efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████u tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu pośrednim z iloprostem

Analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu w pośrednim porównaniu z iloprostem była możliwa tylko w przypadku 2 punktów końcowych tj. ryzyka pogorszenia klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego w skali NYHA według klasyfikacji WHO oraz ryzyka wystąpienia zgonu z jakichkolwiek

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

przyczyn w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni. Raportowane wyniki wskazały na zbliżoną skuteczność kliniczną ambrisentanu oraz iloprostu stosowanych w I rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w przypadku 2 porównywanych pośrednio punktów końcowych.

Analiza profilu bezpieczeństwa ambrisentanu z iloprostem była możliwa do przeprowadzenia tylko dla 3 punktów końcowych tj. działań niepożądanych, które raportowano w badaniach o akronimach ARIES-1, ARIES-2 oraz badaniu o akronimie AIR. Pomiędzy stosowaniem ambrisentanu w dawce 5 mg oraz 10 mg/dobę, a terapią iloprostem nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia napadów gorąca oraz bólów głowy. W przypadku ryzyka wystąpienia obrzęków obwodowych wynik porównania pośredniego wskazał na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg/dobę, a iloprostem, a także na istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na niekorzyść terapii ambrisentanem w dawce 10 mg/dobę.

Analizując uzyskane wyniki należy mieć na uwadze poważne ograniczenia przeprowadzonego porównania pośredniego wynikające głównie z różnic w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów. Różnice te dotyczyły głównie kryteriów włączenia pacjentów do obu badań:

- do badań o akronimie ARIES włączono pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej, związanej z chorobami tkanki łącznej (nie wyszczególniono jakimi), zakażeniem wirusem HIV lub stosowaniem leków anorektycznych [3]-[7]; do badania o akronimie AIR włączono pacjentów z idiopatycznym, tętnicznym nadciśnieniem płucnym, nadciśnieniem płucnym w przebiegu kolagenowych schorzeń naczyń krwionośnych lub powstałym w wyniku stosowania leków anorektycznych, a także nadciśnieniem płucnym związanym z nieoperacyjną postacią przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej [16]-[17],
- w badaniach o akronimie ARIES analizowano pacjentów z umiarkowanie nasilonym tętnicznym nadciśnieniem płucnym tj. z objawami odpowiadającymi II oraz III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO [3]-[7], natomiast do badania AIR włączono pacjentów z ciężkim, objawowym nadciśnieniem płucnym tj. sklasyfikowanych do III oraz IV klasy czynnościowej NYHA według WHO [16]-[17] (kryterium włączenia pacjentów do badań o akronimie ARIES był wynik testu 6-MWD mieszczący się w zakresie: 150-450 metry [3]-[7], z kolei w badaniu AIR wyjściowy wynik testu 6-MWD mógł zawierać się w zakresie od 50 do 500 metrów [16]-[17]),
- w badaniu klinicznym o akronimie AIR podawany w inhalacji iloprost (lub placebo) dołączono do dotychczasowego leczenia wspomagającego, które mogło obejmować skojarzone stosowanie leków przeciwzakrzepowych, antagonistów kanału wapniowego, leków moczopędnych, terapii tlenowej oraz glikozydów naparstnicy [16]-[17]; w publikacjach dotyczących badań o akronimach

ARIES-1, ARIES-2 nie opisano metod farmakoterapii wspomagającej stosowanej u pacjentów włączonych do badań [3]-[7].

Podsumowując, grupa pacjentów leczona ambrisentanem charakteryzowała się mniej nasilonymi objawami tętniczego nadciśnienia płucnego (sklasyfikowanymi do II lub III klasy czynnościowej NYHA) niż w przypadku terapii iloprostem, której poddani zostali pacjenci z ciężkim przebiegiem choroby (III lub IV klasa czynnościowa NYHA), w tym także pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z przewlekłą chorobą zakrzepowo-zatorową (efekty kliniczne stosowania ambrisentanu w tej populacji pacjentów nie były oceniane w ramach badań klinicznych).

Różnice te potencjalnie mogły wpływać na wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego i zaburzać wnioskowanie odnośnie skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu lub iloprostu w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu ██████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

10. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii ██████ u tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu z treprostynilem

Ze względu na brak jakichkolwiek badań klinicznych (randomizowanych i nierandomizowanych) dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu z treprostynilem (podawanym w postaci ciągłej infuzji podskórnej) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w terapii ██████ u zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora, którym było placebo.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych w celu odnalezienia badań klinicznych potencjalnie przydatnych do wykonania porównania pośredniego wyodrębniono 2 randomizowane badanie kliniczne Simonneau et al. [18] oraz McLaughlin et al. [19], w których oceniano efekty kliniczne treprostynilu podawanego w postaci infuzji podskórnej w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu ██████ u tętniczego nadciśnienia płucnego.

Rozpatrywano możliwość przeprowadzenia pośredniego porównania efektywności klinicznej ambrisentanu z treprostynilem w analizowanym wskazaniu na podstawie wyników badań o akronimie ARIES [3]-[7] (ambrisentan vs placebo) oraz randomizowanych badań [18] i [19] (treprostynil vs placebo).

Pomimo zidentyfikowanych różnic pomiędzy referencyjnymi badaniami klinicznymi (szczegółowo przedstawionymi w tabeli zbiorczej znajdującej się w Aneksie niniejszego opracowania, rozdz. 20.4) zdecydowano się na przeprowadzenie pośredniego porównania efektów klinicznych stosowania ambrisentanu z treprostynilem za pomocą wspólnego komparatora (placebo), na podstawie wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 (ambrisentan 5 lub 10 mg/dobę vs placebo) [3]-[7] oraz badania Simonneau et al. (treprostynil w zakresie dawek 1,25-22,5 ng/kg masy ciała/minutę vs placebo) [18]. Okres leczenia w referencyjnych badaniach klinicznych wynosił 12 tygodni.

Do porównania pośredniego nie włączono wyników badania klinicznego McLaughlin et al. [19] ze względu na brak dokładnego opisu metod przeprowadzenia badania, charakterystyki pacjentów poddanych terapii, szczególnie w odniesieniu do etiologii nadciśnienia płucnego oraz nasilenia objawów choroby. Ponadto, okres leczenia/obserwacji w niniejszym badaniu klinicznym wynosił 8 tygodni.

10.1. Analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDAKTOWANE] u tętniczego nadciśnienia płucnego względem treprostynilu – porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie skuteczności klinicznej ambrisentanu z treprostynilem w leczeniu [REDAKTOWANE] u tętniczego nadciśnienia płucnego dla wspólnych punktów końcowych tj. identycznie definiowanych w referencyjnych badaniach klinicznych lub mierzonych za pomocą takich samych skal.

10.1.1. Zmiana wydolności wysiłkowej (test 6-MWD)

Odnosnie zmiany wydolności wysiłkowej mierzonej wydłużeniem dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu (test 6-MWD) przeprowadzono porównanie pośrednie pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 lub 10 mg/dobę, a treprostynilem.

Tabela 27. Wynik porównania pośredniego; poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie wydłużenia dystansu pokonywanego w trakcie 6-minutowego marszu (test 6-MWD) po 12 tygodniach leczenia ambrisentanem w dawce 5 lub 10 mg (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) w zakresie dawek 1,25-22,5 ng/kg masy ciała/minutę (badanie Simonneau [18]).

Akronim badania klinicznego		Poprawa wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD [metry] skorygowana o placebo		Akronim badania klinicznego	
ARIES-1 ARIES-2	Ambrisentan 5 mg (N=130)	+45 (95%CI: 24; 65) SD=1,2922*	+16 (95%CI: 4,4; 27,6) SD=5,9184*	Treprostynil (N=233)	Simonneau et al.
ambrisentan 5 mg vs treprostynil; WMD=29 ± 6,06 (95% CI: 17,13; 40,87); p<0,0001					
ARIES-1	Ambrisentan 10 mg (N=67)	+51 (95%CI: 27; 76) SD=1,3045*	+16 (95%CI: 4,4; 27,6) SD=5,9184*	Treprostynil (N=233)	Simonneau et al.
ambrisentan 10 mg vs treprostynil; WMD=35 ± 6,06 (95% CI: 23,12; 46,88); p<0,0001					

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Raportowane wyniki wykazały, że terapia ambrisentanem, zarówno w dawce 5 mg, jak i dawce 10 mg/dobę wiąże się z istotną statystycznie poprawą wydolności wysiłkowej pacjentów w porównaniu pośrednim z treprostynilem w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni (dla obu porównań: p<0,0001).

10.1.2. Zgon

W zakresie ryzyka wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn przeprowadzono porównanie pośrednie pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg oraz 10 mg/dobę, a treprostynilem stosowanym w zakresie dawek 1,25-22,5 ng/kg masy ciała/minutę.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 28. Wynik porównania pośredniego; zgon w czasie 12 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 5 lub 10 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) lub treprostynilem w zakresie dawek 1,25-22,5 ng/kg masy ciała/minutę (badanie Simonneau [18]).

Akronim badania klinicznego	Grupa badana ambrisentan 5 mg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa badana treprostynil n/N (%)	Badanie kliniczne
ARIES-1 ARIES-1	1/130 (<1%*)	5/132 (3,8%*)	7/236 (3,0%*)	7/233 (3,0%*)	Simonneau et al.
ambrisentan 5 mg vs treprostynil; RR=0,30 (95% CI: 0,04; 2,53); p=0,2714					
Akronim badania klinicznego	Grupa badana ambrisentan 10 mg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa badana treprostynil n/N (%)	Badanie kliniczne
ARIES-1	1/67 (1%)	2/67 (3%)	7/236 (3,0%*)	7/233 (3,0%*)	Simonneau et al.
ambrisentan 10 mg vs treprostynil; RR=0,49 (95% CI: 0,04; 6,59); p=0,5933					

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Oszacowane ryzyko względne wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem ambrisentanu, zarówno w dawce 5 mg/dobę, jak i 10 mg/dobę, a treprostynilem stosowanym w postaci infuzji podskórnej (odpowiednio: p=0,2714 oraz p=0,5933) w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni.

10.2. Analiza profilu bezpieczeństwa ambrisentanu (Volibris®) w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego względem treprostynilu – porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa ambrisentanu z treprostynilem w populacji pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego było możliwe do przeprowadzenia tylko w przypadku 1 wspólnego punktu końcowego, jakim był ból głowy raportowany przez pacjentów w okresie 12 tygodni terapii.

10.2. Analiza profilu bezpieczeństwa ambrisentanu (Volibris®) w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego względem treprostynilu – porównanie pośrednie

10.3. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego względem treprostynilu – zestawienie danych

Ambrisentan 5 mg/dobę lub 10 mg/dobę vs treprostynil

Tabela 29. Wynik porównania pośredniego; ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych w czasie 12 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) lub treprostynilem w zakresie dawek 1,25-22,5 ng/kg masy ciała/ minutę (badanie Simonneau [18]).

Oceniany punkt końcowy	Akronim badania klinicznego	Grupa badana ambrisentan 5 mg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa badana treprostynil n/N (%)	Badanie kliniczne
Bóle głowy	ARIES-1	12/67 (17,9%)	14/67 (20,9%)	54/236 (23%)	64/233 (27%)	Simonneau et al.
	ARIES-2	18/63 (12,7%)	4/65 (6,2%)			
ambrisentan 5 mg vs treprostynil; RR=1,21 (95% CI: 0,63; 2,33); p=0,5656						
Oceniany punkt końcowy	Akronim badania klinicznego	Grupa badana ambrisentan 10 mg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	Grupa badana treprostynil n/N (%)	Badanie kliniczne
Bóle głowy	ARIES-1	13 (19,4%)	14 (20,9%)	54/236 (23%)	64/233 (27%)	Simonneau et al.
	ambrisentan 10 mg vs treprostynil; RR=0,77 (95% CI: 0,37; 1,63); p=0,4988					

Wyniki porównania pośredniego wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg oraz 10 mg/dobę, a treprostynilem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólów głowy w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni (odpowiednio: p=0,5656 oraz p=0,4988).

10.3. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii [redacted] u tętniczego nadciśnienia płucnego względem treprostynilu – zestawienie danych

W przypadku innych punktów końcowych analizowanych w badaniach klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne stosowania ambrisentanu względem placebo (ARIES-1, ARIES-2) oraz stosowania treprostynilu względem placebo (Simonneau et al.) porównanie pośrednie pomiędzy ambrisentanem, a treprostynilem było niemożliwe do przeprowadzenia ze względu na odmienną definicję ocenianych punktów końcowych, a także brak dokładnych danych liczbowych niezbędnych do wykonania obliczeń, a także różny charakter raportowanych działań niepożądanych.

Zestawienie punktów końcowych dotyczących zarówno skuteczności klinicznej, jak i oceny profilu bezpieczeństwa ambrisentanu oraz treprostynilu w porównaniu z placebo, dla których niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego przedstawiono w tabelach zbiorczych w Aneksie niniejszego opracowania.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

W przypadku stosowania ambrisentanu w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę [3][7], jak i podawania treprostynilu w postaci ciągłej infuzji podskórnej [18] przez okres 12 tygodni terapii raportowano istotne statystycznie różnice zmian dystansu pokonywanego w teście 6-MWD odzwierciedlającego poprawę wydolności wysiłkowej w porównaniu z placebo. Ponadto, w badaniu Simonneau et al. wykazano, że poprawa wydolności wysiłkowej pacjentów jest tym większa im większy jest stopień nasilenia choroby, a efekty kliniczne treprostynilu zależne są od wielkości dawki. Nie wykazano natomiast zależności wyniku testu 6-MWD od etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego. Zarówno podawanie ambrisentanu w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę, jak i stosowanie treprostynilu w porównaniu do placebo wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem stopnia nasilenia duszności w trakcie terapii.

W porównaniu do placebo terapia treprostynilem wiąże się z istotną statystycznie poprawą parametrów hemodynamicznych, czego nie analizowano w trakcie stosowania ambrisentanu w ramach badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2. Z kolei, pomiędzy treprostynilem, a placebo nie wykazano istotnej statystycznie różnicy odnośnie złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie zgonu, wykonania przeszczepu płuc oraz wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu klinicznego pogorszenia przebiegu choroby. W badaniu nie zdefiniowano pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego. Zmiany nasilenia tętniczego nadciśnienia płucnego w czasie stosowania treprostynilu lub placebo oceniano za pomocą 16-stopniowej skali objawów związanych z analizowanym schorzeniem; pomiędzy grupami wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii treprostynilem. W badaniach o akronimie ARIES-1, ARIES-2 stopień nasilenia objawów choroby, a dokładniej stopień nasilenia objawów niewydolności krążeniowo-oddechowej opisywano za pomocą określonych klas czynnościowych NYHA według klasyfikacji WHO. W przypadku terapii ambrisentanem w porównaniu do placebo wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko pogorszenia klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, a więc mniejsze ryzyko nasilenia objawów tętniczego nadciśnienia płucnego.

W przypadku terapii treprostynilem obserwowano działania niepożądane o zupełnie innych charakterze niż te obserwowane w trakcie terapii ambrisentanem (za wyjątkiem bólów głowy). Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały reakcje bezpośrednio związane z drogą podania preparatu (ciągłą infuzją podskórną) tj. ból oraz krwawienia/zasinienia w miejscu podawania infuzji. Ból w miejscu podawania infuzji był jednocześnie najczęstszą przyczyną rezygnacji pacjentów z dalszego udziału w badaniu. W zakresie powyższych działań niepożądanych, występowały one istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej stosującej placebo. Istotne różnice pomiędzy grupami na

10.3. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego względem treprostynilu – zestawienie danych

10.4. Podsumowanie analizy efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris) I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu pośrednim z treprostynilem

niekorzyść terapii treprostynilem raportowano także w zakresie ryzyka wystąpienia: biegunki, bólów szczęki, nadmiernego rozszerzenia naczyń krwionośnych oraz związanych z tym obrzęków.

Zestawienie wyników badań, w których oceniano efekty kliniczne stosowania ambrisentanu lub treprostynilu w bezpośrednim porównaniu z placebo może sugerować porównywalną skuteczność analizowanych opcji terapeutycznych, jednocześnie przy nieco lepszym profilu bezpieczeństwa ambrisentanu.

10.4. Podsumowanie analizy efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDACTED] u tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu pośrednim z treprostynilem

Przeprowadzenie porównania pośredniego efektów klinicznych stosowania ambrisentanu w dawce 5 mg oraz 10 mg/dobę oraz treprostynilu podawanego w postaci infuzji podskórnej w zakresie dawek 1,25-22,5 ng/kg masy ciała/minutę możliwe było tylko w przypadku 3 punktów końcowych tj. poprawy wydolności wysiłkowej mierzonej wydłużeniem dystansu w teście 6-MWD, ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn oraz ryzyka wystąpienia bólów głowy w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni.

Wykazano, że terapia ambrisentanem, zarówno w dawce 5 mg, jak i 10 mg/dobę wiąże się z istotną statystycznie poprawą wydolności wysiłkowej pacjentów w pośrednim porównaniu z treprostynilem. W odniesieniu do ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn, jak i wystąpienia działania niepożądanego, jakim były bóle głowy nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi opcjami terapeutycznymi.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego charakteryzują się niską wiarygodnością ze względu na ograniczenia wynikające z różnic dotyczących populacji pacjentów włączonych do referencyjnych badań klinicznych. Do badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 włączono pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o charakterze idiopatycznym, związanym z chorobami tkanki łącznej (nie wyszczególniono jakimi), zakażeniem wirusem HIV lub stosowaniem leków zmniejszających łąknienie [3]-[7]; do badania Simonneau et al. [18] włączono pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym: idiopatycznym, związanym z chorobami tkanki łącznej, a także wrodzonymi wadami serca prowadzącymi do przecieków krwi z krążenia systemowego do płucnego, w tym także pacjentów z [REDACTED]. Ponadto, do badań o akronimie ARIES zakwalifikowano pacjentów z umiarkowanie nasilonymi objawami niewydolności oddechowo-krążeniowej w przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego tj. w II oraz III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

natomiast do badania Simonneau et al. włączono pacjentów sklasyfikowanych zarówno do II, III, jak i IV klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, niemniej jednak 81-82% wszystkich pacjentów zakwalifikowano do III klasy czynnościowej. Co więcej, kryterium włączenia do badań o akronimach ARIES był wynik testu 6-MWD mieszczący się w zakresie: 150-450 metry, z kolei w badaniu Simonneau et al. [18] wynik testu 6-MWD mógł zawierać się w zakresie od 50 do 450 metrów. Dodatkowo, do badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 włączono pacjentów w wieku ≥ 18 roku życia, natomiast w badaniu Simonneau et al. dozwolony był udział pacjentów w wieku powyżej 8 roku życia (a poniżej 75 roku życia).

Różnice te potencjalnie mogły wpływać na wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego i zaburzać wnioskowanie odnośnie skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu lub treprostynilu w analizowanym wskazaniu.

11. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu z duoterapią (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem)

11. Analiza efektywności klinicznej ambrisentanu (Volibris®) w terapii [REDAKT]u tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu z duoterapią (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem)

Ze względu na brak jakichkolwiek doniesień naukowych, zarówno badań randomizowanych, jak i nierandomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu z duoterapią tj. syldenafilem podawanym w skojarzeniu z iloprostem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w terapii [REDAKT]u zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora, którym było placebo.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) w bezpośrednim porównaniu do placebo w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddanych terapii [REDAKT]u.

Zatem, przeprowadzenie oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu w porównaniu z duoterapią (syldenafil z iloprostem) jest niemożliwe ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ww. opcje terapeutyczne, jak i brak badań klinicznych umożliwiających wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego przy zastosowaniu wspólnego komparatora (placebo).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

12. Badania o niższej wiarygodności

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono badania kliniczne dotyczące zastosowania ambrisentanu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego, które zostały przeprowadzone bez grupy kontrolnej.

Uwzględniono wstępne wyniki niepublikowanego badania o akronimie ATHENA-1, w którym oceniano efekty kliniczne ambrisentanu dołączonego do stosowanej jednocześnie suboptymalnej terapii syldenafilem u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według WHO [37]-[39]. W zakresie oceny efektów klinicznych terapii skojarzonej (ambrisentan z syldenafilem) omówiono osobno wyniki analizy *post-hoc* badania o akronimie ARIES-3 [40]. Przedstawiono również najważniejsze wyniki retrospektywnego badania [41], w którym oceniano efekty kliniczne ambrisentanu stosowanego w leczeniu zespołu Eisenmengera. Ponadto, do oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego w leczeniu █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego włączono: długoterminowe, otwarte badanie o akronimie ARIES-E będące kontynuacją badań rejestracyjnych o akronimach ARIES [20]-[27], otwarte badanie kliniczne, do którego włączono pacjentów z nadciśnieniem płucnym o zróżnicowanej etiologii oraz poddawanych jednocześnie różnym terapiom uzupełniającym [35]-[36], a także 2 badania typu *dose-escalation*: randomizowane badanie II fazy bez grupy kontrolnej [28]-[30] oraz badanie bez grupy kontrolnej przeprowadzone w małej populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [31]-[34].

Zestawienie badań o niższej wiarygodności (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie niniejszego opracowania (rozd. 20.7.).

Podsumowanie

Ambrisentanu stosowany w skojarzeniu z syldenafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Wyniki badań, w których ambrisentan dodany został do terapii syldenafilem wskazują, że taki schemat leczenia jest również skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [37]-[39], [40].

Ambrisentanu stosowany w leczeniu zespołu Eisenmengera

Wyniki jednośrodkowego, retrospektywnego badania [41] wskazują, że zastosowanie ambrisentanu w dawce 5 lub 10 mg/dobę w leczeniu zespołu Eisenmengera charakteryzuje się dobrą tolerancją wśród pacjentów i wiąże się z poprawą wydolności wysiłkowej ocenianej w teście 6-MWD w krótkim okresie obserwacji (≤3 miesięcy) bez klinicznie istotnych oznak pogorszenia przebiegu choroby w

dłuższym okresie obserwacji wynoszącym 2,5 roku. Jednocześnie autorzy badania wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań oceniających efekty kliniczne stosowania ambrisentanu w leczeniu zespołu Eisenmengera.

Ambrisentanu stosowany w leczeniu [REDAKTOWANO] tu tętniczego nadciśnienia płucnego

W długoterminowym badaniu o akronimie ARIES-E, do którego włączono 383 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym wykazano, że terapia ambrisentanem w dawkach: 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg/dobę przez okres 2 lat wiąże się z trwałą poprawą wydolności wysiłkowej pacjentów ocenianej za w teście 6-MWD oraz niskim ryzykiem wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby, jak i niskim ryzykiem zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Co istotne, długotrwałe stosowanie ambrisentanu nie wiązało się z klinicznie istotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności manifestującej się wzrostem aktywności aminotransferaz wątrobowych [20]-[27].

Subanaliza wyników badania o akronimie ARIES-3 [26] dotycząca efektów klinicznych stosowania ambrisentanu w zależności od etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego wykazała, że wydłużenie czasu do klinicznego pogorszenia przebiegu choroby, zmniejszenie nasilenia duszności ocenianej w skali Borga oraz poprawa klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO są zbliżone w grupie pacjentów z idiopatycznym, tętnicznym nadciśnieniem płucnym, jak i w grupie chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w przebiegu chorób tkanki łącznej. Z kolei, zastosowanie ambrisentanu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej wiązało się ze stałą poprawą wydolności wysiłkowej, podczas gdy w grupie pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej, średni dystans pokonywany w czasie 6.-minutowego marszu nie uległ klinicznie istotnemu wydłużeniu w okresie 2 lat terapii.

W badaniu klinicznym przeprowadzonym bez grupy kontrolnej [28]-[30], w którym 64 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym poddanych zostało terapii ambrisentanem w dawkach: 1 mg, 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg/dobę raportowano statystycznie istotną poprawę wydolności wysiłkowej pacjentów mierzoną wydłużeniem dystansu pokonywanego w czasie 6.-minutowego marszu w 12. tygodniu leczenia, który uległ dalszemu wydłużeniu w fazie kontynuacji badania osiągając wartość maksymalną w 24. tygodniu terapii (+54 metry w odniesieniu do wartości początkowych). Stosowanie ambrisentanu wiązało się również z istotną statystycznie redukcją stopnia nasilenia duszności w skali Borga, poprawą klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO, a także poprawą w zakresie parametrów hemodynamicznych względem stanu początkowego. W innym badaniu przeprowadzonym również bez grupy kontrolnej [31]-[34] wśród 25 pacjentów narodowości japońskiej z tętnicznym nadciśnieniem płucnym obserwowano analogiczne korzyści kliniczne związane z 24-tygodniowym leczeniem ambrisentanem w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę. W porównaniu z wartościami wyjściowymi

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

raportowano: poprawę wydolności wysiłkowej, zmniejszenie nasilenia duszności ocenianej w skali Borga, poprawę klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO oraz parametrów hemodynamicznych, a także redukcję stężenia peptydu natriuretycznego typu B.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa ambrisentanu w badaniach przeprowadzonych bez grupy kontrolnej [28]-[30] oraz [31]-[34] raportowano najczęściej występowanie: bólów głowy, obrzęków obwodowych, uderzeń gorąca, nieżytu nosa oraz infekcji górnych oddechowych. Działania niepożądane obserwowane w czasie terapii ambrisentanem charakteryzowały się niewielkim nasileniem, niezależnie od zastosowanej dawki, łącznie ze wzrostem aktywności aminotransferaz wątrobowych >3x górnej granicy normy w przypadku 3,1% leczonych pacjentów [28]-[30]. Zwiększenie dawki ambrisentanu z 5 mg/dobę do 10 mg/dobę w badaniu [31]-[34] nie wiązało się z istotnym klinicznie wzrostem ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

Obserwacje z badania o akronimie ARIES-3 [35]-[36] przeprowadzonego w heterogenicznej populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii stanowią potwierdzenie wyników leczenia ambrisentanem wykazanych w badaniach randomizowanych (badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2) wskazujących na istotne korzyści kliniczne zastosowanej terapii oraz dobry profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu. Autorzy badania wskazują jednocześnie na konieczność przeprowadzenia dalszych badań umożliwiających wiarygodne określenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu w populacjach pacjentów z innymi postaciami nadciśnienia płucnego niż te należące do klasy 1. obejmującej tylko tętnicze nadciśnienie płucne.

Podsumowując, wyniki badań przeprowadzonych bez grup kontrolnych w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym wskazały na skuteczność kliniczną ambrisentanu mierzoną poprawą wydolności wysiłkowej, poprawą klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, zmniejszeniem nasilenia duszności, a także zmniejszeniem ryzyka wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby (w porównaniu ze stanem początkowym) zarówno w krótkim, jak i długim okresie leczenia/obserwacji. Skuteczność kliniczną ambrisentanu potwierdzono również w przypadku zastosowania analizowanego preparatu w terapii zespołu Eisenmengera.

Ponadto, przeanalizowane badania potwierdziły dobry profil bezpieczeństwa ambrisentanu, który udokumentowany został już w randomizowanych badaniach o akronimach ARIES-1, ARIES-2. Pokreślenia wymaga również korzystny profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu w zakresie niskiego ryzyka rozwoju hepatotoksyczności w czasie terapii.

13. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa ambrisentanu

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach klinicznych niespełniających predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy klinicznej (w tym przypadku – badań farmakokinetycznych)

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa ambrisentanu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- Thompson Micromedex®.

13.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych

13.1.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Volibris® (ambrisentan) [50]

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Volibris® zestawiono działania niepożądane raportowane w populacji pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego poddanych monoterapii ambrisentanem [50].

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Volibris® oceniano w badaniach klinicznych z udziałem ponad 483 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Działania niepożądane zaobserwowane w 12-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym są przedstawione poniżej według układów narządów i częstości występowania. Podczas dłuższego okresu obserwacji w badaniach niekontrolowanych (średni okres obserwacji 79 tygodni), profil bezpieczeństwa był podobny do zaobserwowanego w badaniach krótkotrwałych. Częstości występowania są zdefiniowane następująco: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ i $<1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ i $<1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ i $<1/1\ 000$); bardzo rzadkie ($<1/10\ 000$). W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki, kategoria dostępności dotyczy wyższej dawki produktu leczniczego Volibris®. Kategorie

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (sylденаfil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

częstości nie uwzględniają innych czynników, w tym różnego czasu trwania badań, chorób współistniejących oraz wyjściowych cech pacjentów. Kategorie częstości występowania działań niepożądanych określone na podstawie badań klinicznych mogą nie odzwierciedlać częstości występowania działań niepożądanych występujących podczas normalnej praktyki klinicznej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 30. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w związku z zastosowaniem ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [50].

Układ narządowy	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Częste
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (obniżone stężenie hemoglobiny, zmniejszony hematokryt)	Częste
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy (w tym bóle zatok, migrena)*	Bardzo częste
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zakażenia górnych dróg oddechowych (np. nosa**, zatok), zapalenie zatok, zapalenie nosa i gardła, katar	Częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, zaparcia	Częste
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Częste
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe, zatrzymanie płynów#	Bardzo częste
	Bóle/dyskomfort w klatce piersiowej	Częste
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd)	Niezbyt częste

* Częstość występowania bólów głowy wydaje się większa po zastosowaniu dawki 10 mg produktu leczniczego Volibris®.

** Występowanie uczucia zatkanego nosa podczas leczenia produktem leczniczym Volibris® było zależne od dawki.

Obrzęki obwodowe obserwowano częściej po zastosowaniu dawki 10 mg produktu leczniczego Volibris®. W badaniach klinicznych obrzęki obwodowe obserwowano częściej i były one bardziej nasilone u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (niedokrwistość) występowało częściej po zastosowaniu dawki 10 mg produktu leczniczego Volibris®. W trakcie 12 tygodniowych, kontrolowanych za pomocą placebo badań klinicznych fazy III, średnie stężenie hemoglobiny zmniejszyło się w grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Volibris®, co stwierdzano już w tygodniu 4 (zmniejszenie o 0,83 g/dl); wydaje się, że średnia zmiana poziomu wyjściowego ulegała stabilizacji w okresie kolejnych 8 tygodni. Łącznie u 17 pacjentów (6,5%) w grupach leczonych produktem leczniczym Volibris® wystąpiło zmniejszenie stężenia hemoglobiny wynoszące $\geq 15\%$ w odniesieniu do wartości wyjściowej, prowadzące do stężenia hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy.

Dodatkowo, oprócz działań niepożądanych zidentyfikowanych w badaniach klinicznych, zaobserwowano następujące działania niepożądane po wprowadzeniu produktu leczniczego Volibris® do obrotu. Częstości są określone jako "nieznane" (nie mogą być oszacowane na podstawie dostępnych danych).

Tabela 31. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego Volibris® do obrotu [50].

Układ narządowy	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Nieznana
Zaburzenia serca	Niewydolność serca*	
Zaburzenia naczyniowe	Omdlenie, niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność**	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka	Częste
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	

* W większości odnotowanych przypadków niewydolność serca związana była z zatrzymaniem płynów.

** Odnotowano przypadki nasilenia duszności o nieznanej etiologii, wkrótce po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Volibris®.

13.1.2. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) [51]

W sprawozdaniu oceniającym (EPAR) [51] dokonano jedynie podsumowania ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu produktu leczniczego Volibris®.

Podsumowując, najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Volibris® (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to bóle głowy (w tym zatokowy ból głowy i migrena), obrzęk obwodowy (obrzemienia, zwłaszcza kostek i stóp) i zatrzymywanie płynów.

Zaznaczono, że preparatu leczniczego Volibris® nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość na soję, ambrisentan lub którykolwiek składnik preparatu. Ze względu na to, że ambrisentan może powodować wady wrodzone, preparatu nie należy stosować u kobiet w ciąży ani u kobiet, które mogą zajść w ciążę, chyba że stosują one skuteczną antykoncepcję. Ponadto, stosowanie preparatu jest przeciwwskazane u pacjentek karmiących piersią, pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby lub z podwyższonym poziomem enzymów wątrobowych we krwi [51].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

13.1.3. Raporty o działaniach niepożądanych *Food and Drug Administration* [52], [53], [54], [55]

Trzeciego kwietnia 2011 roku ukazała się decyzja agencji Food and Drug Administration mówiąca o usunięciu z ulotki dla pacjentów ostrzeżenia dotyczącego ryzyka uszkodzenia wątroby w czasie przyjmowania ambrisentanu. W oparciu o dane z badań klinicznych i informacji zebranych po wprowadzeniu leku na rynek (pod nazwą handlową Letairis®) FDA ocenia, że ryzyko uszkodzenia wątroby u pacjentów przyjmujących ambrisentan jest niskie. Jednocześnie agencja zdecydowała, że nie ma konieczności przeprowadzania rutynowych badań monitorujących poziom aktywności enzymów wątrobowych w trakcie terapii ambrisentanem [52].

W pozostałych dokumentach [53], [54] opisano najważniejsze zmiany dotyczące informacji przedstawionych na ulotkach dla pacjentów w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Letairis® (ambrisentan) wprowadzone w październiku 2010 roku oraz marcu 2011 roku na podstawie nowych obserwacji post-marketingowych. Zaznaczono, że w przypadku wzrostu aktywności aminotransferaz do wartości >5x górnej granicy normy przy jednoczesnym wzroście stężenia bilirubiny całkowitej >2x górnej granicy normy i wykluczeniu jakichkolwiek innych przyczyn dysfunkcji wątroby należy zaprzestać dalszej terapii ambrisentanem. Odstawienie leku wskazane jest również w przypadku wystąpienia ostrego obrzęku płuc i stwierdzenia dużego prawdopodobieństwa rozwoju choroby zarostowej żył płucnych.

Podkreślono ponadto, konieczność stosowania skutecznych metod antykoncepcji u pacjentek z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddawanych terapii ambrisentanem (przypadku braku możliwości podwiązania jajników wymagane jest jednoczesne stosowanie dwóch metod antykoncepcji; hormonalnej i barierowej) oraz konieczność odpowiedniej edukacji chorych w tym zakresie. Ambrisentan należy do leków kategorii X, co oznacza, że jego stosowanie w czasie ciąży jest bezwzględnie przeciwwskazane i może powodować trwałe uszkodzenia płodu [53], [54], [55].

13.1.4. Raporty o działaniach niepożądanych *Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex*

***Health Canada* [81]**

W dokumencie [81] przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w oparciu o wyniki badań II fazy bez grupy kontrolnej oraz randomizowanych badań klinicznych III fazy tj. badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2, a także badań długoterminowych

stanowiących kontynuację badań RCT (badania te i uzyskane w nich wyniki zostały omówione w innych częściach niniejszego opracowania: rozdz. 6.2., 20.7.). W raporcie podkreślono, że w zakresie bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu istotne jest potencjalny wpływ preparatu na wystąpienie hepatotoksyczności, jednocześnie zaznaczono, że w badaniach klinicznych raportowano jedynie kilka przypadków klinicznie istotnego wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych. Ponadto, ze względu na raportowane przypadki obniżenia poziomu hemoglobiny oraz hematokrytu analizowany produkt leczniczy nie jest rekomendowany do stosowania u pacjentów z klinicznie istotną niedokrwistością. Wskazano również na teratogenność ambrisentanu (wykazaną w badaniach na zwierzętach) i konieczność stosowania skutecznych metod antykoncepcji w czasie terapii [81].

Na stronach internetowych: *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* (www.lareb.nl) oraz *Thompson Micromedex*[®] (www.micromedex.com) nie odnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem produktu leczniczego Volibris[®] (ambrisentan).

13.2. Inne źródła danych dotyczące bezpieczeństwa

13.2.1. Badania o niższej wiarygodności dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa ambrisentanu

Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych bez grupy kontrolnej i włączonych do niniejszego opracowania przedstawiono szczegółowo w rozdziale 19.7. (Aneks).

Poniżej przedstawiono odnalezione na stronie internetowej <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com> [56] wstępne wyniki nieopublikowanego badania obserwacyjnego o akronimie VOLT, aktualnie znajdującego się w toku i nadal rekrutującego pacjentów [43].

Badanie obserwacyjne VOLT [43], [56]

Celem obserwacyjnego badania post-marketingowego o akronimie VOLT jest jak najszersza ocena profilu bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w powszechnej praktyce klinicznej, szczególnie w zakresie jego hepatotoksyczności. W ramach badania nie jest planowana analiza skuteczności klinicznej ambrisentanu.

Populacja pacjentów uwzględniona we wstępnej analizie bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu liczy aktualnie 970 pacjentów. W przybliżeniu u 59% chorych (568/970) otrzymujących analizowany

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

preparat raportowano wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego w trakcie leczenia. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały: obrzęki (15%), duszności (8%) oraz anemia (7%). Większość raportowanych działań niepożądanych została określona przez badaczy jako umiarkowanie nasilona (241 pacjentów, 25%) lub bardzo nasilona (177 pacjentów, 18%). Łącznie u 216 pacjentów (22%) wystąpiły działania niepożądane, które zostały uznane za bezpośrednio związane z zastosowaniem ambrisentanu. Należały do nich: obrzęki (10%), nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby, w tym: wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych, wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy oraz stężenia bilirubiny we krwi (3%), a także duszność (3%).

U 93 pacjentów stwierdzono wystąpienie poważnych działań niepożądanych w czasie leczenia analizowanym preparatem. Za wyjątkiem jednego pacjenta, żaden z raportowanych przypadków zgonu nie został określony przez badaczy jako bezpośrednio związany z zastosowaniem ambrisentanu. Stwierdzonymi u ≥ 3 pacjentów przyczynami zgonu były: niewydolność serca, nadciśnienie płucne, niewydolność oddechowa, zapalenie płuc, niewydolność wielonarządowa, zawał mięśnia sercowego oraz zatrzymanie akcji serca. Z kolei, przyczynami zgonu u 2 pacjentów były: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, arytmia serca, nagłe zatrzymanie krążenia, przewlekła choroba obturacyjna płuc, nasilona duszność, krwotok w obrębie przewodu pokarmowego, śródmiąższowa choroba płuc oraz sepsa. Przyczyny zgonu 16 pacjentów pozostają nieznanne.

13.2.2. Badania farmakokinetyczne dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa ambrisentanu

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu uwzględniono również wyniki badań farmakokinetycznych, w których oceniano ryzyko wystąpienia interakcji w trakcie jednoczesnego stosowania ambrisentanu oraz innych leków. Wyniki przeglądu zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 32. Interakcje ambrisentanu z innymi lekami [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66].

Badanie [nr ref.]	Lek	Interakcja lekowa	Konieczność modyfikacji dawkowania leków
Gillies H.C. et al., 2011 [57], [66]	rytonawir	Nie	Nie
Harrison B. et al., 2010 [58], [66]	ryfampicyna	Nie	Nie
Spence R. et al., 2010 [59], [66]	cyklosporyna A	Nie	Nie
Spence R. et al., 2010 [60], [66]	doustny środek antykoncepcyjny (etynyloestradiol/noretindron)	Nie	Nie
Walker G. et al., 2009 [61], [66]	warfaryna	Nie	Nie
Spence R. et al., 2009 [62], [66]	tadalafil	Nie	Nie

Badanie [nr ref.]	Lek	Interakcja lekowa	Konieczność modyfikacji dawkowania leków
Spence R. et al., 2008 [63], [66]	syldenafil	Nie	Nie
Richards BR. et al., 2009 [64], [66]	ketokonazol	Nie	Nie
Richards DB. Et al., 2010 [65], [66]	digoksyna	Nie	Nie
Venitz J. et al., 2011 [66]	mykofenolan mofetilu	Nie	Nie
	takrolimus	Nie	Nie
	omeprazol	Nie	Nie

Przedstawione w uwzględnionych publikacjach wyniki wskazują na korzystny profil farmakokinetyczny ambrisentanu. Nie stwierdzono istotnych klinicznych interakcji pomiędzy ambrisentanem, a preparatami, takimi jak: tadalafil, sildenafil, warfaryna, ketokonazol, cyklosporyna, ryfampicyna, digoksyna, hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi, rytonawirem, mykofenolanem mofetilu, takrolimusem lub omeprazolem. Wyniki badań farmakokinetycznych sugerują brak konieczności modyfikacji dawek ambrisentanu w przypadku jednoczesnego stosowania innych klas leków wymienionych powyżej.

Niskie ryzyko wystąpienia interakcji lekowych jest szczególnie istotne w kontekście leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, biorąc pod uwagę złożoność objawów tętniczego nadciśnienia płucnego i schorzeń jemu towarzyszących, co niejednokrotnie powoduje konieczność stosowania przez pacjentów wielu leków jednoczesnego (m.in. terapia skojarzona [sildenafil lub tadalafil], jednoczesne stosowanie leczenia uzupełniającego [warfaryna, digoksyna], konieczność stosowania skutecznych metod antykoncepcji u kobiet z tętnicznym nadciśnieniem płucnym lub terapia w stanach będących przyczyną PAH [rytonawir, ketokonazol w przypadku zakażenia wirusem HIV]).

13.2.3. Publikacja dotycząca oceny bezpieczeństwa terapii tętniczego nadciśnienia płucnego u kobiet w ciąży

Ciąża jest istotnym czynnikiem ryzyka pogarszającym rokowanie kobiet z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, co związane jest m.in. ze zmianami fizjologicznymi zachodzącymi w czasie ciąży (m.in. zmianami hormonalnymi). Śmiertelność w grupie kobiet ciężarnych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym wynosi od 30 do 50%.

Autorzy publikacji [67] podkreślił brak badań klinicznych przeprowadzonych w grupie pacjentek ciężarnych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym lub ██████████. W referencyjnym opracowaniu przedstawiono jednak wyniki jednego z dostępnych przeglądów, w którym opisano 44 dobrze udokumentowane przypadki pacjentek poddawanych leczeniu nadciśnienia płucnego w okresie ciąży. W grupie analizowanych pacjentek 52% chorych zmarło w związku z rozwijającą się ciążą, przy czym nie wykazano różnic w zakresie śmiertelności chorych w zależności od tego czy była to pierwsza,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDAKTOWANE] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

druga czy trzecia ciąża pacjentki. Wysoka śmiertelność ciężarnych pacjentek związana była z wystąpieniem hipowolemii oraz incydentów zakrzepowo-zatorowych. Z kolei, najwyższą śmiertelność raportowano w okresie porodu oraz połogu. W przypadku 4 wykonanych cięć cesarskich, 3 również zakończyły się zgonem matki. Autorzy cytowanego przeglądu konkludują, że przerwanie ciąży jest bardziej bezpieczną opcją dla pacjentek, niemniej jednak zaznaczono, że w 1 na 14 przypadków przerwania ciąży wystąpił zgon pacjentki. Raportowano, że 25,6% pacjentek donosiło ciążę, a u co najmniej 54,9% poród wystąpił przedwcześnie. Z kolei, prawie jedna trzecia noworodków wykazywała opóźniony wzrost wewnątrzmaciczny, a śmiertelność okołoporodowa wynosząca 28,3% wynikała przede wszystkim z wcześniactwa.

Tętnicze naciśnię płucne, jak i [REDAKTOWANE] zgodnie z zaleceniem WHO jest przeciwwskazaniem do zajścia w ciążę ze względu na duże ryzyko śmierci matki, a w przypadku już stwierdzonej ciąży uzasadnione jest rozważenie jej zakończenia. W przypadku podjęcia decyzji o rozpoczęciu terapii w okresie ciąży, w publikacji [67] wskazano na szczególną przydatność pochodnych prostacykliny tj. epoprostenolu podawanego dożylnie, a także stosowania inhalacji tlenkiem azotu.

Niezwykle istotne jest także informowanie pacjentek z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o bezwzględnej konieczności stosowania skutecznych metod antykoncepcji. W przypadku zajścia w ciążę i podjęcia decyzji o jej utrzymaniu pomimo wskazań medycznych, niezbędne jest zapewnienie pacjentce jak najlepszej opieki szpitalnej, zarówno w okresie przed- i poporodowym.

13.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ambrisentanu

Na podstawie przeanalizowanych doniesień naukowych należy wnioskować o dobrym, akceptowalnym profilu bezpieczeństwa ambrisentanu, którego stosowanie w zakresie dawek zarejestrowanych (5 mg lub 10 mg/dobę) wiąże się najczęściej z występowaniem bólów głowy oraz obrzęków. Raportowano również występowanie innych działań niepożądanych typowych dla mechanizmu działania antagonistów receptora dla endoteliny, takich jak: zawroty głowy, uderzenia gorąca, nieżyt nosa oraz duszności.

W czasie stosowania leków z grupy antagonistów receptorów dla endoteliny, w szczególności preparatów o budowie sulfonamidowej obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, głównie aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginianowej. Mechanizm indukowania hepatotoksyczności nie jest do końca poznany, niemniej jednak największą rolę przypisuje się upośledzeniu wydzielania soli żółciowych i ich kumulacji w komórkach wątroby. Ambrisentan będący

antagonistą receptora dla endoteliny o budowie nie-sulfonamidowej wykazuje niewielki wpływ na mechanizm sekrecji soli żółciowych z hepatocytów i nie oddziałuje na transportery błonowe w przeciwieństwie do dawko-zależnego mechanizmu hamowania tych transporterów przez innych antagonistów receptora dla endoteliny takich jak: bozentan oraz sitaksentan.

Wyniki oceny profilu bezpieczeństwa ambrisentanu w oparciu o dostępne dowody naukowe w postaci randomizowanych badań klinicznych, badań bez grupy kontrolnej, jak i post-marketingowych badań obserwacyjnych wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa ambrisentanu w zakresie niskiego ryzyka rozwoju hepatotoksyczności.

Relatywnie niewielki wpływ analizowanego preparatu na prawidłowe funkcjonowanie wątroby odzwierciedla decyzja *Food and Drug Administration* znosząca obowiązek przeprowadzania testów monitorujących aktywność aminotransferaz wątrobowych w trakcie leczenia ambrisentanem.

Niemniej jednak podkreślenia wymaga przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii ambrisentanem w przypadku stwierdzenia wyjściowych wartości aminotransferaz wątrobowych $>3x$ górnej granicy normy lub jakichkolwiek ciężkich zaburzeń czynności wątroby.

Należy również zaznaczyć, że analizowany preparat jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży lub mogących zajść w ciążę i niestosujących skutecznych metod antykoncepcji, ze względu na ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u dziecka.

Wyniki badań farmakokinetycznych sugerują brak działania indukującego ambrisentanu na aktywność izoenzymów cytochromu P-450, Wiąże się z to z brakiem wpływu analizowanego preparatu na farmakokinetykę leków metabolizowanych przez ten cytochrom oraz niskim ryzykiem wystąpienia interakcji lekowych w czasie politerapii tętniczego nadciśnienia płucnego.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

14. Opracowania wtórne (badania wtórne)

14.1. Wstęp

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 14 opracowań wtórnych (badań wtórnych) [68]-[81], które dotyczą oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Odnaleziono:

- 3 przeglądy systematyczne [76], [79], [80],
- 2 meta-analizy [70], [71],
- 3 raporty HTA [77], [78], [81],
- 6 opracowań przeglądowych dotyczących ambrisentanu, w tym raport oceniający EPAR [68], [69], [72], [73], [74], [75].

Zestawienie opracowań (badań) wtórnych (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie niniejszego opracowania (rozdział 20.8.).

14.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)

Do niniejszego opracowania włączono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w odnalezionych opracowaniach wtórnych [68]-[81], które dotyczyły zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, dlatego też przedstawione w rozdziale 19.8. wyniki i wnioski z opracowań wtórnych nie wnoszą nowych, dodatkowych informacji dotyczących skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa analizowanego preparatu.

W opracowaniach (badaniach) wtórnych [68], [69], [72], [73], [74], [75] przedstawiono charakterystykę ambrisentanu pod względem właściwości chemicznych, jak i właściwości farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych. Oceny efektów klinicznych analizowanego preparatu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego dokonano w oparciu o wszystkie dostępne badania, które zostały opisane w niniejszej analizie klinicznej tj. badania randomizowane, jak i badania o niższej wiarygodności.

Autorzy ww. publikacji na podstawie zgromadzonych dowodów naukowych, odnosząc się najczęściej do wyników randomizowanych badań klinicznych o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2, podkreślają, że leczenie ambrisentanem wiąże się z klinicznie, jak i statystycznie istotną poprawą wydolności

wysiłkowej pacjentów, zmniejszeniem nasilenia duszności, wydłużeniem czasu do wystąpienia pogorszenia przebiegu choroby, a także poprawą stanu ogólnego oraz jakości życia pacjentów. Dodatkowo, na podstawie cytowanych wyników badań długoterminowych (m.in. badania o akronimie ARIES-E) zwrócono uwagę na akceptowalny profil bezpieczeństwa ambrisentanu.

Wyniki przeglądu systematycznego [70] wykazały, że zastosowanie antagonistów receptora dla endoteliny, w tym ambrisentanu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego wiąże się z uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych m.in. w postaci poprawy wydolności wysiłkowej pacjentów oraz poprawy parametrów hemodynamicznych, jednak brak jest wiarygodnych dowodów naukowych wskazujących na wpływ preparatów z tej grupy leków na klinicznie istotną redukcję śmiertelności związanej z rozwojem choroby.

W przeglądzie systematycznym [80] wykazano, że odpowiedź na leczenie za pomocą antagonistów receptorów dla endoteliny jest większa w przypadku kobiet niż mężczyzn z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, ponadto pacjenci rasy kaukaskiej mogą uzyskać większe korzyści kliniczne z zastosowanej terapii niż pacjenci rasy czarnej. Autorzy niniejszego badania wtórnego sugerują, że obserwowana zmienność stopnia odpowiedzi na leczenie może odzwierciedlać patofizjologiczne różnice w zakresie płci lub rasy lub różne fenotypy choroby.

W meta-analizie [71] potwierdzono statystycznie istotny wpływ antagonistów receptora dla endoteliny, takich jak: bozentan, ambrisentan oraz sitaksentan na zmniejszenie objawów niewydolności oddechowo-kръżeniowej definiowanych za pomocą określonych klas czynnościowych NYHA według klasyfikacji WHO oraz redukcję ryzyka wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby w porównaniu do grup kontrolnych otrzymujących placebo. Dostępne dane wskazują również, że leki te zmniejszają stopień nasilenia duszności ocenianej w skali Borga oraz poprawiają parametry hemodynamiczne w zakresie funkcjonowania układu oddechowego oraz sercowo-naczyniowego. W opracowaniu podkreślono również dobrą tolerancję antagonistów receptora dla endoteliny w populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Autorzy niniejszej analizy klinicznej, podobnie jak autorzy opracowań wtórnych (badań wtórnych) [68]-[81] nie odnaleźli badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano efekty kliniczne ambrisentanu z aktywnymi komparatorami zarówno w terapii I, jak i [REDACTED] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

W analizowanych opracowaniach wtórnych (badaniach wtórnych) zwracano uwagę na konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych umożliwiających pełną i wiarygodną ocenę

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi standardowo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

W referencyjnych opracowaniach wtórnych (badaniach wtórnych) nie odnaleziono także żadnych dodatkowych informacji dotyczących zastosowania ambrisentanu w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, za wyjątkiem badania [1]-[2], które zostało uwzględnione w niniejszej analizie.

Wnioski z przeanalizowanych opracowań (badań) wtórnych, opartych na wynikach dostępnych badań klinicznych dotyczących stosowania ambrisentanu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego, a przede wszystkim na wynikach rejestracyjnych badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 wskazują na wysoką skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu w terapii pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o umiarkowanie nasilonym przebiegu tj. sklasyfikowanych do II lub III klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

15. Dyskusja

Tętnicze nadciśnienie płucne jest stanem klinicznym, który charakteryzuje się postępującym wzrostem oporu naczyń płucnych prowadzącym do przeciężenia i niewydolności prawej komory serca oraz w konsekwencji – przedwczesnej śmierci [120].

Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą występującą rzadko, charakteryzuje się jednak ciężkim przebiegiem, a średnie przeżycie przy braku leczenia wynosi w tej grupie chorych zaledwie 2,8 roku [120]. Średni wiek chorych nie przekracza 35 lat, a czas przeżycia bez odpowiedniego leczenia zaledwie - 3 lata [125].

Wprowadzenie w ostatnich latach terapii „celowanej” spowodowało 43% redukcję śmiertelności i 61% zmniejszenie liczby hospitalizacji, niemniej jednak w dalszym ciągu tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą obarczoną wysoką śmiertelnością i jest nieuleczalne. Poza przedłużeniem życia, swoiste leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego doprowadziło do spowolnienia postępu choroby oraz poprawy wydolności i jakości życia chorych [124].

Dzięki nowoczesnej farmakoterapii można zwolnić lub zatrzymać postęp patologicznych zmian w krążeniu płucnym. Chociaż poprawę przeżycia udokumentowano bezpośrednio jedynie w odniesieniu do prostacykliny podawanej dożylnie [120], to pozostałe leki mają podobnie korzystny wpływ na poprawę wydolności wysiłkowej i poprawiają rokowanie. Do leków nowej generacji działających na przyczynę choroby tzw. terapii celowanych poprawiających funkcjonowanie śródbłonna tętnicy płucnej należy m.in. ambrisentan (produkt leczniczy Volibris®).

Ambrisentan jest niesulfamidowym przedstawicielem grupy leków będących inhibitorami receptora dla endoteliny-1, który wykazuje wybiórczość w stosunku do receptorów typu ET-A, odgrywającej istotną rolę w patomechanizmie nadciśnienia płucnego [124], [126]. Ambrisentan jest wskazany w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, sklasyfikowanych do II i III klasy czynnościowej według WHO, w celu poprawienia wydolności wysiłkowej [50].

Podstawą do rejestracji preparatu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego były wyniki dwóch dużych, randomizowanych badań klinicznych o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 (ang. *Ambrisentan in Patients with Moderate to Severe Pulmonary Arterial Hypertension*) [3]-[7], w których ambrisentan podawany był w trzech różnych dawkach (2,5 lub 5 lub 10 mg/dobę) w ramach terapii ██████u. W powyższych, dwóch, równoległych, badaniach klinicznych III fazy, w których analizowany preparat porównywano z grupą kontrolną otrzymującą placebo potwierdzono skuteczność kliniczną

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

ambrisentanu w leczeniu █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych zakwalifikowanych do II lub III klasy czynnościowej według WHO oraz jego akceptowany profil bezpieczeństwa.

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego w ramach █████ leczenia u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w odniesieniu do wybranych, refundowanych technologii opcjonalnych (bozentan, iloprost, treprostynil, duoterapia – sildenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem), aktualnie stosowanych i finansowanych ze środków publicznych w terapii █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w ramach programu zdrowotnego.

W ramach niniejszej analizy niemożliwe było przeprowadzenie porównania bezpośredniego, jak i pośredniego ambrisentanu względem refundowanych technologii opcjonalnych (bozentan, iloprost, treprostynil, duoterapia – sildenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, ponieważ nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych, jak i badań o niższym poziomie wiarygodności, które umożliwiłyby przeprowadzenie takich porównań. Jedyne zidentyfikowane badanie kliniczne dotyczące zastosowania ambrisentanu w analizowanym wskazaniu było badaniem bez grupy kontrolnej [1]-[2].

Dostępne dane dotyczące efektów klinicznych stosowania ambrisentanu w terapii █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym są bardzo ograniczone i aktualnie opierają się tylko na wynikach 1 badania klinicznego przeprowadzonego bez grupy kontrolnej w mało licznej grupie pacjentów. Niemniej jednak wyniki badania [1]-[2] wskazują na skuteczność kliniczną ambrisentanu mierzoną poprawą wydolności wysiłkowej pacjentów oraz zmniejszeniem nasilenia duszności względem stanu początkowego, a także potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa ambrisentanu w zakresie niskiego ryzyka rozwoju hepatotoksyczności.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania bozentanu (badanie bez grupy kontrolnej [140]-[141], opis przypadków [142]) i iloprostu (opis przypadku [139]) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Wyniki powyższych badań, wskazują na skuteczność ww. preparatów w terapii █████ u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, niemniej jednak ograniczona ilość danych, jak i niski poziom wiarygodności zidentyfikowanych doniesień naukowych uniemożliwiają sformułowanie definitywnych wniosków w zakresie zastosowania ocenianych preparatów w terapii █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Ponadto, nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne (skuteczność kliniczną

oraz profil bezpieczeństwa) komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych tj. treprostynilu oraz duoterapii (syldenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Z powodu niewielkiej liczby doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych leczenia ambrisentanem w terapii █████ nadciśnienia płucnego zdecydowano, iż niniejsza analiza zostanie uzupełniona o wyniki dla efektywności klinicznej ambrisentanu w porównaniu z ww. refundowanymi technologiami opcjonalnymi w leczeniu █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego. Nie możliwe okazało się przeprowadzenie porównania bezpośredniego ambrisentanu w wybranych komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) w leczeniu █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego ze względu na brak identyfikacji badań klinicznych (randomizowanych i nierandomizowanych) umożliwiających przeprowadzenie takiego porównania. Ostatecznie w niniejszej analizie przeprowadzono porównanie pośrednie efektów klinicznych ambrisentanu stosowanego w dawkach zarejestrowanych (5 mg oraz 10 mg/dobę) względem bozentanu, iloprostu oraz treprostynilu za pomocą wspólnego komparatora – placebo w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego. Porównania takiego nie wykonano w przypadku oceny efektów klinicznych ambrisentanu względem syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem ze względu na brak badań dotyczących stosowania duoterapii w porównaniu z placebo. Wyboru badań do porównania pośredniego dokonano w oparciu o analizę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej odnalezionych badań, porównując kryteria włączenia chorych do badania, wielkość próby, identyczność zastosowanych interwencji, długość czasu trwania leczenia oraz rodzaj parametrów klinicznych ocenianych w badaniach.

Wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg oraz 10 mg/dobę [3]-[7], a bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę w zakresie: poprawy wydolności wysiłkowej pacjentów, stopnia redukcji nasilenia duszności, ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn [8] oraz ryzyka pogorszenia klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego w skali NYHA [9]-[10]. Niemniej jednak, porównanie zmian dystansu pokonywanego w teście 6-MWD pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg, jak i dawce 10 mg/dobę z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10] wskazało na istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść terapii bozentanem. W przypadku pośredniego porównania obu dawek ambrisentanu [3]-[7] z podawanym wziewnie iloprostem [16]-[17] wykazano porównywalną skuteczność kliniczną analizowanych preparatów w odniesieniu do ryzyka pogorszenia klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego oraz ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Z kolei wyniki pośredniego porównania ambrisentanu, zarówno w dawce 5 mg, jak i 10 mg/dobę [3]-[7] z treprostynilem [18] wykazały natomiast, że terapia ambrisentanem wiąże się z istotną statystycznie większą poprawą wydolności wysiłkowej pacjentów niż w przypadku stosowania treprostynilu w

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

postaci ciągłej infuzji podskórnej. Pomiędzy terapią ambrisentanem, a treprostynilem nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w trakcie 12 tygodni leczenia. Podsumowując, wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonych porównań pośrednich wskazują na zbliżoną skuteczność kliniczną preparatu ambrisentan (w dawce 5 i 10 mg/dobę) w porównaniu do leczenia za pomocą bozentanu, treprostynilu oraz podawanego wziewnie preparatu iloprost. Zasadniczym ograniczeniem analizy bezpieczeństwa ambrisentanu w odniesieniu do bozentanu, iloprostu oraz treprostynilu była niewielka liczba wspólnych punktów końcowych umożliwiających przeprowadzenie pośredniego porównania profilu bezpieczeństwa. Wynikało to głównie z odmiennych działań niepożądanych raportowanych w badaniach klinicznych, a związanych z różnymi farmakologicznymi mechanizmami działania zastosowanych preparatów. Do analizowanych we wszystkich badaniach parametrów należały bóle głowy oraz obrzęki obwodowe, które obserwowano zarówno w przypadku stosowania ambrisentanu, jak i iloprostu, bozentanu oraz treprostynilu, a które wiązały się z wazodylatacyjnym profilem preparatów stosowanych w nadciśnieniu płucnym. Ponadto, przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych jest ograniczona, przede wszystkim ze względu na brak komplementarnych punktów końcowych. Dodatkowo, czas obserwacji wynoszący od 12-16 tygodni, wydaje się być niewystarczający do oceny pełnego profilu bezpieczeństwa, dlatego otrzymane wyniki są niedoszacowane i trudno ocenić rzeczywistą tolerancję pacjentów na analizowane leki. Należy podkreślić, że wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich cechują się niską wiarygodnością, ze względu na sam charakter porównań, a także z powodu pewnych zidentyfikowanych różnic pomiędzy badaniami, które dotyczyły głównie charakterystyki wyjściowej uwzględnionych populacji pacjentów (patrz Aneks; szczegółowe zestawienie badań potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego między analizowanymi opcjami terapeutycznymi). Stąd też, wnioskowanie odnośnie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu względem bozentanu, iloprostu oraz treprostynilu w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego jest ograniczone i obciążone dużym ryzykiem błędu.

Jedynie dostępne badania dotyczące zastosowania ambrisentanu w ramach terapii █████, czyli bezpośrednio odpowiadające zakresowi niniejszej analizy klinicznej przeprowadzone zostało bez grupy kontrolnej i obejmowało bardzo małą liczbę pacjentów, co w znacznym stopniu ogranicza wiarygodność raportowanych wyników. Jakość wyników zawartych w badaniu [1]-[2], w którym analizowano profil bezpieczeństwa oraz skuteczność kliniczną ambrisentanu względem wartości początkowych w leczeniu █████ tętniczego nadciśnienia płucnego oceniono jako niski. Z kolei, badania III fazy tj. o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dotyczące zastosowania ambrisentanu w leczeniu

█ u charakteryzowały się wysokim poziomem dowodów naukowych i jakości wyników w skali GRADE, a w skali *Jadad* uzyskały 4 punkty.

Ponadto, referencyjne badania RCT włączone do niniejszej analizy i porównujące bezpośrednio efekty kliniczne ambrisentanu lub refundowanych technologii opcjonalnych z placebo w terapii █ u tętniczego nadciśnienia płucnego zaprojektowane zostały jako badania *superiority*, co predysponuje do wykazania, że analizowana technologia wnioskowana lub refundowane technologie opcjonalne są bardziej skuteczne niż podawanie placebo w leczeniu █ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Jakość wyników porównań pośrednich efektów klinicznych ambrisentanu względem bozentanu, iloprostu oraz treprostynilu w leczeniu █ u tętniczego nadciśnienia płucnego jako niską. Niemniej jednak, poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony najwyżej ponieważ dane wyjściowe uwzględnione w przeprowadzonych porównaniu pośrednim pochodziły z wielośrodkowych, podwójnie zamaskowanych, randomizowanych badań klinicznych (klasa A). Badania kliniczne wykorzystane w ramach przeprowadzonych porównań pośrednich, dotyczące analizy zastosowania wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) z placebo w leczeniu █ u tętniczego nadciśnienia płucnego charakteryzowały się wysokim poziomem dowodów naukowych i jakości wyników w skali GRADE, a w skali *Jadad* uzyskały 3 [8], [16]-[17] lub 4 punkty [9]-[10], [18].

W ramach rozważanej populacji chorych z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, na podstawie potencjalnych różnic skuteczności, kosztów i preferencji między ocenianą interwencją a komparatorami, można by wyodrębnić subpopulację pacjentów o różnym stopniu nasilenia objawów nadciśnienia płucnego klasyfikowanych na podstawie klas czynnościowych NYHA według klasyfikacji WHO, oraz subpopulację pacjentów o różnej etiologii choroby, które należałoby analizować oddzielnie. Ze względu na brak szczegółowych danych w referencyjnych badaniach klinicznych odnośnie skuteczności klinicznej analizowanych preparatów w poszczególnych grupach chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, analiza takich subpopulacji okazała się niemożliwa do przeprowadzenia. Subanalizę efektów klinicznych stosowania ambrisentanu w zależności do rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej przedstawiono jedynie w doniesieniu konferencyjnym dotyczącym długoterminowego badania bez grupy kontrolnej o akronimie ARIES-E, jak również w badaniu dotyczącym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów z █ (por. rodz. 12.).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Należy podkreślić, iż populacja pacjentów zdefiniowana w celu analizy klinicznej obejmowała chorych z rozpoznaniem pierwotnego tętniczego nadciśnienia płucnego w II lub III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. We wszystkich badaniach włączonych do niniejszego opracowania (w tym również w badaniach uwzględnionych w ramach porównania pośredniego) populacja pacjentów obejmowała zarówno chorych z pierwotnym tj. idiopatycznym, tętniczym nadciśnieniem płucnym, jak i tych, u których choroba miała inne podłoże (w większości związana była z chorobami tkanki łącznej). W analizowanych badaniach tj. badaniu dotyczącym leczenia █████ [1]-[2], jak i randomizowanych badaniach dotyczących zastosowania ambrisentanu w I rzucie leczenia [3]-[7] nie podano oddzielnych wyników dla powyższych subpopulacji chorych, co uniemożliwiło ocenę danych jedynie dla pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, stanowiących największy odsetek pacjentów włączonych do ww. badań. Wydaje się jednak, że fakt ten nie stanowi dużego ograniczenia wykonanej analizy, ponieważ przeznaczeniem stosowania preparatu ambrisentanu (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego) jest leczenie pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, a skuteczność tego leku wykazano zarówno w idiopatycznym, jak również tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej [50].

Ponadto, **cel analizy ogranicza analizowaną populację docelową jedynie do chorych w III klasie NYHA według klasyfikacji WHO (zgodnie kryteriami włączenia w ramach programu zdrowotnego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)”** [138]). Klasa ta odzwierciedla stopień nasilenia choroby: III oznacza znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Co istotne, prawie wszyscy pacjenci włączeni do randomizowanych badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7] oraz badań o niższej wiarygodności [1]-[2], [20]-[41] charakteryzowali się nasileniem objawów niewydolności oddechowo-kръżeniowej w przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego odpowiadającym II oraz III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Volibris® [50]. W przypadku badań klinicznych dotyczących wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) uwzględnionych w ramach przeprowadzonych porównań pośrednich tj.: badanie o akronimie BREATHE-1 [8], AIR [16]-[17], a także badania Simonneau et al. [18] analizowane populacje obejmowały także pewien odsetek pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w IV klasie czynnościowej, niemniej jednak zdecydowana większość pacjentów sklasyfikowana została do III klasy NYHA według klasyfikacji WHO. W badaniu Channick et al. [9]-[10] wszyscy włączeni do niego pacjenci cechowali się nasileniem objawów choroby sklasyfikowanym do III klasy czynnościowej NYHA.

Zatem, reprezentatywność populacji poddanej ocenie w referencyjnych badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania w stosunku do populacji docelowej należy określić jako

wysoką. Analizę kliniczną oparto przede wszystkim na badaniu przeprowadzonym bez grupy kontrolnej, a także dwóch interwencyjnych badaniach przeprowadzonych z randomizacją, w których mierzono efektywność eksperymentalną w relatywnie krótkim czasie, niemniej jednak w odniesieniu do efektów klinicznych ambrisentanu pod uwagę wzięto również długoterminowe, otwarte badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej, którego metodyka i przebieg bardziej odzwierciedlają praktykę kliniczną (w trakcie badania możliwa była m.in. modyfikacja dawkowania analizowanego preparatu). Do badań RCT, a także 4 otwartych badań przeprowadzonych bez grupy kontrolnej włączono pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, ale także tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej, stosowaniem leków anorektycznych lub zakażeniem wirusem HIV [1]-[2], [3]-[7], [20]-[27], [28]-[30], [31]-[34].

Dodatkowo, do badania [1]-[2] dotyczącego zastosowania ambrisentanu w terapii ██████ uwzględniono pacjentów z dziedzicznym, tętniczym nadciśnieniem płucnym, a także tętniczym nadciśnieniem płucnym występującym w przebiegu wrodzonych wad serca. Ponadto, w otwartym badaniu [35]-[36] oceniano efekty kliniczne ambrisentanu w heterogenicznej populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii tj. należącym do różnych grup w klasyfikacji klinicznej nadciśnienia płucnego. Uwzględniono również wyniki dotyczące oceny efektywności klinicznej stosowania ambrisentanu w leczeniu pacjentów z ██████ [41]. Dodatkowo, w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego uwzględniono badania kliniczne, do których włączono pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym także z przewlekłą chorobą zakrzepowo-zatorową [16]-[17], jak i wrodzonymi wadami serca [18].

Reprezentatywność interwencji wnioskowanej oceniono jako dobrą. W badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej ambrisentan stosowany był w szerokim zakresie dawek, począwszy do dawki 1 mg do 10 mg/dobę w przypadku badania II fazy [28]-[30]. W nierandomizowanym badaniu klinicznym McGoan et al. [1]-[2], jak i randomizowanych badaniach o akronimach ARIES [3]-[7] stosowano dawki: 2,5 lub 5 lub 10 mg ambrisentanu na dobę. W trakcie 12-tygodniowego badania [1]-[2] dawkę ambrisentanu wynoszącą 5 mg/dobę podawano łącznie przez 8 tygodni z możliwością kontynuacji leczenia przez kolejnych 12 tygodni. Analizując obydwa badania o akronimie ARIES łącznie największy odsetek pacjentów otrzymywał dawkę 5 mg/dobę (dawka rejestracyjna i wskazana do stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Volibris® [50]). Dawkę 5 mg/dobę podawano również w otwartych badaniach [31]-[34] oraz [35]-[36].

Należy podkreślić, że w pierwotnym badaniu klinicznym II fazy [28]-[30] stwierdzono brak zależności pomiędzy wielkością dawki, a wykazywanym efektem klinicznym w zakresie skuteczności oraz częstości występowania i stopnia nasilenia działań niepożądanych. Brak zależności typu dawka-efekt

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

stwierdzono ponadto w badaniach o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 w odniesieniu do ryzyka wystąpienia określonych działań niepożądanych, za wyjątkiem ryzyka wystąpienia niedrożności nosa [3]-[7].

Reprezentatywność interwencji alternatywnych (refundowanych technologii opcjonalnych) w badaniach klinicznych włączonych do przeprowadzonych porównań pośrednich z ambrisentanem określono jako dobrą. W badaniu o akronimie BREATHE-1 [8] oraz badaniu Channick et al. [9]-[10] analizowano efekty kliniczne bozentanu stosowanego w początkowej dawce wynoszącej 62,5 mg/2x dobę, którą następnie zwiększono do 125 mg/2x dobę [8], [9]-[10] lub 250 mg/2x dobę [8], co jest zgodne ze wskazaniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego Tracleer® [111]. W przypadku badania o akronimie AIR [16]-[17], stosowany w grupie badanej iloprost podawano drogą wziewną w dawkach podzielonych (średnio: 7,5 inhalacji/dobę). Zastosowanie iloprostu w dawce 30 µg/dobę w analizowanej populacji pacjentów z ciężkim nadciśnieniem płucnym odpowiada wskazaniom rejestracyjnym dla preparatu Ventavis® [112] niemniej jednak dobowa liczba inhalacji zalecanych dawek jednorazowych powinna być ustalana indywidualnie w zależności od natężenia objawów i tolerancji pacjentów. Początkowa dawka treprostynilu podawanego w postaci ciągłej infuzji podskórnej w badaniu Simmoneau et al. [18] wynosiła 1,25 ng/kg masy ciała/minutę i w czasie 12 tygodni terapii była zwiększana do maksymalnej dawki wynoszącej 22,5 ng/kg masy ciała/minutę w zależności od nasilenia objawów choroby. Zalecenia w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remodulin® nie definiują maksymalnej dawki tereprostynilu, niemniej jednak dawka początkowa preparatu i stopień jej zwiększania w badaniu [18] jest zgodna ze wskazaniami zawartymi w ChPL [113].

W badaniach oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, i których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m.in.: wydłużenie dystansu pokonywanego przez pacjentów w czasie 6-minutowego marszu (test 6-MWD). Wynik testu 6-MWD jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym dotyczącym śmiertelności w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym i jako taki stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy poddany ocenie w większości badań przeprowadzanych w populacji chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym [70], [76].

W obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (jednoznacznie uznanymi przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne) z zakresu diagnostyki i leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego ambrisentan uzyskał najwyższą tj. I klasę rekomendacji (przy poziomie wiarygodności dowodów naukowych – A) do stosowania w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych w II i III klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO [120]. **W wytycznych Europejskiego**

Towarzystwa Kardiologicznego podkreślono także, że ze względu na brak bezpośrednich porównań różnych preparatów wskazanych do stosowania u pacjentów z nadciśnieniem płucnym, nie można zaproponować określonej terapii I lub [REDACTED] opartej na dowodach naukowych. W takim przypadku wybór leku zależy od wielu czynników, np. od zarejestrowania leku, drogi podania, profilu działań niepożądanych, preferencji chorego i doświadczenia lekarza prowadzącego leczenie [120].

W badaniu bez grupy kontrolnej, dotyczącym zastosowania ambrisentanu w terapii [REDACTED] wykazano, że jego podanie jest skuteczne w poprawie wydolności wysiłkowej oraz zmniejszeniu duszności u chorych, ponadto leczenie ambrisentanem okazało się nie wpływać na zmiany poziomu aminotransferaz. U żadnego z 36 analizowanych pacjentów nie stwierdzono nawrotu zaburzeń funkcjonowania wątroby mogących stanowić przyczynę zaprzestania dalszego leczenia, a tylko w jednym przypadku wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych wiązał się z koniecznością redukcji dawki analizowanego preparatu. Nie obserwowano innych przypadków wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych $>3x$ górnej granicy normy w okresie co najmniej 12-miesięcznej ekspozycji na lek. Podsumowując, terapia ambrisentanem wydaje się stanowić alternatywę dla chorych, u których wcześniejsze leczenie powoduje wystąpienie hepatotoksycznością [1]-[2].

Jak wykazały wyniki badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 stosowanie ambrisentanu wiąże się z istotną poprawą wydolności wysiłkowej, poprawą klasy czynnościowej odzwierciedlającej stopień niewydolności oddechowo-krążeniowej, a także zmniejszeniem objawów choroby takich jak m.in. duszność, co przekłada się na znaczną poprawę jakości życia chorych. Stosowanie ambrisentanu wpłynęło ponadto na wydłużenie czasu do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby [3]-[7].

Ponadto, wyniki długoterminowej obserwacji pacjentów otrzymujących ambrisentan w ramach badania o akronimie ARIES-E stanowiącego kontynuację badań klinicznych III fazy wskazują, że poprawa wydolności wysiłkowej jest długotrwała [20]-[27].

Skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa ambrisentanu w dawce 5 lub 10 mg/dobę potwierdzono również w przypadku zastosowania analizowanego preparatu w terapii zespołu Eisenmengera, zarówno w krótkim (≤ 3 miesięcy), jak i długim okresie obserwacji (2,5 roku) [41]. Z kolei wyniki badań, w których ambrisentan dodany został do terapii syldenafilem wskazują, że taki schemat leczenia jest również skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [37]-[39], [40].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Działania niepożądane występujące podczas leczenia preparatami z grupy antagonistów receptorów dla endoteliny obejmują głównie: bóle i zawroty głowy, niedrożność nosa (katar), zapalenie zatok, nudności oraz duszność. Większość z nich jest wynikiem niespecyficznego działania wazodylatacyjnego tych preparatów. Związki te wykazują również zależną od dawki hepatotoksyczność, związaną najprawdopodobniej z upośledzeniem wydalania soli żółciowych i ich akumulacją w hepatocytach. Wyrazem uszkodzenia wątroby jest zwiększenie stężenia aminotransferaz wątrobowych tj. AlAT i/lub AspAT. Stąd też, agencja *Food and Drug Administration* zaleca przeprowadzanie testów wątrobowych przed wdrożeniem leczenia oraz podczas jego trwania [126].

Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego, raporty o działaniach niepożądanych oraz inne doniesienia naukowe uwzględnione w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, jak również wyniki opracowań wtórnych wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa ambrisentanu [50]-[67], [68]-[81].

Ambrisentan, w odniesieniu do innych preparatów z grupy inhibitorów receptorów endotelinowych, takich jak bozentan oraz sitaksentan, charakteryzuje się relatywnie niewielką hepatotoksycznością, co zostało udokumentowane w badaniu klinicznym przeprowadzonym bez grupy kontrolnej [1]-[2]. W niewielkiej grupie chorych, u których leczenie bozentanem lub sitaksentanem odstawiono z powodu nieprawidłowych prób wątrobowych, zastosowany ambrisentan w dawce 5 mg był dobrze tolerowany. Jak wykazano profil bezpieczeństwa preparatu ambrisentan w odniesieniu do hepatotoksyczności wydaje się być zdecydowanie korzystniejszy od bozentanu i sitaksentanu, będących inhibitorami receptora endoteliny zalecanymi do stosowania w leczeniu nadciśnienia płucnego. **Relatywnie niską hepatotoksyczność ambrisentanu odzwierciedla również decyzja FDA z 2011 roku [52], która znosi obowiązek przeprowadzania testów monitorujących aktywność aminotransferaz wątrobowych w trakcie leczenia analizowanym preparatem.**

Większość preparatów będących antagonistami receptora dla endoteliny wpływa również na aktywność cytochromów wątrobowych, uczestniczących w metabolizmie wielu innych leków. **Ambrisentan mający budowę niesulfonamidową, w przeciwieństwie do pozostałych antagonistów receptorów dla endoteliny w niewielkim stopniu wpływa na aktywność cytochromu P-450, w związku z czym metabolizm leków powszechnie stosowanych w uzupełniającym leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, takich jak, m.in. warfaryna nie ulega zaburzeniu w trakcie jednoczesnego stosowania preparatu.** W badaniach klinicznych ambrisentan nie powodował istotnych interakcji lekowych [75], [126].

Wyniki badań klinicznych o akronimach ARIES wskazują, że ambrisentan, zarówno w dawce 5 mg, jak i 10 mg/dobę cechuje się odpowiednim współczynnikiem skuteczności klinicznej do ryzyka wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem. Autorzy publikacji [3] zwracają jednocześnie uwagę, że zwiększenie dawkowania ambrisentanu do 10 mg/dobę może być rozważane w przypadku dobrej tolerancji dobowej dawki wynoszącej 5 mg.

Analizując właściwości preparatu ambrisentan należy również wziąć pod uwagę na fakt, że jest on przyjmowany przez pacjentów raz dziennie, co korzystnie wpływa na komfort leczenia i warunkuje lepsze przestrzeganie przez chorych zaleceń lekarskich (ang. *compliance*), co z kolei przekłada się na zwiększenie skuteczności zastosowanej terapii. Przewagę ambrisentanu odnośnie korzystnego schematu podawania można wykazać również w odniesieniu do innych preparatów stosowanych doustnie; syldenafil powinien być podawany 3 razy na dobę, natomiast bozentan – 2 razy na dobę w analizowanym wskazaniu klinicznym. Możliwość dawkowania ambrisentanu raz dziennie wynika z dużej biodostępności preparatu i długiego biologicznego okresu półtrwania wynoszącego 13,5 godziny [126].

Na poprawę jakości życia pacjentów poddawanych leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego niewątpliwym wpływ ma także doustny sposób podawania preparatu. Ma to szczególne znaczenie w kontekście stosowania innych preparatów np. podawanych wziewnie z nebulizatora w przypadku, których istnieje konieczność wielokrotnej inhalacji w ciągu dnia (iloprost) lub też leków podawanych w postaci ciągłej infuzji podskórnej za pomocą cewnika z użyciem przenośnej pompy infuzyjnej (treprostynil).

Należy również podkreślić, że **produkt leczniczy Volibris® posiada status leku sierociego, znajdującego zastosowanie w leczeniu rzadkich chorób**. Zgodnie z dyrektywą EMA choroba rzadka to taka, która występuje z częstością niższą niż 5 przypadków na 10 000 mieszkańców. Uznanie produktu leczniczego za sierocy wiąże się z wpisaniem go do specjalnego rejestru utworzonego przez Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) utworzony przy EMA. Komitet ten przyznaje status sierociego produktu leczniczego na podstawie analizy częstości występowania choroby, kryterium opłacalności inwestycji oraz kiedy nie została dotychczas zarejestrowana satysfakcjonująca metoda terapii schorzenia lub jeśli wprowadzenie produktu leczniczego przyniesie znaczną korzyść pacjentom w analizowanej populacji. W związku z tym przy decyzji o dopuszczeniu leku sierociego do praktyki klinicznej nie jest wymagane przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych. W przypadku, gdy takie badania jednak istnieją, opierają się zwykle na niewielkiej ilości analizowanych pacjentów, ze względu na niską częstość występowania choroby w populacji. W związku z powyższym należy zauważyć, że wyniki

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

dotyczące efektywności klinicznej ambrisentanu mogą zostać oparte o dane o niższej wiarygodności [127], [128].

Ambrisentan posiadając status leku sierocego rozszerza listę potencjalnych możliwości terapeutycznych w schorzeniu, które charakteryzuje się bardzo poważnym rokowaniem i dotyka często młodych ludzi. Wyniki badań przytoczonych w niniejszym opracowaniu potwierdzają, że ambrisentan jest skuteczną alternatywą leczenia wśród pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

Należy także zaznaczyć, że **w Rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, a także Stanowisku Rady Konsultacyjnej przy AOTM z dnia 30 sierpnia 2010 roku za zasadne uważa się zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego w Polsce** [127], [128].

16. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy

1. Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych jest brak zidentyfikowania randomizowanych lub nierandomizowanych badań klinicznych pozwalających na ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z wybranymi, refundowanymi technologiami opcjonalnymi tj. bozentanem, iloprostem, treprostynilem, a także duoterapią (syldenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem).
2. Oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego w leczeniu ■■■■■ tętniczego nadciśnienia płucnego dokonano w oparciu o wyniki nierandomizowanego badania klinicznego bez grupy kontrolnej i obejmującego mało liczną populację pacjentów [1]-[2].
3. Ze względu na brak doniesień naukowych - randomizowanych prób klinicznych dotyczących zastosowania ambrisentanu w leczeniu ■■■■■ u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, analiza została poszerzona o wyniki badań klinicznych dotyczących ambrisentanu stosowanego w terapii ■■■■■ u. Ostatecznie w niniejszym opracowaniu opisano wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych o wysokim poziomie wiarygodności (badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2), w których oceniano efekty kliniczne ambrisentanu w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu ■■■■■ u u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II lub III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO [3]-[7].
4. Zdecydowano się również na przeprowadzenie pośredniego porównania efektów klinicznych ambrisentanu (stosowanego w dawkach zarejestrowanych tj. 5 mg oraz 10 mg/dobę) z bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem w leczeniu ■■■■■ u u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym poprzez wspólny komparator (placebo) na podstawie wyników odnalezionych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego, które najlepiej spełniały kryteria włączenia tj. [3]-[7] (ambrisentan vs placebo) oraz [8], [9]-[10] (bozentan vs placebo), [16]-[17] (iloprost vs placebo), [18] (treprostynil vs placebo). W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono natomiast żadnych badań oceniających efekty kliniczne duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) w porównaniu z placebo, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego ambrisentanu z ww. schematem leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. W ramach przeprowadzonych porównań pośrednich nie uwzględniono dwóch badań potencjalnie przydatnych: badania klinicznego o akronimie EARLY [11]-[15], ponieważ włączono do niego tylko pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym do II klasy czynnościowej NYHA według

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

klasyfikacji WHO, a okres leczenia/obserwacji wynosił 6 miesięcy; badania klinicznego McLaughlin et al. [19] ze względu na brak dokładnego opisu metod przeprowadzenia badania, charakterystyki pacjentów poddanych terapii, szczególnie w odniesieniu do etiologii nadciśnienia płucnego oraz nasilenia objawów choroby. Ponadto, okres leczenia/obserwacji w niniejszym badaniu klinicznym wynosił 8 tygodni.

Warto jednak podkreślić, że przeprowadzone porównania pośrednie obarczone są dużym ryzykiem błędu, a zatem ich wyniki są mało wiarygodne ze względu na różnice w odniesieniu do analizowanych grup pacjentów, dotyczących w szczególności różnego stopnia nasilenia objawów choroby definiowanych za pomocą klasyfikacji czynnościowej NYHA według WHO (różnice w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów przedstawiono w poszczególnych rozdziałach dotyczących porównania pośredniego oraz w tabelach zbiorczych w Aneksie niniejszego opracowania). Ponadto, ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu w pośrednim porównaniu z bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem była możliwa tylko w przypadku nielicznych punktów końcowych analizowanych w badaniach, ze względu na ich odmienne definiowanie lub zastosowanie różnych metod lub/i skal pomiarowych ocenianych parametrów.

W związku z powyższym wnioskowanie na podstawie przeprowadzonych porównań pośrednich odnośnie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu względem bozentanu, iloprostu oraz treprostynilu jest ograniczone.

6. Ocenę efektywności klinicznej ambrisentanu przedstawiono również w oparciu o badania przeprowadzone bez grupy kontrolnej: dotyczące zastosowania ambrisentanu w I rzucie [20]-[27], [28]-[30], [31]-[34], [35]-[36], dotyczące zastosowania ambrisentanu w terapii skojarzonej z sildenafilem [37]-[39], [40] oraz dotyczące zastosowania ambrisentanu w leczeniu pacjentów z █████ [41].

7. Na obecnym poziomie dowodów naukowych nie ma możliwości wiarygodnej oceny efektów klinicznych ambrisentanu stosowanego zarówno w terapii I, jak i █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi). Uwarunkowane jest to m.in. rzadkim występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego i trudnością przeprowadzenia miarodajnych badań klinicznych w mało licznych populacjach pacjentów, w szczególności badań porównawczych w odniesieniu do preparatów stosowanych w leczeniu tej jednostki chorobowej, mających najczęściej status leków sierocych.

8. W analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie

1. Podstawowym ograniczeniem badania klinicznego McGoon et al., 2009 [1]-[2] był brak grupy kontrolnej, mała liczebność analizowanej populacji wynosząca 36 pacjentów oraz krótki okres leczenia wynoszący 12 tygodni. Należy jednak podkreślić że tak niewielka i ograniczona populacja pacjentów włączonych do badania McGoon et al. [1]-[2] obejmowała względnie szeroki zakres postaci tętniczego nadciśnienia płucnego w obrębie 1. klasy według klasyfikacji klinicznej tj. chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej, związanej z różnego rodzaju chorobami tkanki łącznej, zakażeniem wirusem HIV, stosowaniem leków zmniejszających łaknienie, a także wrodzonymi wadami serca.

2. W publikacji [1] podkreślono, że niniejsze badanie nie zostało zaprojektowane w celu określenia skuteczności klinicznej, a tylko oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

3. Pacjenci biorący udział w badaniu [1]-[2] mogli stosować jednocześnie inny rodzaj terapii tj. sydenafil lub/i pochodne prostacykliny (69,4%), co mogło wpływać na obserwowane wyniki, zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu.

4. Jednym z podstawowych kryteriów włączenia pacjentów do badania [1]-[2] była konieczność zaprzestania wcześniejszego leczenia za pomocą bozentanu i/lub sitaksentanu z powodu wystąpienia hepatotoksyczności (definiowanej jako $\geq 3x$ wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej górnej granicy normy). Stanowiło to ograniczenie jedyne badania, w ramach którego oceniano efekty kliniczne ambrisentanu w terapii ████████ tętniczego nadciśnienia płucnego bez możliwości określenia skuteczności analizowanego preparatu w populacjach pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia ████████ m.in. z powodu braku skuteczności wcześniejszego leczenia, a nie tylko z powodu jego złej tolerancji.

5. Wszyscy pacjenci włączeni do badania [1]-[2] musieli mieć wyrównany poziom aminotransferaz wątrobowych (mieszczący się w granicach normy) przed podaniem pierwszej dawki ambrisentanu. W związku z powyższym uzyskanych wyników nie należy interpretować w kategoriach bezpośredniego przejścia z jednej formy terapii na drugą wśród pacjentów z istniejącymi nieprawidłowościami w funkcjonowaniu wątroby.

6. Analizy pierwszorzędowego punktu końcowego (wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) w badaniu [1]-[2] dokonano po upływie 12 tygodni leczenia, co może stanowić zbyt krótki okres czasu

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

w odniesieniu do rozwoju hepatotoksyczności i oceny jej nasilenia. Niemniej jednak, autorzy badania wskazują na wyniki obserwacji długoterminowej (>2 lat), które były zbliżone do tych uzyskanych w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia.

7. Ograniczeniem randomizowanych badań klinicznych o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7], jak podkreślają autorzy publikacji [3], było wykluczenie pewnych grup pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucny m.in. pacjentów, u których choroba związana była z nadciśnieniem wrotnym lub wrodzonymi wadami serca. Niemniej jednak reprezentatywność populacji ocenianej w badaniach o akronimach ARIES można określić jako dobrą, ze względu na fakt, że w badaniach tych uczestniczyli pacjenci w większości sklasyfikowani do III klasy czynnościowej według WHO, co odpowiada zakresowi niniejszego opracowania.

8. W publikacji [3] dotyczącej randomizowanych badań o akronimie ARIES nie opisano metody zamaskowania, a liczebność poszczególnych grup włączonych do obu badań wynosiła poniżej 100 w jednym ramieniu. Dodatkowo, część wyników dotyczących skuteczności klinicznej ambrisentanu, (zarówno dane o charakterze ciągłym, jak i dychotomicznym) przedstawiono w sposób niejednokrotnie uniemożliwiający przeprowadzenie dokładnej analizy ilościowej z oszacowaniem parametrów względnych i bezwzględnych.

9. Za wyjątkiem referencji [1]-[2] wszystkie badania o niższej wiarygodności (przeprowadzone bez grupy kontrolnej: [28]-[30], [31]-[34], [35]-[36], [37]-[39], [40], [41]) włączone do niniejszej analizy klinicznej dotyczyły zastosowania ambrisentanu w leczeniu █████ u u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

10. W odniesieniu do innych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszym przeglądzie (za wyjątkiem badania o akronimie ARIES-E będącego kontynuacją prób klinicznych o akronimach ARIES-1, ARIES-2) podstawowymi ograniczeniami były:

- brak grup kontrolnych (badania: [28]-[30], [31]-[34], [35]-[36], [37]-[39], [40], [41]),
- mała liczba pacjentów włączonych do badania (analiza retrospektywna badania o akronimie ARIES-3 [27]: N=12; badanie [28]-[30]; N=64, badanie [31]-[34]; N=25, badanie [37]-[39]: N=33, badanie retrospektywne [41]; N=17),
- relatywnie krótki okres leczenia/obserwacji (badania: [28]-[30], [31]-[33]; 12 tygodni),
- brak pełnego tekstu publikacji badania o akronimie ATHENA-1 [37]-[39].

11. W przypadku badań klinicznych uwzględnionych w ramach przeprowadzonych porównań pośrednich efektów klinicznych ambrisentanu z bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem poprzez wspólny komparator (placebo) podstawowymi ograniczeniami referencyjnych badań w ocenie autorów analizy były:

- brak uwzględniania w badaniu klinicznym o akronimie BREATHE-1 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym występującym w przebiegu innych schorzeń, takich jak m.in: nadciśnienie wrotne lub w przypadku zakażenia wirusem HIV [8],
- mała liczba pacjentów włączonych do badania Channick et al. (bozentan, N=22, placebo, N=11), a także dysproporcja w zakresie niskiego odsetka mężczyzn włączonych do ww. badania klinicznego (wszystkich przydzielono do grupy badanej stosującej bozentan), a także wysokiego odsetka pacjentów z pierwotnym (idiopatycznym) tętniczym nadciśnieniem płucnym względem pacjentów z nadciśnieniem płucnym powstałym w przebiegu skleroderмии [9]-[10].

Należy podkreślić, że w referencyjnych badaniach klinicznych [8], [9]-[10] analizowano populacje pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, najczęściej o etiologii idiopatycznej oraz związanej z chorobami tkanki łącznej, niemniej jednak w badaniu o akronimie AIR [16]-[17] uwzględniono również pacjentów z nadciśnieniem płucnym w przebiegu przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej, a do badania Simonneau et al. [18] włączono także pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym powstałym w wyniku wrodzonych wad w obrębie przegród serca.

Za wyjątkiem badania Channick et al. [9]-[10] liczebność populacji poddanych terapii bozentanem w badaniu o akronimie BREATHE-1 [8] oraz iloprostem w badaniu o akronimie AIR [16]-[17] była relatywnie wysoka i wynosiła powyżej 100. Najliczniejszą populację pacjentów analizowano w badaniu Simonneau et al. [18], w którym liczba pacjentów otrzymujących treprostynil w postaci ciągłej infuzji podskórnej wynosiła 233. Należy podkreślić, że okresy leczenia/obserwacji, dla jakich raportowano wyniki poszczególnych badań były względnie krótkie i wynosiły odpowiednio: 12 tygodni w przypadku badania Channick et al. [9]-[10], badania o akronimie AIR [16]-[17] oraz badania Simonneau et al. [18], a także 16/28 tygodni w badaniu o akronimie BREATHE-1 [8]. Należy jednak podkreślić, że taki sam lub zbliżony okres leczenia i obserwacji zastosowano w badaniach o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7], co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego. Długim okresem leczenia i obserwacji wynoszącym 6 miesięcy charakteryzowało się badanie o akronimie EARLY [11]-[15] oceniające efekty kliniczne stosowania bozentanu względem placebo, lecz przede wszystkim z tego względu nie zostało ono uwzględnione w przypadku porównania pośredniego.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Autorzy przeglądu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy efektywności klinicznej ambrisentanu w ocenianym wskazaniu.

17. Wnioski końcowe

1. Ambrisentan – selektywny antagonist receptorów dla endoteliny typu ET-A, w badaniach RCT z grupą kontrolną otrzymującą placebo (o akronimach ARIES) [3]-[7] oraz badaniach bez grupy kontrolnej [1]-[2], [28]-[30], [31]-[34] wykazywał korzystny profil bezpieczeństwa oraz wysoką skuteczność kliniczną (w porównaniu z placebo lub stanem początkowym) w zakresie poprawy wydolności wysiłkowej ocenianej w teście 6-MWD oraz poprawy klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO będącej odzwierciedleniem nasilenia niewydolności krążeniowo-oddechowej u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

2. Na podstawie wyników nierandomizowanego badania McGoon et al. [1]-[2] można wnioskować, że zastosowanie ambrisentanu w terapii █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym charakteryzuje się niskim ryzykiem wystąpienia hepatotoksyczności, jak i wykazuje skuteczność kliniczną odzwierciedloną istotną statystycznie poprawą wydolności wysiłkowej, poprawą jakości życia pacjentów, jak i redukcją nasilenia objawów towarzyszących chorobie (duszności) w odniesieniu do wartości początkowych.

3. Wyniki otwartego badania klinicznego [20]-[27], będącego kontynuacją badań RCT o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 wskazują, że korzyści kliniczne związane z terapią ambrisentanem (poprawa wydolności wysiłkowej, zmniejszenie ryzyka klinicznego pogorszenia przebiegu choroby oraz ryzyka zgonu) pozostają stale w okresie, co najmniej 2 lat aktywnego leczenia.

4. Istotne korzyści kliniczne wynikające z zastosowania ambrisentanu w analizowanym wskazaniu przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych. Wykazany w badaniach klinicznych dobry profil bezpieczeństwa ambrisentanu, szczególnie w zakresie hepatotoksyczności sugeruje, że może być on lepiej tolerowany niż inne preparaty z grupy antagonistów receptorów dla endoteliny, które wykazują budowę sulfonamidową i wpływają na prawidłowe funkcjonowanie wątroby.

5. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych, zarówno o wysokim, jak i niższym poziomie wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne ambrisentanu w bezpośrednim porównaniu z bozentanem, iloprostem, treprostynilem, a także duoterapią zarówno w leczeniu II, jak i █████ u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według WHO. Nie udało się również zidentyfikować randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne analizowanej substancji względem wspólnego

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

komparatora, umożliwiającym wykonanie porównania pośredniego w analizowanym wskazaniu czyli II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.

Zidentyfikowano jedynie badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania bozentanu [140]-[141], [142] i iloprostu [139] w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Wyniki powyższych badań, wskazują na skuteczność ww. preparatów w terapii █████ u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, niemniej jednak ograniczona ilość danych, jak i niski poziom wiarygodności zidentyfikowanych doniesień naukowych uniemożliwiają sformułowanie definitywnych wniosków w zakresie zastosowania ocenianych preparatów w terapii █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Nie odnaleziono natomiast żadnych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne (skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa) komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych tj. treprostynilu oraz duoterapii (syldenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

6. Pomimo zidentyfikowania pewnych różnic w zakresie charakterystyki wyjściowej analizowanych populacji pacjentów zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego ambrisentanu z bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie wyników odnalezionych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego (ambrisentan vs placebo: [3]-[7]; bozentan vs placebo: [8], [9]-[10]; iloprost vs placebo: [16]-[17]; treprostynil vs placebo: [18]).

Wykazano, że ambrisentan stosowany, zarówno w dawce 5 mg, jak i 10 mg/dobę wykazuje porównywalną do bozentanu w dawce 125/250 mg/2x dobę skuteczność kliniczną mierzoną stopniem poprawy wydolności wysiłkowej, zmniejszeniem nasilenia duszności w skali Borga, a także porównywalnym ryzykiem wystąpienia pogorszenia klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego w skali NYHA oraz ryzykiem zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Między porównywanymi pośrednio opcjami terapeutycznymi nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych jak: uderzenia gorąca, duszności oraz bóle głowy [3]-[7] vs [8], [9]-[10].

W przypadku pośredniego porównania ambrisentanu w dawkach 5 mg oraz 10 mg/dobę z iloprostem podawanym drogą wziewną w dawce 30 µg/dobę nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka pogorszenia klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego w skali NYHA oraz ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni. Analiza profilu bezpieczeństwa wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do

ryzyka wystąpienia bólów głowy oraz napadów gorąca. Z kolei, oszacowane ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych wskazało na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg/dobę, a iloprestem, ale także na istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na niekorzyść terapii ambrisentanem w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] vs [16]-[17].

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały natomiast, że stosowanie ambrisentanu, zarówno w dawce 5 mg, jak dawce 10 mg/dobę wiąże się z istotną statystycznie poprawą wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD w porównaniu do treprostynilu podawanego w postaci ciągłej infuzji podskórnej w okresie 12 tygodni leczenia. Oszacowane pośrednio ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn oraz ryzyko wystąpienia bólów głowy wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ambrisentanem, a treprostynilem [3]-[7] vs [18].

Należy podkreślić, że wnioskowanie odnośnie efektów klinicznych ambrisentanu w odniesieniu do wybranych, refundowanych technologii opcjonalnych, takich jak: bozentan, iloprost oraz treprostynil jest ograniczone i obciążone dużym ryzykiem błędu, stąd też raportowane wyniki z porównania pośredniego należy rozpatrywać mając na uwadze różnice dotyczące stopnia nasilenia objawów choroby w porównywanych populacjach pacjentów. Analiza efektów klinicznych stosowania ambrisentanu względem duoterapii jest aktualnie niemożliwa do wykonania ze względu na brak jakichkolwiek dowodów naukowych dotyczących bezpośredniego ich porównania, jak i umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego ww. preparatów stosowanych w terapii II, jak i [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

7. Na podstawie przeanalizowanych w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa doniesień naukowych [50]-[67] można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa ambrisentanu, którego stosowanie w zakresie zarejestrowanych dawek (5 mg lub 10 mg/dobę) wiąże się najczęściej z występowaniem: bólów głowy oraz obrzęków. Podkreślenia wymaga **relatywnie niewielki wpływ analizowanego preparatu na prawidłowe funkcjonowanie wątroby, co odzwierciedla decyzja FDA znosząca obowiązek przeprowadzania testów monitorujących aktywność aminotransferaz wątrobowych w trakcie leczenia ambrisentanem** [52]. Ponadto, preparat nie wpływa na aktywność izoenzymów cytochromu P-450, co wiąże się z brakiem wpływu na farmakokinetykę leków metabolizowanych przez ten cytochrom oraz niskim ryzykiem wystąpienia interakcji lekowych w czasie terapii tętniczego nadciśnienia płucnego [57]-[66].

8. Jak podkreślono w opracowaniach (badaniach) wtórnych [70], [71], niezbędne są dalsze badania, na podstawie których możliwe będzie dokładne określenie skuteczności preparatu oraz szersza ocena jego profilu bezpieczeństwa w okresie obserwacji dłuższym niż 12 miesięcy, a co najważniejsze, konieczne jest zaprojektowanie badań umożliwiających ocenę efektów klinicznych ambrisentanu w

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

bezpośrednim porównaniu z innymi preparatami stosowanymi w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego. Ze względu na specyfikę schorzenia posiadającego status choroby ultraradkiej, relatywnie niską liczebność pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, a tym samym wysoki koszt przeprowadzania badań klinicznych, w tym także badań porównawczych dotyczących strategii leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego aktualnie brak jest możliwości bezpośredniego porównania efektów klinicznych wykazywanych przez różne klasy preparatów zarejestrowanych i wskazanych do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w referencyjnych opracowaniach wtórnych [68]-[81], dotyczące zastosowania ambrisentanu w analizowanym wskazaniu. Wnioski z przeanalizowanych opracowań (badań) wtórnych, opartych na wynikach dostępnych badań klinicznych dotyczących stosowania ambrisentanu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego, a przede wszystkim na wynikach rejestracyjnych badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 wskazują na wysoką skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa analizowanego preparatu w terapii pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o umiarkowanie nasilonym przebiegu tj. sklasyfikowanych do II lub III klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

9. Wyniki i wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznych skłaniają do uznania ambrisentanu za lek o wysokiej skuteczności w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Jednocześnie wykazano, że analizowany preparat charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a w związku z wygodnym sposobem dawkowania tj. możliwością doustnego podania raz na dobę, może wpływać na poprawę stopnia stosowania się pacjentów do wymogów leczenia (ang. *compliance*), a także poprawę jakości życia chorych.

18. Bibliografia

A. Pierwotne badania kliniczne (potencjalnie przydatne do analizy klinicznej)

Badania kliniczne dotyczące zastosowania ambrisentanu w leczeniu █████ u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym; badanie nierandomizowane (badanie bez grupy kontrolnej)

- [1] McGoon MD., Frost AE., Oudiz RJ. et al. Ambrisentan Therapy in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Who Discontinued Bozentan or Sitaxsentan Due to Liver Function Test Abnormalities. *Chest* 2009; 135:122-129.
- [2] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00423592?term=%28Volibris+OR+Letairis+OR+ambrisentan%29+AND+pulmonary+hypertension&rank=16>, czerwiec 2012 (A Phase 2, Open-label, Multicenter Study Evaluating Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension Who Have Previously Discontinued Endothelin Receptor Antagonist Therapy Due to Serum Aminotransferase Abnormalities).

Badania kliniczne dotyczące zastosowania ambrisentanu względem placebo leczeniu █████ u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym; badania o wysokim poziomie wiarygodności (badania o akronimach ARIES-1,2)

- [3] Galie N., Olschewski H., Oudiz R., Torres F. et al.: Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010-3019.
- [4] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00091598?term=%28Volibris+OR+Letairis+OR+ambrisentan%29++AND+pulmonary+hypertension&rank=17>, czerwiec 2012.
- [5] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00423748?term=%28Volibris+OR+ambrisentan%29++AND+pulmonary+hypertension&rank=25>, czerwiec 2012.
- [6] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00423202?term=%28Volibris+OR+ambrisentan%29++AND+pulmonary+hypertension&rank=26>, czerwiec 2012.
- [7] Oudiz RJ., Torres F., Frost AE. et al. Aries a placebo controlled efficacy and safety study of ambrisentan in patients with pulmonary arterial hypertension [Abstract]. *Chest*. 2006. Vol. 130, 4 Suppl, pp. 121s.

Badania kliniczne potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego z ambrisentanem w leczeniu █████ u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Bozentan vs placebo

- [8] Rubin LJ., Badesch DB., Barst RJ. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):896-903.
- [9] Channick RN., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001 Oct 6;358(9288):1119-23.
- [10] Badesch DB., Bodin F., Channick RN., et al. Complete results of the first randomized, placebo-controlled study of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, in pulmonary arterial hypertension. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 2002. Vol. 63, Issue 4, pp 227-246.
- [11] Galie N., Rubin L., Hoeper M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Jun 21;371(9630):2093-100.
- [12] Simonneau G., Galia N., Hoeper M.M. et al. An Interim Analysis Of Long-Term Outcomes In Patients Treated With Bosentan In The Double-Blind Or Open-Label Extension To The Early Trial [Abstract]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011. Vol. 183, Issue Meeting Abstracts, pp. A5886.
- [13] Hoeper M., Galie N., Rubin L. et al. Predictive factors of clinical worsening in functional class II patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the EARLY trial of bosentan [Abstract]. *European Respiratory Society Annual Congress*, Berlin, Germany, October 4-8.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

- [14] Simonneau G., Galie N., Hoeper M.M. et al. Bosentan delays time to clinical worsening (TTCW) and improves haemodynamics in who class II pulmonary arterial hypertension (PAH) patients: EARLY study results [Abstract]. European Respiratory Journal 2007. Vol. 30, Issue Suppl 51, pp. 249s [1591].
- [15] Rubin L.J., Simonneau G., Hoeper M.M. et al. Bosentan improves hemodynamics in patients receiving background sildenafil treatment: results from early, a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension. Chest 2007. Vol. 132, Issue 4, pp. 487. <http://meeting.chestpubs.org/cgi/content/abstract/132/4/487>, czerwiec 2012.

Iloprost vs placebo

- [16] Olschewski H, Simonneau G, Galie N. et al. (Aerosolized Iloprost Randomized Study Group.) Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2002 Aug 1;347(5):322-9.
- [17] Olschewski H, Hoeper MM, Behr J et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. Respir Med. 2010 May;104(5):731-40

Treprostynil vs placebo

- [18] Simonneau G, Barst RJ, Galie N. et al. (Treprostynil Study Group). Continuous subcutaneous infusion of treprostynil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Mar 15;165(6):800-4.
- [19] McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ. et al. (Treprostynil Study Group). Efficacy and safety of treprostynil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 2003 Feb;41(2):293-9.

B. Badania o niższej wiarygodności

Badania dotyczące zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Badania bez grupy kontrolnej

- [20] Oudiz R.J., Galie N., Olschewski H. et al. Long-Term Ambrisentan Therapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:1971–81.
- [21] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00578786?term=%28Volibris+OR+Letairis+OR+ambrisentan%29++AND+pulmonary+hypertension&rank=30>, czerwiec 2012 (A Long Term Study of Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension Subjects Having Completed AMB-320 or AMB-321).
- [22] Oudiz RJ. Long-term ambrisentan therapy provides sustained benefit in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2007. Vol. 132, Issue 4, pp. 474a.
- [23] Ghofrani A, Richards D, Hutchinson T. et al. Ambrisentan therapy for PAH patients with WHO class II symptoms: one year follow-up. European Respiratory Society Annual Congress, Berlin, Germany, October 4-8.2008.
- [24] Oudiz RJ. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: 2-year outcome [Abstract]. Chest. 2008; 134:4 pp. 40001s.
- [25] Oudiz R.J., Allard M., Blair C. et al. Ambrisentan Therapy in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: 3-Year Outcome. Chest. 2011; 140:742A.
- [26] Pulido T. on Behalf of the ARIES Study Group. Long-Term Ambrisentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: Comparison by Etiology. American Thoracic Society International Conference May 15-20, 2009. Poster Number K89.
- [27] Blalock S.E., Matulevicius S., Mitchell L.C. et al. Long-term Outcomes with Ambrisentan Monotherapy in Pulmonary Arterial Hypertension. J Card Fail. 2010; 16(2): 121.
- [28] Galie N., Badesch D., Oudiz R. et al.: Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2005, 46:3:529-535.

- [29] Olschewski H. Long term safety and tolerance of ambrisentan in patients with pulmonary arterial hypertension [Abstract]. European Respiratory Journal. 2005. Vol. 26, issue Suppl 49, Abstract No. 1335.
- [30] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00424021?term=%28Volibris+OR+Letairis+OR+ambrisentan%29+AND+pulmonary+hypertension&rank=8>, czerwiec 2012.
- [31] Yoshida S., Shirato K., Shimamura R. et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of ambrisentan in Japanese adults with pulmonary arterial hypertension. Curr Med Res Opin. 2011;27(9):1827-34.
- [32] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00540436?term=%28Volibris+OR+ambrisentan%29++AND+pulmonary+hypertension&rank=30>, czerwiec 2012.
- [33] <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/20478.pdf>, czerwiec 2012.
- [34] <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/3bc316cd-a7a5-493d-846c-eff1d679a882>, czerwiec 2012.

Badania dotyczące zastosowania ambrisentanu w leczeniu nadciśnienia płucnego o różnej etiologii

Badanie bez grupy kontrolnej

- [35] Badesch D.B., Feldman J., Keogh A. et al. ARIES-3: Ambrisentan Therapy in a Diverse Population of Patients with Pulmonary Hypertension. Cardiovascular Therapeutics 2011; 1–7.
- [36] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00380068?term=%28Volibris+OR+ambrisentan%29++AND+pulmonary+hypertension&rank=2>, czerwiec 2012.

Badania dotyczące zastosowania ambrisentanu w skojarzeniu z syldenafilem w leczeniu nadciśnienia płucnego

Badanie bez grupy kontrolnej

- [37] Oudiz R, Shapiro S, Torres E. et al. ATHENA-1: Hemodynamic Improvements Following the Addition of ambrisentan to Background PDE5i Therapy in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Chest 2011, vol. 140 (4). Meeting Abstracts 905A (77TH Annual Meeting of the American College of Chest Physicians (ACCP)).
- [38] Shapiro S, Gillies H, Allard M. et al. ATHENA-1: Long Term Clinical Improvements Following the Addition of Ambrisentan to Background PDE5i Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. The Journal of Heart and Lung Transplantation, April 2012, vol. 31 (4), Suppl.: 28-29.
- [39] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00617305>, czerwiec 2012.

Badanie retrospektywne (analiza *post-hoc*)

- [40] McGoon M. Ambrisentan Therapy In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Concomitant Sildenafil Therapy: An Analysis Of The ARIES-3 Study. Am J Respir Crit Care Med 181;2010:A3351.

Badania dotyczące zastosowania ambrisentanu w leczeniu zespołu Eisenmengera

Badanie retrospektywne

- [41] Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA. et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. Am J Cardiol. 2011 May 1;107(9):1381-5.

C. Badania nieopublikowane (w toku, z trwającą rekrutacją, zakończone, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane)

- [42] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01330108?term=%28Volibris+OR+Letairis+OR+ambrisentan%29+AND+pulmonary+hypertension&rank=7>, czerwiec 2012 (Safely Change From Bosentan to Ambrisentan in Pulmonary Hypertension).
- [43] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00679224?term=%28Volibris+OR+Letairis+OR+ambrisentan%29+AND+pulmonary+hypertension&rank=32>, czerwiec 2012 (A Post-Marketing Observational Surveillance Programme for Ambrisentan (VOLT)).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

- [44] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01406327?term=%28Volibris+OR+Letairis+OR+ambrisentan%29++AND+pulmonary+hypertension&rank=22>, czerwiec 2012 (Drug Use Investigation for VOLIBRIS® (Ambrisentan) Pulmonary Arterial Hypertension).
- [45] http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/protocol_detail.jsp?protocolId=114782&studyId=CA0560DA-3388-4AD0-8DFD-DA69558DD1CF&compound=ambrisentan, czerwiec 2012.
- [46] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00879229?term=%28Volibris+OR+Letairis+OR+ambrisentan%29++AND+pulmonary+hypertension&rank=2>, czerwiec 2012 (A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ambrisentan in Subjects With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Hypertension).
- [47] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00777920?term=%28Volibris+OR+Letairis+OR+ambrisentan%29++AND+pulmonary+hypertension&rank=6>, czerwiec 2012 (ABS-LT: A Phase 3, Long-Term, Open Label, Multicenter Safety Study of Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Hypertension).
- [48] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01352065?term=%28Volibris+OR+Letairis+OR+ambrisentan%29++AND+pulmonary+hypertension&rank=18>, czerwiec 2012 (Phase 3 Characterization and Detection of Prolonged Endothelin Receptors Antagonists Administration).
- [49] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01338636?term=%28Volibris+OR+Letairis+OR+ambrisentan%29++AND+pulmonary+hypertension&rank=19>, czerwiec 2012 (Open-Label Uncontrolled Study of the Safety and Efficacy of Ambrisentan in Patients With Exercise Induced Pulmonary Arterial Hypertension and Diastolic Dysfunction).

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

ChPL, EPAR

- [50] Charakterystyka Produktu Leczniczego Volibris® (ambrisentan).
- [51] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa – Volibris® (ambrisentan).

FDA

- [52] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245852.htm>, czerwiec 2012 (FDA Drug Safety Communication: Liver injury warning to be removed from Letairis (ambrisentan) tablets).
- [53] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm233391.htm>, czerwiec 2012 (Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - October 2010, March 2011 and February 2012).
- [54] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm165575.htm>, czerwiec 2012.
- [55] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/WarningLettersandNoticeofViolationLetterstoPharmaceuticalCompanies/ucm113105.pdf>, czerwiec 2012.

Inne doniesienia naukowe

- [56] <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/c513cb28-9b6f-48f2-87cc-8dbf8ca7beeb4>, czerwiec 2012.
- [57] Gillies H.C., Wang X., Staehr P. et al. PAH Therapy In HIV: Lack Of Drug-Drug Interaction Between Ambrisentan And Ritonavir [Abstract]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2011, Vol. 183, Issue Meeting Abstracts, pp. A5913.
- [58] Harrison B., Magee M.H., Mandagere A. et al. Effects of Rifampicin (Rifampin) on the Pharmacokinetics and Safety of Ambrisentan in Healthy Subjects: A Single-Sequence, Open-Label Study. Clin Drug Investig. 2010;30(12):875-85.
- [59] Spence R., Mandagere A., Richards D.B. et al. Potential for pharmacokinetic interactions between ambrisentan and cyclosporine. Clin Pharmacol Ther. 2010 Oct;88(4):513-20.

-
- [60] Spence R., Mandagere A., Walker G. et al. Effect of steady-state ambrisentan on the pharmacokinetics of a single dose of the oral contraceptive norethindrone (norethisterone) 1 mg/ethinylestradiol 35 microg in healthy subjects: an open-label, single-sequence, single-centre study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(5):313-24.
- [61] Walker G., Mandagere A., Dufton Ch. et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in combination with ambrisentan in health volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 67(5):527–534.
- [62] Spence R., Mandagere A., Harrison B. et al. No clinically relevant pharmacokinetic and safety interactions of ambrisentan in combination with tadalafil in healthy volunteers. *J Pharm Sci.* 2009 Dec;98(12):4962-74. *J Pharm Sci.* 2009 Dec; 98 (12):4962-74.
- [63] Spence R., Mandagere A., Dufton C. et al. Pharmacokinetics and safety of ambrisentan in combination with sildenafil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2008 Dec;48(12):1451-9.
- [64] Richards B.R., Walker G.A., Mandagere A. et al. Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetic Profile of Ambrisentan. *J Clin Pharmacol* 2009 49: 719-724.
- [65] Richards D.B., Spence R., Mandagere A. et al. Effects of multiple doses of ambrisentan on the pharmacokinetics of a single dose of digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011 Jan;51(1):102-6.
- [66] Venitz J., Zack J., Gillies H. et al. Clinical Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Endothelin Receptor Antagonists in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Clin Pharmacol.* 2011 Dec 28.
- [67] Warnes C.A., Block P.C. Pulmonary hypertension and pregnancy. *ACC Cardiosource Review Journal* 2006, 15(7): 23-27.

E. Opracowania (badania) wtórne

- [68] Raport oceniający EPAR – produkt leczniczy Volibris®.
- [69] Frampton J.E. Ambrisentan. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011 Aug 1;11(4):215-26.
- [70] Ryerson C.J., Nayar S. Swiston J.R. et al. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research* 2010 11:12.
- [71] Liu Ch., Chen J., Gao Y. et al. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD004434.
- [72] Croxtall J.D., Keam S.J. Ambrisentan. *Drugs.* 2008;68(15):2195-204.
- [73] Cheng J.W. Ambrisentan for the management of pulmonary arterial hypertension. *Clin Ther.* 2008 May;30(5):825-833.
- [74] Hrometz S.L., Shields K.M. Role of ambrisentan in the management of pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother.* 2008;42(11):1653-9.
- [75] Barst R.J. A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan. *Vasc Health and Risk Management* 2007;3(1) 11-22.
- [76] Torres F. Systematic review of randomised, double-blind clinical trials of oral agents conducted in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract*, October 2007, 61, 10, 1756-1765.
- [77] Martinez L., Paladio N. Ambrisentan (Volibris) en el tratamiento de la hipertension arterial pulmonar. [Ambrisentan (Volibris) in the treatment of pulmonary arterial hypertension] Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ) - formerly CAHTA. 2010 [http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/ambrisentan_hap_aiaqs_2010ca.pdf].
- [78] National Horizon Scanning Centre. Ambrisentan (Volibris) for pulmonary arterial hypertension: horizon scanning technology briefing Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). 2007.
- [79] Galiè N., Hirani N., Manes A., et al. Long-term therapeutic outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Current Medical Research and Opinion* 2007 23:SUPPL. 2: 11-18.
- [80] Gabler NB, French B, Strom BL. et al. Race and sex differences in response to endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012 Jan;141(1):20-6.
- [81] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sbd_smd_2008_volibris_113287-eng.pdf, czerwiec 2012.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (sylденаfil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [82] McGoon M., Frost A., Rubin L. et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function abnormalities: 1 year follow-up [Abstract]. American Thoracic Society International Conference, May 18-23, 2007, San Francisco, California, USA [B15].
- [83] McLaughlin V. Long term ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension in patients who previously received placebo in ARIES-1 or ARIES-2 [Abstract]. American Thoracic Society International Conference, May 16-21, 2008, Toronto A697[#G13].
- [84] Galie N., Olschewski H., Rubin L. et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension: an intergrated analysis of the ARIES-1 and ARIES-2 studies [Abstract] American Thoracic Society International Conference, May 18-23, 2007, San Francisco, California, USA. Poster #A2.
- [85] Barst RJ., Mubarak KK., Machado RF. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies. Br J Haematol. 2010 May;149(3):426-35.
- [86] Simonneau G., Galie N., Hoeper M.M. et al. Predictive factors of clinical worsening in functional class II patients in the EARLY trial of Bosentan [Abstract]. American Thoracic Society International Conference, May 16-21, 2008, Toronto. A918[#C37].
- [87] Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation. 2001 Sep 11;104(11):1218-22.
- [88] Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA .et al. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. Chest. 2004 Feb;125(2):580-6.
- [89] Keogh A, Strange G, Kotlyar E. et al. Survival after the initiation of combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: an Australian collaborative report. Intern Med J. 2011 Mar;41(3):235-44.
- [90] Benza RL, Gomberg-Maitland M. et al. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. J Heart Lung Transplant. 2011 Sep;30(9):982-9.
- [91] Barst RJ, Galie N, Naeije R. et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. Eur Respir J. 2006 Dec;28(6):1195-203.
- [92] Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F. et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med. 2002 Apr 2;136(7):515-22.
- [93] Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT. et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2003 Jul 2;42(1):158-64.
- [94] Denton CP, Pope JE, Peter HH. et al.: Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases Ann Rheum Dis 2008;67:1222-1228.
- [95] Olschewski H, Hoeper MM, Behr J et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. Respir Med. 2010 May;104(5):731-40.
- [96] Macintyre I.M., Dhaun N., Goddard J. et al. Ambrisentan and its role in the management of pulmonary arterial hypertension. Drugs Today (Barc). 2008 Dec;44(12):875-85.
- [97] Rubin L.J., Dufton C., Gerber M.J. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension. Future Cardiol. 2005 Jul;1(4):425-32.
- [98] Judson M.A., Highland K.B., Kwon S. et al. Ambrisentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2011; 28(2):139-45.
- [99] Ecker-Schlipf B. Pulmonary arterial hypertension: The endothelin-A receptor antagonist ambrisentan. Med. Monatsschr. Pharm. 2008 31;1: 29-30.
- [100] Cacoub P., Amoura Z., Langleben D. Treatment of pulmonary arterial hypertension by endothelin receptor antagonists in 2008. Rev. Med. Interne 2008 29;4: 283-289.

- [101] Vatter H., Seifert V. Ambrisentan, a non-peptide endothelin receptor antagonist. *Cardiovasc Drug Rev.* 2006;24(1):63-76.
- [102] Battistini B., Berthiaume N., Kelland N.F. et al. Profile of past and current clinical trials involving endothelin receptor antagonists: the novel "sentan" class of drug. *Exp Biol Med (Maywood).* 2006;231(6):653-95.
- [103] Kingman M., Ruggiero R., Torres F. Ambrisentan, an endothelin receptor type A-selective endothelin receptor antagonist, for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(11):1847-58.
- [104] Buckley M.S., Wicks L.M., Staib R.L. et al. Pharmacokinetic evaluation of ambrisentan. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(3):371-80.
- [105] Sorbera L.A. and Castañer J. Ambrisentan. Treatment of pulmonary arterial hypertension endothelin ETA receptor antagonist. *Drugs of the Future* 2005; 30 (8): 765-770.
- [106] Jacobs A, Preston IR, Gomberg-Maitland M. Endothelin receptor antagonism in pulmonary arterial hypertension--a role for selective ET(A) inhibition?. *Curr Med Res Opin.* 2006 Dec;22(12):2567-74.
- [107] Cartin-Ceba R., Swanson K., Iyer V. et al. Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. *Chest.* 2011;139(1):109-14.
- [108] Galie N., Palazzini M., Manes A. Pulmonary arterial hypertension: From the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses *European Heart Journal* 2010 31:17: 2080-2086.
- [109] Pittrow D., Ghofrani H.A., Opitz C.F. International, prospective register for the documentation of first-line and maintenance therapy in patients with pulmonary hypertension (CompERA-XL). *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: S173-S175.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [110] Lu G., Ades A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004 Oct 30; 23(20): 3105 - 3124.
- [111] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tracleer® (bozentan).
- [112] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ventavis® (iloprost).
- [113] Charakterystyka Produktu Leczniczego Remodulin® (treprostynil).
- [114] Charakterystyka Produktu Leczniczego Revatio® (sildenafil).
- [115] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych; www.aotm.gov.pl, czerwiec 2012.
- [116] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, czerwiec 2012.
- [117] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna.* 2008.
- [118] Bucher H, Guyatt G, Griffith L et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50:683-691.
- [119] Zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w terapii [REDACTED] u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w II i III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Analiza problemu decyzyjnego. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.. Kraków, marzec 2012.
- [120] Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, August 27, 2009.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [122] Wykaz Terapeutycznych Programów Zdrowotnych. Załącznik nr 5 do zarządzenia nr 5/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 roku.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (sylденаfil oraz iloprost) w leczeniu ████████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

- [123] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Uchwała 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), syldenafilu (Revatio®) i treprostynilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.
- [124] Sobkowicz B. Leczenie nadciśnienia płucnego – terażniejszość, przyszłość, sytuacja w Polsce. Kardiol Op Fakt 2011; 1: 86–92.
- [125] Cisowska M., Lewczuk J. Aktualne spojrzenie na patofizjologię tętniczego nadciśnienia płucnego. Pol. Merkuriusz Lek. 2007; 22 (130): 286-290.
- [126] Dobrek Ł., Thor P. Antagoniści endoteliny i ich znaczenie w farmakoterapii. Pol. Merk. Lek., 2010; 28,167: 404-406.
- [127] Rekomendacja nr 29/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 30 sierpnia 2010r. w sprawie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.
- [128] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 55/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.
- [129] Kamiński K. Nadciśnienie płucne – aktualne spojrzenie na przyczyny i diagnostykę. Kardiol Op Fakt 2010; 1: 87–97.
- [130] <http://www.tetniczenadcisnienieplucne.pl/phocadownload/tnpporadnik.pdf>, czerwiec 2012.
- [131] Halawa B. Nadciśnienie tętnicze płucne. Adv Clin Exp Med 2005, 14, 6, 1253–1261.
- [132] Damps-Konstańska I, Konstański Z, Jassem E. Leczenie nadciśnienia płucnego. Wiad Lek 2007; 60(11–12): 545–549.
- [133] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, czerwiec 2012.
- [134] Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. et al. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [135] Song F., Altman D.G., Glenny A.M. et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ. 2003 Mar 1; 326(7387): 472.
- [136] Vandermeer B.W., Buscemi N., Liang Y. et al. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. Med Care. 2007 Oct; 45(10 Supl 2): 166 – 172.
- [137] Edwards S.J., Clarke M.J., Wordsworth S. et al. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. Int J Clin Pract. 2009 Jun; 63(6): 841 - 854.
- [138] Opis programu zdrowotnego „Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego (TNP) (ICD-10 I 27, I 27.0)”. Załącznik nr B.31. w Załączniku nr 2 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r.

H. Dodatkowe badania dotyczące zastosowania komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych podawanych w ramach leczenia ████████ tętniczego nadciśnienia płucnego (badania o niższej wiarygodności)

Włączone – iloprost (badanie o niższej wiarygodności, opis przypadków)

- [139] Ahmadi-Simab K., Lamprecht P., Gross W. Successful therapy of bosentan-refractory pulmonary arterial hypertension (PAH) with inhalative iloprost. Clin Exp Rheumatol. 2005 May-Jun;23(3):402-3.

Włączone – bozentan (badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej oraz opis przypadków)

- [140] Keogh AM., McNeil KD., Włodarczyk J., et al. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. J Heart Lung Transplant. 2007 Feb;26(2):181-7.

18. Bibliografia

- [141] Strange G., Keogh A.M., Williams T.J., et al. Bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: the relationship between improvements in 6 minute walk distance and quality of life. *Respirology*. 2008 Sep;13(5):674-82.
- [142] Fruhwald F.M., Kjellström B., Perthold W., et al. Hemodynamic observations in two pulmonary hypertensive patients changing treatment from inhaled iloprost to the oral endothelin-antagonist bosentan. *J Heart Lung Transplant*. 2005 May;24(5):631-4.

Publikacje dodatkowo wykluczone z analizy klinicznej

- [143] Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest*. 2006 Mar;129(3):683-8.
- [144] White RJ, Wade M, Arneson C. Intravenous treprostinil reduced angiotensin-2 levels during 12 weeks of blinded therapy: a study of 11 biomarkers in pulmonary arterial hypertension [Abstract]. American Thoracic Society International Conference, May 16-21, 2008, Toronto. A288.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (sylденаfil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

19. Spis tabel, wykresów, schematów

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, opracowań (badań) wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) stosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.	43
Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, włączonych do analizy klinicznej [1]-[2], [3]-[7], a także badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego [8], [9]-[10], [11]-[15], [16]-[17], [18], [19] oraz badań o niższej wiarygodności dla komparatorów (bozentan: [140]-[141], [142]; iloprost [139] w leczeniu [REDACTED]).	44
Tabela 3. Poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie wydłużenia dystansu pokonywanego w trakcie 6-minutowego marszu (test 6-MWD) po 12 tygodniach leczenia; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7].	56
Tabela 4. Poprawa klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO po 12 tygodniach leczenia; badania o akronimach ARIES-1 i ARIES-2 [3]-[7].	58
Tabela 5. Pogorszenie klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO w czasie 12 tygodni leczenia; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7].	58
Tabela 6. Czas do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7]; dane przepisane z publikacji referencyjnych [3], [7].	60
Tabela 7. Kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego w czasie 12 tygodni leczenia; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7].	60
Tabela 8. Zgon w czasie 12 tygodni leczenia; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7].	61
Tabela 9. Hospitalizacja z powodu nasilenia objawów tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) w czasie 12 tygodni leczenia; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7].	62
Tabela 10. Wczesne przerwanie terapii w czasie 12 tygodni leczenia; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7].	63
Tabela 11. Zmiany nasilenia duszności oceniane na podstawie skali Borga (BDI; <i>Borg Dyspnea Index</i>); badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3], [7].	64
Tabela 12. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w czasie 12 tygodni leczenia; badanie o akronimie ARIES-2 [3]-[7].	68
Tabela 13. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w czasie 12 tygodni leczenia; badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 (ambrisentan w dawce 5 mg/dobę vs. placebo) [3]-[7].	69
Tabela 14. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w czasie 12 tygodni leczenia; badanie o akronimie ARIES-1 (ambrisentan w dawce 10 mg/dobę vs. placebo) [3]-[7].	71
Tabela 15. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane lub zgon w czasie 12 tygodni leczenia; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7].	72
Tabela 16. Liczba i odsetek pacjentów, którzy wycofali się z dalszego udziału w badaniu w czasie 12 tygodni leczenia; badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7].	73
Tabela 15. Wynik porównania pośredniego; poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie wydłużenia dystansu pokonywanego w trakcie 6-minutowego marszu (test 6-MWD) po 12/16 tygodniach leczenia ambrisentanem w dawce 5 lub 10 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) lub bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8]) lub dawce 125 mg/2x dobę (badanie Channick et al. [9]-[10]).	77
Tabela 16. Wynik porównania pośredniego; pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w czasie 12 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 5/10 mg/dobę łącznie (badanie o akronimie ARIES-1 [3]-[7]) lub bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę (badanie Channick et al. [9]-[10]).	78
Tabela 17. Wynik porównania pośredniego; redukcja stopnia nasilenia duszności w skali Borga (BDI; <i>Borg Dyspnea Index</i>) po 12/16 tygodniach leczenia ambrisentanem w dawce 5 lub 10 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7])	

lub bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8]) lub dawce 125 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8] oraz badanie Channick et al. [9]-[10]).	78
Tabela 18. Wynik porównania pośredniego; zgon w czasie 12/16 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 5 lub 10 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) lub bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8]) lub dawce 125 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8] oraz badanie Channick et al. [9]-[10]).	79
Tabela 19. Wynik porównania pośredniego; ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych w czasie 12/16 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 5 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) lub bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8]) lub dawce 125 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8] oraz badanie Channick et al. [9]-[10]).	80
Tabela 20. Wynik porównania pośredniego; ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych w czasie 12/16 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 10 mg/dobę (badanie o akronimie ARIES-1 [3]-[7]) lub bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8]) lub dawce 125 mg/2x dobę (badanie o akronimie BREATHE-1 [8] oraz badanie Channick et al. [9]-[10]).	81
Tabela 21. Wynik porównania pośredniego; pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w czasie 12 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 5/10 mg/dobę łącznie (badanie o akronimie ARIES-1 [3]-[7]) lub iloprostem w dawce 30 µg/dobę (badanie o akronimie AIR [16]).	87
Tabela 22. Wynik porównania pośredniego; zgon w czasie 12 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 5 lub 10 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) lub iloprostem w dawce 30 µg/dobę (badanie o akronimie AIR [16]).	88
Tabela 23. Wynik porównania pośredniego; ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych w czasie 12 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 5 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) lub iloprostem w dawce 30 µg/dobę (badanie o akronimie AIR [16]).	89
Tabela 24. Wynik porównania pośredniego; ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych w czasie 12 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 10 mg/dobę (badanie o akronimie ARIES-1 [3]-[7]) lub iloprostem w dawce 30 µg/dobę (badanie o akronimie AIR [16]).	89
Tabela 25. Wynik porównania pośredniego; poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie wydłużenia dystansu pokonywanego w trakcie 6-minutowego marszu (test 6-MWD) po 12 tygodniach leczenia ambrisentanem w dawce 5 lub 10 mg (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) w zakresie dawek 1,25-22,5 ng/kg masy ciała/minutę (badanie Simonneau [18]).	95
Tabela 26. Wynik porównania pośredniego; zgon w czasie 12 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 5 lub 10 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) lub treprostynilem w zakresie dawek 1,25-22,5 ng/kg masy ciała/minutę (badanie Simonneau [18]).	96
Tabela 27. Wynik porównania pośredniego; ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych w czasie 12 tygodni leczenia ambrisentanem w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7]) lub treprostynilem w zakresie dawek 1,25-22,5 ng/kg masy ciała/minutę (badanie Simonneau [18]).	97
Tabela 30. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w związku z zastosowaniem ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [50].	106
Tabela 31. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego Volibris® do obrotu [50].	107
Tabela 32. Interakcje ambrisentanu z innymi lekami [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66].	110
Tabela 33. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dla produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.	158
Tabela 34. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane dla produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (data ostatniego wyszukania: 10.06.2012r.).	159

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 35. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (data ostatniego wyszukania: 10.06.2012r.).....	161
Tabela 36. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) względem wybranych komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych (bozentan, iloprost, treprostynil, duoterapia) stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.....	162
Tabela 37. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO względem wybranych komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukania: 10.06.2012r.).....	163
Tabela 38. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (data ostatniego wyszukania: 10.06.2012r.).....	168
Tabela 39. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla produktu leczniczego Tracleer® (bozentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (data ostatniego wyszukania: 10.06.2012r.).....	170
Tabela 40. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla produktu leczniczego Ventavis® (iloprost) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (data ostatniego wyszukania: 10.06.2012r.).....	171
Tabela 41. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla produktu leczniczego Remodulin® (treprostynil) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (data ostatniego wyszukania: 10.06.2012r.).....	173
Tabela 42. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla duoterapii obejmującej stosowanie produktu leczniczego Ventavis® (iloprost) oraz Revatio® (syldenafil) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (data ostatniego wyszukania: 10.06.2012r.).....	174
Tabela 43. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania ambrisentanu (Volibris®) oraz komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych (bozentan, iloprost, treprostynil, sildenafil w skojarzeniu z iloprostem) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według WHO.	190
Tabela 44. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Tracleer® (bozentan) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [111].....	195
Tabela 45. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Ventavis® (iloprost) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [112].....	199
Tabela 46. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Revatio® (syldenafil) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [114].....	204
Tabela 47. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania ambrisentanu w bezpośrednim porównaniu z placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w II i III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (terapia █████u).....	207
Tabela 48. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania ambrisentanu w porównaniu z placebo oraz bozentanu w porównaniu z placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (terapia █████u).	210
Tabela 49. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania ambrisentanu w porównaniu z placebo oraz iloprostu w porównaniu z placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (terapia █████u).....	215

Tabela 50. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania ambrisentanu w porównaniu do placebo oraz treprostynilu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (terapia █████u).....	218
Tabela 51. Charakterystyka badania klinicznego bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania ambrisentanu w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [1], [2].....	223
Tabela 52. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania ambrisentanu w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [1]-[2].....	224
Tabela 53. Charakterystyka badań klinicznych o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dotyczących zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [3]-[7].....	225
Tabela 54. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniach klinicznych o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dotyczących zastosowania ambrisentanu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [3]-[7].....	226
Tabela 55. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie BREATHE-1 dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [8].....	227
Tabela 56. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie BREATHE-1 dotyczącego zastosowania bozentanu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [8].....	228
Tabela 57. Charakterystyka badania klinicznego Channick et al. dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [9]-[10].....	229
Tabela 58. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym Channick et al. dotyczącym zastosowania bozentanu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [9]-[10].	230
Tabela 59. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie EARLY dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [11]-[15].....	231
Tabela 60. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie EARLY dotyczącego zastosowania bozentanu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [11]-[15].....	232
Tabela 61. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie AIR dotyczącego zastosowania iloprostu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [16]-[17].....	233
Tabela 62. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie AIR dotyczącego zastosowania iloprostu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [16]-[17].	234
Tabela 63. Charakterystyka badania klinicznego Simmoneau et al. dotyczącego zastosowania treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [18].	235
Tabela 64. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym Simonneau et al. dotyczącym zastosowania treprostynilu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [18].....	236
Tabela 65. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego McLaughlin V.V. et al. dotyczącego zastosowania treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [19].	237
Tabela 66. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie ARIES-E dotyczącego zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [20]-[27].....	238
Tabela 67. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu o akronimie ARIES-E, będącego długoterminową kontynuacją randomizowanych badań klinicznych o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dotyczących zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [20]-[27].....	239
Tabela 68. Charakterystyka badania klinicznego Galie N. et al., 2005 dotyczącego zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [28]-[30].....	240
Tabela 69. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym Galie N. et al., 2005 dotyczącym oceny efektów klinicznych zastosowania ambrisentanu w porównaniu do wartości wyjściowych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [28]-[30].....	241
Tabela 70. Charakterystyka badania klinicznego Yoshida S. et al., 2011 dotyczącego zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [31]-[34].....	242

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (sylденаfil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 71. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu klinicznym Yoshida S. et al., 2011 dotyczącym oceny efektów klinicznych zastosowania ambrisentanu w porównaniu do wartości wyjściowych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [31]-[34].	243
Tabela 72. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie ARIES-3 dotyczącego zastosowania ambrisentanu w leczeniu nadciśnienia płucnego [35], [36].	243
Tabela 73. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu klinicznym o akronimie ARIES- 3 dotyczącym oceny efektów klinicznych zastosowania ambrisentanu w zróżnicowanej populacji pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia płucnego [35], [36].	244
Tabela 74. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie ATHENA-1 dotyczącego zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w populacji pacjentów wykazujących nieadekwatną odpowiedź na wcześniejsze leczenie syldenafilem [37]-[39].	245
Tabela 75. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu klinicznym o akronimie ATHENA-1 dotyczącego oceny efektów klinicznych zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów wykazujących nieadekwatną odpowiedź na terapię syldenafilem [37]-[39].	245
Tabela 76. Charakterystyka badania klinicznego McGoon M. et al., 2010 dotyczącego zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [40].	246
Tabela 77. Charakterystyka retrospektywnego badania kohortowego dotyczącego zastosowania ambrisentanu w terapii pierwszego rzutu w populacji pacjentów z █████ [41].	247
Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym stosowania ambrisentanu w leczeniu pacjentów z █████ [41].	248
Tabela 79. Charakterystyka badania klinicznego (opis przypadku) dotyczącego zastosowania iloprostu w leczeniu █████ u pacjentki z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o ciężkim przebiegu [139].	250
Tabela 80. Charakterystyka badania klinicznego bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu █████ u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym; badanie o akronimie VITAL [140]-[141].	251
Tabela 81. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu klinicznym Keogh A.M. et al., 2007 [140].	252
Tabela 82. Wyjściowa charakterystyka populacji uwzględnionej w subanalizie Strange G. et al., 2008 [141].	252
Tabela 83. Charakterystyka badania klinicznego (opis przypadków) dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu █████ u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym [142].	253
Tabela 84. Charakterystyka badań nieopublikowanych [42], [43] i [56], [44]-[45], [46], [47], [48], [49].	255
Tabela 85. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – badania bez grupy kontrolnej [20]-[27], [28]-[30], [31]-[34], [35]-[36], [37]-[39], [40], [41].	258
Tabela 86. Charakterystyka opracowań wtórnych (badań wtórnych) [68]-[81].	267
Tabela 87. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania bozentanu lub iloprostu w leczeniu █████ tętniczego nadciśnienia płucnego [139], [140]-[141], [142].	281
Tabela 88. Wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa bozentanu w bezpośrednim porównaniu z placebo raportowane w badaniu klinicznym o akronimie BREATHE-1 [8] oraz badaniu Channick et al. [9]-[10].	310
Tabela 89. Wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iloprostu podawanego drogą wziewną w bezpośrednim porównaniu z placebo raportowane w badaniu klinicznym o akronimie AIR [16]-[17].	311
Tabela 90. Wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa treprostynilu podawanego w postaci infuzji podskórnej w bezpośrednim porównaniu z placebo raportowane w badaniu klinicznym [18].	313
Tabela 91. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [3]-[7], [8], [9]-[10], [11]-[15].	314
Tabela 92. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [16]-[17], [18], [19].	315
Tabela 93. Ocena jakości danych z badania McGoon M.D. et al., 2009 [1], [2] przeprowadzonego bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność i profil bezpieczeństwa ambrisentanu w leczeniu █████ u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (w porównaniu z wartościami wyjściowymi).	316

Tabela 94. Ocena jakości danych z randomizowanych badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7], w których oceniano skuteczność oraz profil bezpieczeństwa ambrisentanu w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w bezpośrednim porównaniu z placebo.	317
Tabela 95. Ocena jakości danych z pośredniego porównania efektów klinicznych stosowania ambrisentanu w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8] lub dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10] w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego.	319
Tabela 96. Ocena jakości danych z pośredniego porównania efektów klinicznych stosowania ambrisentanu w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem w dawce 30 µg/dobę [16]-[17] w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego.	320
Tabela 97. Ocena jakości danych z pośredniego porównania efektów klinicznych stosowania ambrisentanu w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę [3]-[7] z treprostynilem [18] w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego.	321
Tabela 98. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	323
Tabela 99. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	324
Tabela 100. Opis skali GRADE.	324
Tabela 101. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	325
Tabela 102. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	325
Tabela 103. Formularz ekstrakcji danych z badań.	326

Spis wykresów

Wykres 1. Ryzyko względne wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].	285
Wykres 2. Ryzyko względne wystąpienia zgonu w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].	286
Wykres 3. Ryzyko względne hospitalizacja z powodu pogorszenia objawów choroby w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].	286
Wykres 4. Ryzyko względne wystąpienia wczesnego przerwania terapii w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].	287
Wykres 5. Ryzyko względne wystąpienia obrzęków obwodowych w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].	287
Wykres 6. Ryzyko względne wystąpienia niedrożności nosa w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].	288
Wykres 7. Ryzyko względne wystąpienia zapalenia zatok w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].	288
Wykres 8. Ryzyko względne wystąpienia napadów gorąca w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].	289
Wykres 9. Ryzyko względne wystąpienia zapalenia gardła w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].	289
Wykres 10. Ryzyko względne wystąpienia bólu brzucha w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].	290
Wykres 11. Ryzyko względne wystąpienia zaparcia w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].	290
Wykres 12. Ryzyko względne wystąpienia kołatania serca w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].	291
Wykres 13. Ryzyko względne wystąpienia duszności w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].	291
Wykres 14. Ryzyko względne wystąpienia bólu głowy w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].	292

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (sylденаfil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Wykres 15. Wydłużenie dystansu pokonywanego w teście 6-MWD; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].	292
Wykres 16. Wydłużenie dystansu pokonywanego w teście 6-MWD; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].	293
Wykres 17. Wydłużenie dystansu pokonywanego w teście 6-MWD; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].	293
Wykres 18. Wydłużenie dystansu pokonywanego w teście 6-MWD; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].	294
Wykres 19. Ryzyko pogorszenia klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5/10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].	294
Wykres 20. Redukcja nasilenia duszności w skali Borga; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].	295
Wykres 21. Redukcja nasilenia duszności w skali Borga; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].	295
Wykres 22. Redukcja nasilenia duszności w skali Borga; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].	296
Wykres 23. Redukcja nasilenia duszności w skali Borga; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].	296
Wykres 24. Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].	297
Wykres 25. Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].	297
Wykres 26. Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].	298
Wykres 27. Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].	298
Wykres 28. Ryzyko względne wystąpienia uderzeń gorąca; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].	299
Wykres 29. Ryzyko względne wystąpienia duszności; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].	299
Wykres 30. Ryzyko względne wystąpienia bólów głowy; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].	300
Wykres 31. Ryzyko względne wystąpienia bólów głowy; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].	300
Wykres 32. Ryzyko względne wystąpienia napadów gorąca; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].	301
Wykres 33. Ryzyko względne wystąpienia duszności; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].	301
Wykres 34. Ryzyko względne wystąpienia bólów głowy; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].	302
Wykres 35. Ryzyko względne wystąpienia bólów głowy; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].	302
Wykres 36. Pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5/10 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem [16]-[17].	303

Wykres 37. Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem [16]-[17].	303
Wykres 38. Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem [16]-[17].	304
Wykres 39. Ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem [16]-[17].	304
Wykres 40. Ryzyko wystąpienia napadów gorąca; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem [16]-[17].	305
Wykres 41. Ryzyko wystąpienia bólów głowy; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem. [16]-[17].	305
Wykres 42. Ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem [16]-[17].	306
Wykres 43. Ryzyko wystąpienia napadów gorąca; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem [16]-[17].	306
Wykres 44. Ryzyko wystąpienia bólów głowy; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem [16]-[17].	307
Wykres 45. Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z treprostynilem [18].	307
Wykres 46. Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z treprostynilem [18].	308
Wykres 47. Ryzyko wystąpienia bólów głowy; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z treprostynilem [18].	308
Wykres 48. Ryzyko wystąpienia bólów głowy; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z treprostynilem [18].	309

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.	178
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu do bozentanu.	179
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu do iloprostu.	180
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu do treprostynilu.	181
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu do duoterapii (sylденаfil w skojarzeniu z iloprostem).	182
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.	183
Schemat 7. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tracleer® (bozentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.	185

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Schemat 8. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ventavis® (iloprost) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego..... 186

Schemat 9. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Remodulin® (treprostynil) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. 187

Schemat 10. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) stosowanej w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. 188

20. Aneks

20.1. Przegląd medycznych baz danych

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) preparatu leczniczego Volibris® (ambrisentan), stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w porównaniu do refundowanych technologii opcjonalnych tj.: bozentanu, iloprostu, treprostynilu oraz duoterapii (sydenafil w skojarzeniu z iloprostem) – leczenie ████████.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [115] i *Cochrane Collaboration* [116] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [133]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (*Medical Subject Reading*) oraz Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (A.M., N.W.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 08.06 – 10.06. 2012 roku (data ostatniego wyszukania – 10.06. 2012 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline, Embase, Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline, Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline, Embase i Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

20.1.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych)

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Database of Abstracts of Reviews of Effects*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych, dotyczących ambrisentanu (Volibris®) podawanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych).

Tabela 33. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dla produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>pulmonary arterial hypertension OR pulmonary artery hypertension OR hypertensive pulmonary vascular disease OR lung arterial hypertension OR lung artery hypertension OR pulmonary hypertensive disease OR pulmonary hypertensive diseases OR pulmonary hypertensive disorder OR pulmonary hypertensive disorders</i>
AND	
Interwencja wnioskowana	<i>Ambrisentan OR Volibris OR Letairis OR Gilead brand of ambrisentan OR LU 208075 OR LU-208075 OR LU208075 OR BSF 208075 OR BSF208075 OR BSF-208075 OR 2 (4, 6 dimethyl 2 pyrimidinyloxy) 3 methoxy 3, 3 diphenylpropionic acid OR 2 (4, 6 dimethylpyrimidin 2 yloxy) 3 methoxy 3, 3 diphenylpropionic acid</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane; nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 34. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane dla produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (data ostatniego wyszukania: 10.06.2012r.).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>pulmonary arterial hypertension OR pulmonary artery hypertension^{1,3}</i> <i>pulmonary AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR pulmonary AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	15 637	23 080	411
#2	<i>hypertensive pulmonary vascular disease^{1,3}</i> <i>hypertensive AND pulmonary AND vascular AND ('disease'/exp OR disease)²</i>	39 165	2 895	96
#3	<i>lung arterial hypertension OR lung artery hypertension^{1,3}</i> <i>'lung'/exp OR lung AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR 'lung'/exp OR lung AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	14 732	25 120	307
#4	<i>pulmonary hypertensive disease OR pulmonary hypertensive diseases^{1,3}</i> <i>pulmonary AND hypertensive AND ('disease'/exp OR disease) OR pulmonary AND hypertensive AND ('diseases'/exp OR diseases)²</i>	42 594	4 159	140
#5	<i>pulmonary hypertensive disorder OR pulmonary hypertensive disorders^{1,3}</i> <i>pulmonary AND hypertensive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR pulmonary AND hypertensive AND disorders²</i>	42 575	926	113
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	42 926	30 407	523
Interwencja wnioskowana (ambrisentan)				
#7	<i>Ambrisentan^{1,3}</i> <i>'ambrisentan'/exp OR ambrisentan²</i>	150	781	5
#8	<i>Volibris^{1,3}</i> <i>'volibris'/exp OR volibris²</i>	1	766	1
#9	<i>Letairis^{1,3}</i> <i>'letairis'/exp OR letairis²</i>	151	766	2
#10	<i>Gilead brand of ambrisentan^{1,3}</i> <i>gilead AND brand AND of AND ('ambrisentan'/exp OR ambrisentan)²</i>	150	0	0
#11	<i>LU 208075 OR LU-208075 OR LU208075^{1,3}</i> <i>lu AND 208075 OR 'lu 208075' OR lu208075²</i>	150	29	0
#12	<i>BSF 208075 OR BSF208075 OR BSF-208075^{1,3}</i> <i>bsf AND 208075 OR 'bsf208075'/exp OR bsf208075 OR 'bsf 208075'/exp OR 'bsf 208075'²</i>	155	766	0
#13	<i>2 (4, 6 dimethyl 2 pyrimidinyloxy) 3 methoxy 3, 3 diphenylpropionic acid OR 2 (4, 6 dimethylpyrimidin 2 yloxy) 3 methoxy 3, 3 diphenylpropionic acid¹</i> <i>2 AND 4, AND 6 AND dimethyl AND 2 AND pyrimidinyloxy AND methoxy AND 3, AND 3 AND diphenylpropionic AND ('acid'/exp OR acid) OR 2 AND 4, AND 6 AND dimethylpyrimidin AND 2 AND yloxy AND methoxy AND 3, AND 3 AND diphenylpropionic AND ('acid'/exp OR acid)²</i>	1	1	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13^{1,2} #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12³	157	787	5
Razem				
#15	#6 AND #14	106	234	4
#16	#15*	53	7	-
#17	#16**	49	7	-

Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Database of Abstracts of Reviews of Effects.

* zastosowane filtry: **baza PubMed** - *Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review*; **baza Embase** - *Humans, Meta-Analysis, Systematic review*, tylko *Embase*; **baza Cochrane** *nie stosowano*.

** zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: *baza PubMed, Embase English, French, German, Polish*

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych (badań wtórnych), a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów nie zidentyfikowano żadnych opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, analiz zbiorczych), w których oceniano efekty kliniczne produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu █████ u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Odnaleziono natomiast opracowania (badania) wtórne (raporty HTA oraz opracowania przeglądowe) dotyczące zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, a także przeglądy systematyczne badań klinicznych oraz meta-analizy, w ramach których oceniano efekty kliniczne preparatów należących do różnych klas leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (w tym, dotyczące m.in. ambrisentanu).

20.1.2. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych dodatkowych bazach

Przeprowadzono przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline – dostęp przez PubMed, Embase i Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych, dotyczących stosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. W przypadku baz danych, w których wyszukiwanie całej frazy nie dawało rezultatów, przeszukiwanie zawężano jedynie do nazwy chemicznej (*ambrisentan*) oraz/lub nazwy handlowej preparatu (*Volibris®*) lub tylko problemu zdrowotnego (*pulmonary hypertension*).

Tabela 35. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (data ostatniego wyszukiwania: 10.06.2012r.).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); http://www.ahrq.gov	#1	ambrisentan	0
	#2	Volibris	0
American College of Cardiology; www.cardiosource.org	#1	Volibris OR ambrisentan	30
Centre for Reviews and Dissemination (CRD); www.crd.york.ac.uk	#1	Volibris OR ambrisentan	5
European Medicines Agency (EMA); http://www.ema.europa.eu	#1	(Volibris OR ambrisentan) AND pulmonary hypertension	92
European Society of Cardiology (ESC); www.escardio.org	#1	ambrisentan	22
Food and Drug Administration (FDA); www.fda.gov	#1	(Volibris OR Letairis OR ambrisentan) AND pulmonary hypertension	48
Health Canada (HC); http://www.hc-sc.gc.ca	#1	Volibris OR ambrisentan	6
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA); www.inahta.net	#1	Volibris OR ambrisentan	24
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); www.nice.org.uk	#1	Volibris OR ambrisentan	1
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA); http://www.hta.ac.uk/	#1	Volibris OR ambrisentan OR pulmonary hypertension	4
Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; www.ptkardio.pl	#1	Volibris OR ambrisentan	0
	#2	Nadciśnienie płucne	16
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); http://www.sbu.se/en	#1	Volibris OR ambrisentan	0
The Uppsala Monitoring Centre; http://www.who-umc.org	#1	Volibris OR ambrisentan	0
Thompson Micromedex®; http://www.micromedex.com	#1	Volibris OR ambrisentan	0
Trip Database; http://www.tripdatabase.com	#1	Volibris OR ambrisentan	49
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL); http://www.urpl.gov.pl	#1	ambrisentan	1
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	(Volibris OR Letairis OR ambrisentan) AND pulmonary hypertension	35
www.gsk-clinicalstudyregister.com	#1	Volibris OR ambrisentan	20

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w innych bazach danych zidentyfikowano publikacje, które zostały włączone do analizy klinicznej. Zidentyfikowane publikacje dotyczyły: pierwotnych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ambrisentanu, a także części odnalezionych poprzednio opracowań (badań) wtórnych. Dodatkowo, zidentyfikowano również badania nieopublikowane dotyczące oceny efektów klinicznych stosowania ambrisentanu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu ██████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

20.1.3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (porównanie bezpośrednie)

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane*) w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania ambrisentanu względem wybranych komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych (bozentan, iloprost, treprostynil, duoterapia: sildenafil w skojarzeniu z iloprostem) w leczeniu ██████ tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych.

Tabela 36. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) względem wybranych komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych (bozentan, iloprost, treprostynil, duoterapia) stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>pulmonary arterial hypertension OR pulmonary artery hypertension OR hypertensive pulmonary vascular disease OR lung arterial hypertension OR lung artery hypertension OR pulmonary hypertensive disease OR pulmonary hypertensive diseases OR pulmonary hypertensive disorder OR pulmonary hypertensive disorders</i>
AND	
Rodzaj interwencji wnioskowanej	<i>(Ambrisentan OR Volibris OR Letairis OR Gilead brand of ambrisentan OR LU 208075 OR LU-208075 OR LU208075 OR BSF 208075 OR BSF208075 OR BSF-208075 OR 2 (4, 6 dimethyl 2 pyrimidinyloxy) 3 methoxy 3, 3 diphenylpropionic acid OR 2 (4, 6 dimethylpyrimidin 2 yloxy) 3 methoxy 3, 3 diphenylpropionic acid)</i>
AND	
Komparator 1 - refundowana technologia opcjonalna (bozentan)	<i>Bosentan OR Tracleer OR Actelion brand of bosentan monohydrate OR Ro 47-0203 OR Ro-47-0203 OR ro 47 0203 OR ro 470203 OR ro47-0203 OR ro47 0203 OR ro470203 OR 4-t-butyl-N-(6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl)benzenesulfonamide OR 4 tert butyl n [6 (2 hydroxyethoxy) 5 (2 methoxyphenoxy) 2, 2' bipyrimidin 4 yl] benzenesulfonamide</i>
Komparator 2 - refundowana technologia opcjonalna (iloprost)	<i>Iloprost OR Ciloprost OR Ventavis OR ZK-36374 OR ZK 36374 OR ZK36374 OR CoTherix Brand of Iloprost OR ilomedin OR ilomedine OR sh 401 OR sh401 OR shl 401 a OR shl 401a OR shl401a OR 5 [7 hydroxy 6 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 yn 1 yl) bicyclo [3.3.0] octan 3 ylidene] pentanoic acid OR hexahydro 5 hydroxy 4 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 ynyl) delta2 (1h), delta pentalenevaleric acid</i>
Komparator 3 - refundowana technologia opcjonalna (treprostynil)	<i>Treprostynil OR Remodulin OR UT15 compound OR UT-15 OR tyvaso OR bw 15au OR bw15au OR lrx 15 OR lrx15 OR u 62840 OR u62840 OR ut 15 OR ut15 OR 15au81 OR 2 [2, 3, 3a, 4, 9, 9a hexahydro 2 hydroxy 1 (3 hydroxyoctyl) 1h benz [f] inden 5 yloxy] acetic acid OR 9 deoxy 3, 7 (1', 3' interphenylene) 2', 9 methano 3 oxa 4, 5, 6 trino 13, 14 dihydroprostaglandin F1</i>
Komparator 4 - refundowana	<i>(sildenafil OR desmethyl sildenafil OR desmethylsildenafil OR homosildenafil OR Viagra OR Pfizer brand 1 of sildenafil citrate OR Abbott brand of sildenafil citrate OR Pfizer brand 2 of sildenafil citrate OR 1-(3-(6,7-</i>

20.1. Przegląd medycznych baz danych

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
technologia opcjonalna (duoterapia: sildenafil + iloprost)	<i>dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate OR UK 92480-10 OR UK-92,480-10 OR uk 92480 OR uk 92480 10 OR uk92480 OR uk92480 10 OR acetildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR aphrodisil OR edegra OR ejertol OR erectol OR erilin OR eroxim OR patrex OR penegra OR rigix OR ripol OR sildefil OR supra OR vigain OR vizarsin OR zwagra) OR Revatio</i> <i>AND</i> <i>Iloprost OR Ciloprost OR Ventavis OR ZK-36374 OR ZK 36374 OR ZK36374 OR CoTherix Brand of Iloprost OR ilomedin OR ilomedine OR sh 401 OR sh401 OR shl 401 a OR shl 401a OR shl401a OR 5 [7 hydroxy 6 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 yn 1 yl) bicyclo [3.3.0] octan 3 ylidene] pentanoic acid OR hexahydro 5 hydroxy 4 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 ynyl) delta2 (1h), delta pentalenevaleric acid</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Comparative Study, Case Reports; Baza Embase: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; Baza Cochrane; nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 37. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO względem wybranych komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukania: 10.06.2012r.).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>pulmonary arterial hypertension OR pulmonary artery hypertension^{1,3} pulmonary AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR pulmonary AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	15 637	23 080	721
#2	<i>hypertensive pulmonary vascular disease^{1,3} hypertensive AND pulmonary AND vascular AND ('disease'/exp OR disease)²</i>	39 165	2 895	22
#3	<i>lung arterial hypertension OR lung artery hypertension^{1,3} 'lung'/exp OR lung AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR 'lung'/exp OR lung AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	14 732	25 120	223
#4	<i>pulmonary hypertensive disease OR pulmonary hypertensive diseases^{1,3} pulmonary AND hypertensive AND ('disease'/exp OR disease) OR</i>	42 594	4 159	63

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

	<i>pulmonary AND hypertensive AND ('diseases'/exp OR diseases) ²</i>			
#5	<i>pulmonary hypertensive disorder OR pulmonary hypertensive disorders ^{1,3}</i> <i>pulmonary AND hypertensive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR pulmonary AND hypertensive AND disorders ²</i>	42 575	926	6
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 ^{1,2,3}	42 926	30 407	825
Interwencja wnioskowana (ambrisentan)				
#7	<i>Ambrisentan ^{1,3}</i> <i>'ambrisentan'/exp OR ambrisentan ²</i>	150	781	26
#8	<i>Volibris ^{1,3}</i> <i>'volibris'/exp OR volibris ²</i>	1	766	0
#9	<i>Letairis ^{1,3}</i> <i>'letairis'/exp OR letairis ²</i>	151	766	0
#10	<i>Gilead brand of ambrisentan ^{1,3}</i> <i>gilead AND brand AND of AND ('ambrisentan'/exp OR ambrisentan) ²</i>	150	0	0
#11	<i>LU 208075 OR LU-208075 OR LU208075 ^{1,3}</i> <i>lu AND 208075 OR 'lu 208075' OR lu208075 ²</i>	150	29	0
#12	<i>BSF 208075 OR BSF208075 OR BSF-208075 ^{1,3}</i> <i>bsf AND 208075 OR 'bsf208075'/exp OR bsf208075 OR 'bsf 208075'/exp OR 'bsf 208075' ²</i>	155	766	0
#13	<i>2 (4, 6 dimethyl 2 pyrimidinyloxy) 3 methoxy 3, 3 diphenylpropionic acid OR 2 (4, 6 dimethylpyrimidin 2 yloxy) 3 methoxy 3, 3 diphenylpropionic acid ¹</i> <i>4, AND 6 AND dimethyl AND 2 AND pyrimidinyloxy AND methoxy AND 3, AND 3 AND diphenylpropionic AND ('acid'/exp OR acid) OR 2 AND 4, AND 6 AND dimethylpyrimidin AND 2 AND yloxy AND methoxy AND 3, AND 3 AND diphenylpropionic AND ('acid'/exp OR acid) ²</i>	1	1	-
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 ^{1,2} #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 ³	157	787	26
Komparator 1 – refundowana technologia opcjonalna (bozentan)				
#15	<i>Bosentan ^{1,3}</i> <i>'bosentan'/exp OR bosentan ²</i>	1 834	4 993	132
#16	<i>Tracleer ^{1,3}</i> <i>'tracleer'/exp OR tracleer ²</i>	1 835	4 835	1
#17	<i>Actelion brand of bosentan monohydrate ^{1,3}</i> <i>actelion AND brand AND of AND 'bosentan'/exp AND monohydrate ²</i>	1 834	0	0
#18	<i>Ro 47-0203 OR Ro-47-0203 OR ro 47 0203 OR ro 470203 OR ro47-0203 OR ro47 0203 OR ro470203 ^{1,3}</i> <i>ro AND '47 0203' OR 'ro 47 0203'/exp OR ro AND 47 AND 0203 OR ro AND 470203 OR 'ro47 0203'/exp OR ro47 AND 0203 OR 'ro470203'/exp ²</i>	1 841	4 834	4
#19	<i>4-t-butyl-N-(6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl)benzenesulfonamide OR 4 tert butyl n [6 (2 hydroxyethoxy) 5 (2 methoxyphenoxy) 2, 2' bipyrimidin 4 yl] benzenesulfonamide ¹</i>	0	-	-
#20	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 ¹	1 842	4 994	134

20.1. Przegląd medycznych baz danych

#15 OR #16 OR #17 OR #18^{2,3}				
Razem (ambrisentan vs bozentan)				
#21	#14 AND #20	83	619	2
#22	#6 AND #21	69	213	2
#23	#22*	9	12	-
#24	#23**	8	12	-
Komparator 2 – refundowana technologia opcjonalna (iloprost)				
#25	<i>Iloprost^{1,3}</i> <i>'iloprost'/exp OR iloprost²</i>	2 325	5 351	252
#26	<i>Ciloprost^{1,3}</i> <i>'ciloprost'/exp OR ciloprost²</i>	2 326	5 124	0
#27	<i>Ventavis^{1,3}</i> <i>'ventavis'/exp OR ventavis²</i>	2 326	5 124	0
#28	<i>CoTherix Brand of Iloprost^{1,3}</i> <i>cotherix AND brand AND of AND ('iloprost'/exp OR iloprost)²</i>	2 325	0	0
#29	<i>ilomedin OR ilomedine^{1,3}</i> <i>'ilomedin'/exp OR ilomedin OR 'ilomedine'/exp OR ilomedine²</i>	26	5 131	3
#30	<i>ZK-36374 OR ZK 36374 OR ZK36374^{1,3}</i> <i>'zk 36374'/exp OR 'zk 36374' OR zk AND 36374 OR 'zk36374'/exp OR zk36374²</i>	2 330	5 130	5
#31	<i>sh 401 OR sh401 OR shl 401 a OR shl 401a OR shl401a^{1,3}</i> <i>sh AND 401 OR 'sh401'/exp OR sh401 OR shl AND 401 AND a OR shl AND 401a OR 'shl401a'/exp OR shl401a²</i>	45	5 124	22
#32	<i>5 [7 hydroxy 6 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 yn 1 yl) bicyclo [3.3.0] octan 3 ylidene] pentanoic acid OR hexahydro 5 hydroxy 4 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 ynyl) delta2 (1h), delta pentalenevaleric acid¹</i>	0	-	-
#33	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32¹ 25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31^{2,3}	2 386	5 359	276
Razem (ambrisentan vs iloprost)				
#34	#14 AND #33	24	398	0
#35	#6 AND #34	24	143	0
#36	#35*	4	9	-
#37	#36**	3	9	-
Komparator 3 – refundowana technologia opcjonalna (treprostynil)				
#38	<i>Treprostynil^{1,3}</i> <i>'treprostynil'/exp OR treprostynil²</i>	248	1 212	28
#39	<i>Remodulin^{1,3}</i> <i>'remodulin'/exp OR remodulin²</i>	250	1 184	1
#40	<i>UT15 compound OR UT-15 OR ut 15 OR ut15^{1,3}</i> <i>'ut15'/exp OR ut15 AND compound OR 'ut 15'/exp OR 'ut 15' OR ut AND 15 OR 'ut15'/exp OR ut15²</i>	266	21 026	78
#41	<i>tyvaso^{1,3}</i> <i>'tyvaso'/exp OR tyvaso²</i>	2	1 181	0
#42	<i>bw 15au OR bw15au OR 15au81^{1,3}</i> <i>bw AND 15au OR 'bw15au'/exp OR bw15au OR '15au81'/exp OR 15au81²</i>	17 938	1 183	0
#43	<i>lrx 15 OR lrx15^{1,3}</i> <i>lrx AND 15 OR 'lrx15'/exp OR lrx15²</i>	5	1 196	0

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

#44	<i>u 62840 OR u62840</i> ^{1,3} <i>u AND 62840 OR 'u62840'/exp OR u62840</i> ²	9	1 186	0
#45	<i>2 [2, 3, 3a, 4, 9, 9a hexahydro 2 hydroxy 1 (3 hydroxyoctyl) 1h benz [f] inden 5 yloxy] acetic acid OR 9 deoxy 3, 7 (1', 3' interphenylene) 2', 9 methano 3 oxa 4, 5, 6 trinor 13, 14 dihydroprostaglandin F1</i> ¹	0	-	-
#46	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 ¹ #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 ^{2,3}	18 212	21 081	106
Razem (ambrisentan vs treprostynil)				
#47	#14 AND #46	22	368	0
#48	#6 AND #47	18	135	0
#49	#48*	2	7	-
#50	#49**	1	7	-
Komparator 4 – refundowana technologia opcjonalna (duoterapia)				
#51	<i>sildenafil</i> ^{1,3} <i>'sildenafil'/exp OR sildenafil</i> ²	4 858	13 099	659
#52	<i>desmethyl sildenafil OR desmethylsildenafil</i> ^{1,3} <i>desmethyl AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) OR desmethylsildenafil</i> ²	4 858	33	4
#53	<i>homosildenafil</i> ^{1,2,3}	4 859	21	0
#54	<i>Viagra</i> ^{1,3} <i>'viagra'/exp OR viagra</i> ²	4 971	12 843	120
#55	<i>Revatio</i> ^{1,3} <i>'revatio'/exp OR revatio</i> ²	4 858	12 757	2
#56	<i>Pfizer brand 1 of sildenafil citrate OR Abbott brand of sildenafil citrate OR Pfizer brand 2 of sildenafil citrate</i> ^{1,3} <i>pfizer AND brand AND 1 AND of AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) AND ('citrate'/exp OR citrate) OR abbot AND brand AND of AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) AND ('citrate'/exp OR citrate) OR pfizer AND brand AND 2 AND of AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) AND ('citrate'/exp OR citrate)</i> ²	4 8058	0	0
#57	<i>1-((3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate) OR (5 [2 ethoxy 5 (4 methyl 1 piperazinylsulfonyl) phenyl] 6, 7 dihydro 1 methyl 3 propyl 1h pyrazolo [4, 3 d] pyrimidin 7 one</i> ¹	0	-	-
#58	<i>UK 92480-10 OR UK-92,480-10 OR uk 92480 OR uk 92480 10 OR uk92480 OR uk92480 10</i> ^{1,3} <i>'uk'/exp AND '92480 10' OR 'uk 92,480 10' OR 'uk'/exp AND 92480 OR 'uk'/exp AND 92480 AND 10 OR 'uk92480'/exp AND 10</i> ²	4 859	10 052	3
#59	<i>Acetildenafil OR Hydroxyhomosildenafil</i> ^{1,3} <i>acetildenafil OR hydroxyhomosildenafil</i> ²	4 859	27	0
#60	<i>aphrodiil OR edegra OR ejertol OR erectol OR erilin OR eroxim OR patrex OR penegra OR rigix OR ripol OR sildefil OR supra OR vigain OR vizarsin OR zwagra</i> ^{1,3} <i>'aphrodiil'/exp OR aphrodiil OR 'edegra'/exp OR edegra OR 'ejertol'/exp OR ejertol OR 'erectol'/exp OR erectol OR 'erilin'/exp OR erilin OR 'eroxim'/exp OR eroxim OR 'patrex'/exp OR patrex</i>	8 739	23 378	262

20.1. Przegląd medycznych baz danych

	OR 'penegra'/exp OR penegra OR 'rigix'/exp OR rigix OR 'ripol'/exp OR ripol OR 'sildefil'/exp OR sildefil OR supra OR 'vigain'/exp OR vigain OR 'vizarsin'/exp OR vizarsin OR 'zwagra'/exp OR zwagra ²			
#61	#51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 ¹ #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #58 OR #59 OR #60 ^{2,3}	13 702	23 789	934
#62	#33 AND #61	127	1 207	7
Razem (ambrisentan vs duoterapia)				
#63	#14 AND #62	23	386	0
#64	#6 AND #63	23	141	0
#65	#64*	4	9	-
#66	#65**	3	9	-

Central Register of Controlled Trials.

* zastosowane filtry: **baza Pubmed** - Humans, Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; **baza Embase**: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial, tylko Embase; **baza Cochrane** nie stosowano.

** zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: baza PubMed, Embase English, French, German, Polish.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów nie zidentyfikowano żadnych pierwotnych badań klinicznych o najwyższej wiarygodności, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa ambrisentanu (Volibris®) w bezpośrednim porównaniu z bozentanem, iloprostem, treprostynilem, a także duoterapią (sydenafil + iloprost) w leczeniu ████████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według WHO.

W wyniku selekcji odnalezionych publikacji zidentyfikowano natomiast 1 badanie kliniczne dotyczące zastosowania ambrisentanu w terapii ████████ tętniczego nadciśnienia płucnego przeprowadzone bez grupy kontrolnej oraz randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania ambrisentanu w terapii ████████ u tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu do placebo.

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego efektów klinicznych ambrisentanu z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) w leczeniu ████████ tętniczego nadciśnienia płucnego zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego poprzez wspólny komparator w odniesieniu do analizowanych preparatów w analizowanym wskazaniu.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

20.1.4. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (porównanie pośrednie)

Ambrisentan (Volibris®) – identyfikacja wszystkich potencjalnych komparatorów

Tabela 38. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (data ostatniego wyszukania: 10.06.2012r.).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>pulmonary arterial hypertension OR pulmonary artery hypertension^{1,3} pulmonary AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR pulmonary AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	15 637	23 080	721
#2	<i>hypertensive pulmonary vascular disease^{1,3} hypertensive AND pulmonary AND vascular AND ('disease'/exp OR disease)²</i>	39 165	2 895	22
#3	<i>lung arterial hypertension OR lung artery hypertension^{1,3} 'lung'/exp OR lung AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR 'lung'/exp OR lung AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	14 732	25 120	223
#4	<i>pulmonary hypertensive disease OR pulmonary hypertensive diseases^{1,3} pulmonary AND hypertensive AND ('disease'/exp OR disease) OR pulmonary AND hypertensive AND ('diseases'/exp OR diseases)²</i>	42 594	4 159	63
#5	<i>pulmonary hypertensive disorder OR pulmonary hypertensive disorders^{1,3} pulmonary AND hypertensive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR pulmonary AND hypertensive AND disorders²</i>	42 575	926	6
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	42 4926	30 407	825
Interwencja wnioskowana (ambrisentan)				
#7	<i>Ambrisentan^{1,3} 'ambrisentan'/exp OR ambrisentan²</i>	150	781	26
#8	<i>Volibris^{1,3} 'volibris'/exp OR volibris²</i>	1	766	0
#9	<i>Letairis^{1,3} 'letairis'/exp OR letairis²</i>	151	766	0
#10	<i>Gilead brand of ambrisentan^{1,3} gilead AND brand AND of AND ('ambrisentan'/exp OR ambrisentan)²</i>	150	0	0
#11	<i>LU 208075 OR LU-208075 OR LU208075^{1,3} lu AND 208075 OR 'lu 208075' OR lu208075²</i>	150	29	0
#12	<i>BSF 208075 OR BSF208075 OR BSF-208075^{1,3} bsf AND 208075 OR 'bsf208075'/exp OR bsf208075 OR 'bsf 208075'/exp OR 'bsf 208075'²</i>	155	766	0

#13	2 (4, 6 dimethyl 2 pyrimidinyloxy) 3 methoxy 3, 3 diphenylpropionic acid OR 2 (4, 6 dimethylpyrimidin 2 yloxy) 3 methoxy 3, 3 diphenylpropionic acid ¹ 4, AND 6 AND dimethyl AND 2 AND pyrimidinyloxy AND methoxy AND 3, AND 3 AND diphenylpropionic AND ('acid'/exp OR acid) OR 2 AND 4, AND 6 AND dimethylpyrimidin AND 2 AND yloxy AND methoxy AND 3, AND 3 AND diphenylpropionic AND ('acid'/exp OR acid) ²	1	1	-
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 ^{1,2} #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 ³	157	787	26
Razem				
#15	#6 AND #14	106	234	22
#16	#15*	22	14	-
#17	#16**	21	14	-

Central Register of Controlled Trials.

* zastosowane filtry: **baza Pubmed** - *Humans, Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports*; **baza Embase**: *Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial*, tylko *Embase*; **baza Cochrane** nie stosowano.

** zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: *baza PubMed, Embase English, French, German, Polish*.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego interwencji wnioskowanej (ambrisentan) z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) w leczeniu ██████████ tętniczego nadciśnienia płucnego. W wyniku selekcji odnalezionych publikacji zidentyfikowano natomiast 1 badanie kliniczne dotyczące zastosowania ambrisentanu w terapii ██████████ tętniczego nadciśnienia płucnego przeprowadzone bez grupy kontrolnej oraz randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania ambrisentanu w terapii ██████████ u tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu do placebo. Ponadto, zidentyfikowano również badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania ambrisentanu.

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego efektów klinicznych ambrisentanu z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) w leczeniu ██████████ tętniczego nadciśnienia płucnego (brak grupy kontrolnej w jedynym dostępnym badaniu dotyczącym zastosowania ambrisentanu w analizowanym wskazaniu) oraz zidentyfikowaniu randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ambrisentanu w leczeniu ██████████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego poprzez wspólny komparator w odniesieniu do analizowanych preparatów stosowanych w ramach ██████████ u leczenia. Ponadto, podjęto również próbę identyfikacji badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności) dotyczących zastosowania komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych w leczeniu ██████████ tętniczego nadciśnienia płucnego.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Ponieważ, w przypadku ambrisentanu zidentyfikowano badania RCT oceniającej jego efektywność kliniczną tylko względem placebo, będzie ono stanowić poszukiwany komparator wspólny w przypadku badań dotyczących zastosowania bozentanu, iloprostu, treprostynilu oraz duoterapii w leczeniu █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego. Autorzy opracowania nie zdecydowali się jednak na ograniczenia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych do rzutu leczenia (I lub II) oraz wybranego wspólnego komparatora (placebo) w ramach porównania pośredniego z uwagi na małą liczbę dostępnych doniesień naukowych dotyczących terapii tętniczego nadciśnienia płucnego, posiadającego status choroby ultrazadkiej. Założono, że potencjalnie przydatne do porównania pośredniego badania kliniczne (█████), jak również badania dotyczące █████ leczenia, w ramach których oceniano efekty kliniczne wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) zostaną wyodrębnione w drodze selekcji publikacji odnalezionych w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych.

Bozentan (Tracleer®)

Tabela 39. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla produktu leczniczego Tracleer® (bozentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (data ostatniego wyszukania: 10.06.2012r.).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskrytory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane # ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>pulmonary arterial hypertension OR pulmonary artery hypertension^{1,3} pulmonary AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR pulmonary AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	15 637	23 080	721
#2	<i>hypertensive pulmonary vascular disease^{1,3} hypertensive AND pulmonary AND vascular AND ('disease'/exp OR disease)²</i>	39 165	2 895	22
#3	<i>lung arterial hypertension OR lung artery hypertension^{1,3} 'lung'/exp OR lung AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR 'lung'/exp OR lung AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	14 732	25 120	223
#4	<i>pulmonary hypertensive disease OR pulmonary hypertensive diseases^{1,3} pulmonary AND hypertensive AND ('disease'/exp OR disease) OR pulmonary AND hypertensive AND ('diseases'/exp OR diseases)²</i>	42 594	4 159	63
#5	<i>pulmonary hypertensive disorder OR pulmonary hypertensive disorders^{1,3} pulmonary AND hypertensive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR pulmonary AND hypertensive AND disorders²</i>	42 575	926	6
#6	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</i>	42 926	30 407	825
Komparator – refundowana technologia opcjonalna (bozentan)				

20.1. Przegląd medycznych baz danych

#7	<i>Bosentan</i> ^{1,3} <i>'bosentan'/exp OR bosentan</i> ²	1 834	4 993	132
#8	<i>Tracleer</i> ^{1,3} <i>'tracleer'/exp OR tracleer</i> ²	1 835	4 835	1
#9	<i>Actelion brand of bosentan monohydrate</i> ^{1,3} <i>actelion AND brand AND of AND 'bosentan'/exp AND monohydrate</i> ²	1 834	0	0
#10	<i>Ro 47-0203 OR Ro-47-0203 OR ro 47 0203 OR ro 470203 OR ro47-0203 OR ro47 0203 OR ro470203</i> ^{1,3} <i>ro AND '47 0203' OR 'ro 47 0203'/exp OR ro AND 47 AND 0203 OR ro AND 470203 OR 'ro47 0203'/exp OR ro47 AND 0203 OR 'ro470203'/exp</i> ²	1 841	4 834	4
#11	<i>4-t-butyl-N-(6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl)benzenesulfonamide OR 4 tert butyl n [6 (2 hydroxyethoxy) 5 (2 methoxyphenoxy) 2, 2' bipyrimidin 4 yl] benzenesulfonamide</i> ¹	0	-	-
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 ¹ #7 OR #8 OR #9 OR #10 ^{2,3}	1 842	4 994	134
Razem				
#13	#6 AND #12	830	1 145	61
#14	#13*	287	62	-
#15	#14**	271	62	-

Central Register of Controlled Trials. * zastosowane filtry: **baza Pubmed** - Human, Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; **baza Embase**: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial, tylko Embase; **baza Cochrane** nie stosowano. ** zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: baza PubMed, Embase English, French, German, Polish.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa bozentanu w leczeniu ██████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w bezpośrednim porównaniu do placebo. Ponadto, zidentyfikowano jedynie badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania bozentanu w terapii ██████ u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego.

Iloprost (Ventavis®)

Tabela 40. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla produktu leczniczego Ventavis® (iloprost) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (data ostatniego wyszukania: 10.06.2012r.).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>pulmonary arterial hypertension OR pulmonary artery hypertension</i> ^{1,3} <i>pulmonary AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension)</i>	15 637	23 080	721

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu ██████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

	<i>OR pulmonary AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension) ²</i>			
#2	<i>hypertensive pulmonary vascular disease ^{1,3} hypertensive AND pulmonary AND vascular AND ('disease'/exp OR disease) ²</i>	39 165	2 895	22
#3	<i>lung arterial hypertension OR lung artery hypertension ^{1,3} 'lung'/exp OR lung AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR 'lung'/exp OR lung AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension) ²</i>	14 732	25 120	223
#4	<i>pulmonary hypertensive disease OR pulmonary hypertensive diseases ^{1,3} pulmonary AND hypertensive AND ('disease'/exp OR disease) OR pulmonary AND hypertensive AND ('diseases'/exp OR diseases) ²</i>	42 594	4 159	63
#5	<i>pulmonary hypertensive disorder OR pulmonary hypertensive disorders ^{1,3} pulmonary AND hypertensive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR pulmonary AND hypertensive AND disorders ²</i>	42 575	926	6
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	42 926	30 407	825
Komparator – refundowana technologia opcjonalna (iloprost)				
#7	<i>Iloprost ^{1,3} 'iloprost'/exp OR iloprost ²</i>	2 325	5 351	252
#8	<i>Ciloprost ^{1,3} 'ciloprost'/exp OR ciloprost ²</i>	2 326	5 124	0
#9	<i>Ventavis ^{1,3} 'ventavis'/exp OR ventavis ²</i>	2 326	5 124	0
#10	<i>CoTherix Brand of Iloprost ^{1,3} cotherix AND brand AND of AND ('iloprost'/exp OR iloprost) ²</i>	2 325	0	0
#11	<i>ilomedin OR ilomedine ^{1,3} 'ilomedin'/exp OR ilomedin OR 'ilomedine'/exp OR ilomedine ²</i>	26	5 131	3
#12	<i>ZK-36374 OR ZK 36374 OR ZK36374 ^{1,3} 'zk 36374'/exp OR 'zk 36374' OR zk AND 36374 OR 'zk36374'/exp OR zk36374 ²</i>	2 330	5 130	5
#13	<i>sh 401 OR sh401 OR shl 401 a OR shl 401a OR sh401a ^{1,3} sh AND 401 OR 'sh401'/exp OR sh401 OR shl AND 401 AND a OR shl AND 401a OR 'sh401a'/exp OR sh401a ²</i>	45	5 124	22
#14	<i>5 [7 hydroxy 6 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 yn 1 yl) bicyclo [3.3.0] octan 3 ylidene] pentanoic acid OR hexahydro 5 hydroxy 4 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 ynyl) delta2 (1h), delta pentalenevaleric acid ¹</i>	0	-	-
#15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14¹ #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 ^{2,3}	2 386	5 359	276
Razem				
#16	#6 AND #15	447	802	23
#17	#16*	174	43	-
#18	#17**	166	43	-

Central Register of Controlled Trials. * zastosowane filtry: **baza Pubmed** - Human, Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; **baza Embase**: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial, tylko Embase; **baza Cochrane** nie stosowano. ** zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: baza PubMed, Embase English, French, German, Polish.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badanie kliniczne, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa iloprostu podawanego w postaci wziewnej w leczeniu ██████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w bezpośrednim porównaniu do placebo. Ponadto, zidentyfikowano badanie o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania iloprostu w terapii ██████ u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego.

Treprostynil (Remodulin®)

Tabela 41. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla produktu leczniczego Remodulin® (treprostynil) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (data ostatniego wyszukania: 10.06.2012r.).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>pulmonary arterial hypertension OR pulmonary artery hypertension^{1,3} pulmonary AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR pulmonary AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	15 637	23 080	721
#2	<i>hypertensive pulmonary vascular disease^{1,3} hypertensive AND pulmonary AND vascular AND ('disease'/exp OR disease)²</i>	39 165	2 895	22
#3	<i>lung arterial hypertension OR lung artery hypertension^{1,3} 'lung'/exp OR lung AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR 'lung'/exp OR lung AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension)²</i>	14 732	25 120	223
#4	<i>pulmonary hypertensive disease OR pulmonary hypertensive diseases^{1,3} pulmonary AND hypertensive AND ('disease'/exp OR disease) OR pulmonary AND hypertensive AND ('diseases'/exp OR diseases)²</i>	42 594	4 159	63
#5	<i>pulmonary hypertensive disorder OR pulmonary hypertensive disorders^{1,3} pulmonary AND hypertensive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR pulmonary AND hypertensive AND disorders²</i>	42 575	926	6
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	42 926	30 407	825
Komparator – refundowana technologia opcjonalna (treprostynil)				
#7	<i>Treprostynil^{1,3} 'treprostynil'/exp OR treprostynil²</i>	248	1 212	28
#8	<i>Remodulin^{1,3} 'remodulin'/exp OR remodulin²</i>	250	1 184	1
#9	<i>UT15 compound OR UT-15 OR ut 15 OR ut15^{1,3} 'ut15'/exp OR ut15 AND compound OR 'ut 15'/exp OR 'ut 15' OR ut AND 15 OR 'ut15'/exp OR ut15²</i>	266	21 026	78

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

#10	<i>tyvaso</i> ^{1,3} <i>'tyvaso'/exp OR tyvaso</i> ²	2	1 181	0
#11	<i>bw 15au OR bw15au OR 15au81</i> ^{1,3} <i>bw AND 15au OR 'bw15au'/exp OR bw15au OR '15au81'/exp OR 15au81</i> ²	17 938	1 183	0
#12	<i>lrx 15 OR lrx15</i> ^{1,3} <i>lrx AND 15 OR 'lrx15'/exp OR lrx15</i> ²	5	1 196	0
#13	<i>u 62840 OR u62840</i> ^{1,3} <i>u AND 62840 OR 'u62840'/exp OR u62840</i> ²	9	1 186	0
#14	<i>2 [2, 3, 3a, 4, 9, 9a hexahydro 2 hydroxy 1 (3 hydroxyoctyl) 1h benz [f] inden 5 yloxy] acetic acid OR 9 deoxy 3, 7 (1', 3' interphenylene) 2', 9 methano 3 oxa 4, 5, 6 trinor 13, 14 dihydroprostaglandin F1</i> ¹	0	-	-
#15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 ^{2,3}	18 212	21 081	106
Razem				
#16	#6 AND #15	277	487	23
#17	#16*	68	28	-
#18	#17**	64	28	-

Central Register of Controlled Trials. * zastosowane filtry: **baza Pubmed** - *Humans, Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports*; **baza Embase**: *Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial*, tylko Embase; **baza Cochrane** nie stosowano. ** zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: baza PubMed, Embase *English, French, German, Polish*.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa treprostynilu podawanego w postaci ciągłej infuzji podskórnej w leczeniu █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego względem placebo. Ponadto, nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności) dotyczących zastosowania treprostynilu w terapii █████ u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego.

Duoterapia (iloprost + sildenafil)

Tabela 42. Strategia i wynik wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie PubMed, Embase oraz Cochrane Database of Clinical Trials dla duoterapii obejmującej stosowanie produktu leczniczego Ventavis® (iloprost) oraz Revatio® (sildenafil) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (data ostatniego wyszukania: 10.06.2012r.).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane# ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>pulmonary arterial hypertension OR pulmonary artery hypertension</i> ^{1,3}	15 637	23 080	721

20.1. Przegląd medycznych baz danych

	<i>pulmonary AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR pulmonary AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension) ²</i>			
#2	<i>hypertensive pulmonary vascular disease ^{1,3} hypertensive AND pulmonary AND vascular AND ('disease'/exp OR disease) ²</i>	39 165	2 895	22
#3	<i>lung arterial hypertension OR lung artery hypertension ^{1,3} 'lung'/exp OR lung AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR 'lung'/exp OR lung AND ('artery'/exp OR artery) AND ('hypertension'/exp OR hypertension) ²</i>	14 732	25 120	223
#4	<i>pulmonary hypertensive disease OR pulmonary hypertensive diseases ^{1,3} pulmonary AND hypertensive AND ('disease'/exp OR disease) OR pulmonary AND hypertensive AND ('diseases'/exp OR diseases) ²</i>	42 594	4 159	63
#5	<i>pulmonary hypertensive disorder OR pulmonary hypertensive disorders ^{1,3} pulmonary AND hypertensive AND ('disorder'/exp OR disorder) OR pulmonary AND hypertensive AND disorders ²</i>	42 575	926	6
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	42 926	30 407	825
Komparator – refundowana technologia opcjonalna (duoterapia)				
#7	<i>Iloprost ^{1,3} 'iloprost'/exp OR iloprost ²</i>	2 325	5 351	252
#8	<i>Ciloprost ^{1,3} 'ciloprost'/exp OR ciloprost ²</i>	2 326	5 124	0
#9	<i>Ventavis ^{1,3} 'ventavis'/exp OR ventavis ²</i>	2 326	5 124	0
#10	<i>CoTherix Brand of Iloprost ^{1,3} cotherix AND brand AND of AND ('iloprost'/exp OR iloprost) ²</i>	2 325	0	0
#11	<i>ilomedin OR ilomedine ^{1,3} 'ilomedin'/exp OR ilomedin OR 'ilomedine'/exp OR ilomedine ²</i>	26	5 131	3
#12	<i>ZK-36374 OR ZK 36374 OR ZK36374 ^{1,3} 'zk 36374'/exp OR 'zk 36374' OR zk AND 36374 OR 'zk36374'/exp OR zk36374 ²</i>	2 330	5 130	5
#13	<i>sh 401 OR sh401 OR shl 401 a OR shl 401a OR shl401a ^{1,3} sh AND 401 OR 'sh401'/exp OR sh401 OR shl AND 401 AND a OR shl AND 401a OR 'shl401a'/exp OR shl401a ²</i>	45	5 124	22
#14	<i>5 [7 hydroxy 6 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 yn 1 yl) bicyclo [3.3.0] octan 3 ylidene] pentanoic acid OR hexahydro 5 hydroxy 4 (3 hydroxy 4 methyl 1 octen 6 ynyl) delta2 (1h), delta pentalenevaleric acid ¹</i>	0	-	-
#15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14¹ #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 ^{2,3}	2 386	5 359	276
#16	<i>sildenafil ^{1,3} 'sildenafil'/exp OR sildenafil ²</i>	4 858	13 099	659
#17	<i>desmethyl sildenafil OR desmethylsildenafil ^{1,3} desmethyl AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) OR desmethylsildenafil ²</i>	4 858	33	4
#18	<i>homosildenafil ^{1,2,3}</i>	4 859	21	0
#19	<i>Viagra ^{1,3}</i>	4 971	12 843	120

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

	<i>'viagra'/exp OR viagra</i> ²			
#20	<i>Revatio</i> ^{1,3} <i>'revatio'/exp OR revatio</i> ²	4 858	12 757	2
#21	<i>Pfizer brand 1 of sildenafil citrate OR Abbott brand of sildenafil citrate OR Pfizer brand 2 of sildenafil citrate</i> ^{1,3} <i>pfizer AND brand AND 1 AND of AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) AND ('citrate'/exp OR citrate) OR abott AND brand AND of AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) AND ('citrate'/exp OR citrate) OR pfizer AND brand AND 2 AND of AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) AND ('citrate'/exp OR citrate)</i> ²	4 8058	0	0
#22	<i>1-((3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine citrate) OR (5 [2 ethoxy 5 (4 methyl 1 piperazinylsulfonyl) phenyl] 6, 7 dihydro 1 methyl 3 propyl 1h pyrazolo [4, 3 d] pyrimidin 7 one</i> ¹	0	-	-
#23	<i>UK 92480-10 OR UK-92,480-10 OR uk 92480 OR uk 92480 10 OR uk92480 OR uk92480 10</i> ^{1,3} <i>'uk'/exp AND '92480 10' OR 'uk 92,480 10' OR 'uk'/exp AND 92480 OR 'uk'/exp AND 92480 AND 10 OR 'uk92480'/exp AND 10</i> ²	4 859	10 052	3
#24	<i>Acetildenafil OR Hydroxyhomosildenafil</i> ^{1,3} <i>acetildenafil OR hydroxyhomosildenafil</i> ²	4 859	27	0
#25	<i>aphrodit OR edegra OR ejertol OR erectol OR erilin OR eroxim OR patrex OR penegra OR rigix OR ripol OR sildefil OR supra OR vigen OR vizarsin OR zwagra</i> ^{1,3} <i>'aphrodit'/exp OR aphrodit OR 'edegra'/exp OR edegra OR 'ejertol'/exp OR ejertol OR 'erectol'/exp OR erectol OR 'erilin'/exp OR erilin OR 'erolim'/exp OR erolim OR 'patrex'/exp OR patrex OR 'penegra'/exp OR penegra OR 'rigix'/exp OR rigix OR 'ripol'/exp OR ripol OR 'sildefil'/exp OR sildefil OR supra OR 'vigen'/exp OR vigen OR 'vizarsin'/exp OR vizarsin OR 'zwagra'/exp OR zwagra</i> ²	8 739	23 378	262
#26	<i>#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25</i> ¹ <i>#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #23 OR #24 OR #25</i> ^{2,3}	13 702	23 789	934
#27	#15 AND #26	127	1 207	7
Razem				
#28	#6 AND #27	115	451	4
#29	#28*	34	22	-
#30	#29**	32	22	-

Central Register of Controlled Trials. * zastosowane filtry: **baza Pubmed** - Human, Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; **baza Embase**: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial, tylko Embase; **baza Cochrane** nie stosowano. ** zastosowane filtry dotyczące języka publikacji: baza PubMed, Embase English, French, German, Polish.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów nie zidentyfikowano badań klinicznych, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa sildenafilu

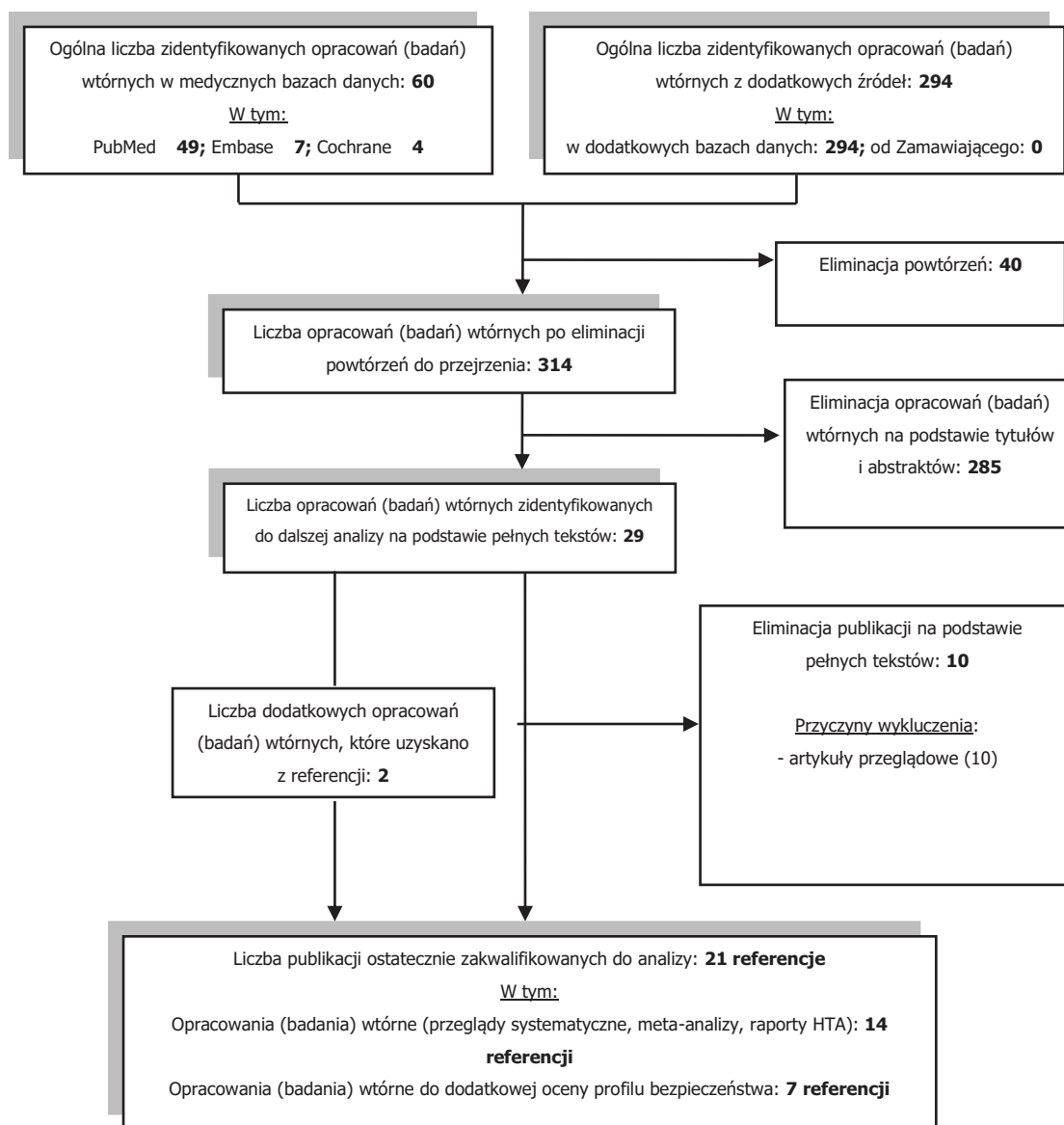
stosowanego w skojarzeniu z iloprostem w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w bezpośrednim porównaniu do placebo. Ponadto, nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności) dotyczących zastosowania duoterapii (syldenafil + iloprost) w terapii █████ u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego.

20.1.5. Wyniki przeszukiwania medycznych baz danych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej ambrisentanu stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Poniżej przedstawiono schematy (diagramy zgodne z PRISMA) dotyczące wyszukiwania w trzech podstawowych medycznych bazach danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase i Cochrane*), w których zawierały się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ badań klinicznych).

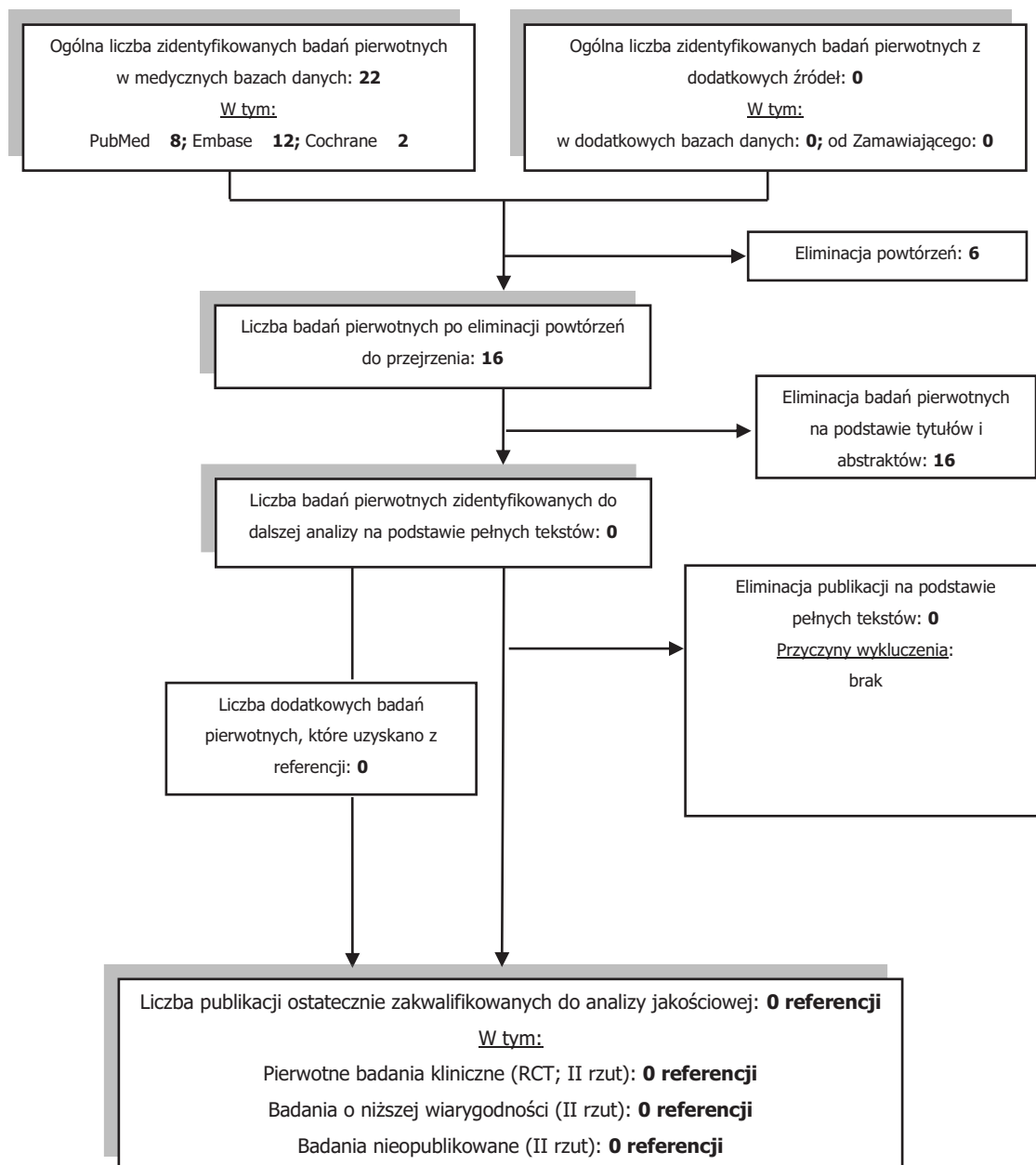
Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 14 opracowań (badań) wtórnych [68]-[81], w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej ambrisentanu stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (3 przeglądy systematyczne [76], [79], [80], 2 meta-analizy [70], [71], 3 raporty HTA [77], [78], [81] oraz 5 wartościowych opracowań przeglądowych [69], [72], [73], [74], [75], a także raport oceniający EPAR dla produktu leczniczego Volibris® [68]). W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ambrisentanu uwzględniono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Volibris® [50], Streszczenia EPAR [51], 4 raportów o działaniach niepożądanych związanych z

zastosowaniem ambrisentanu dostępnych na stronie internetowej FDA [52]-[55], opracowania (badania) wtórne dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego u kobiet w ciąży [67], oraz uwzględnionego wcześniej raportu opracowanego przez *Health Canada* [81].

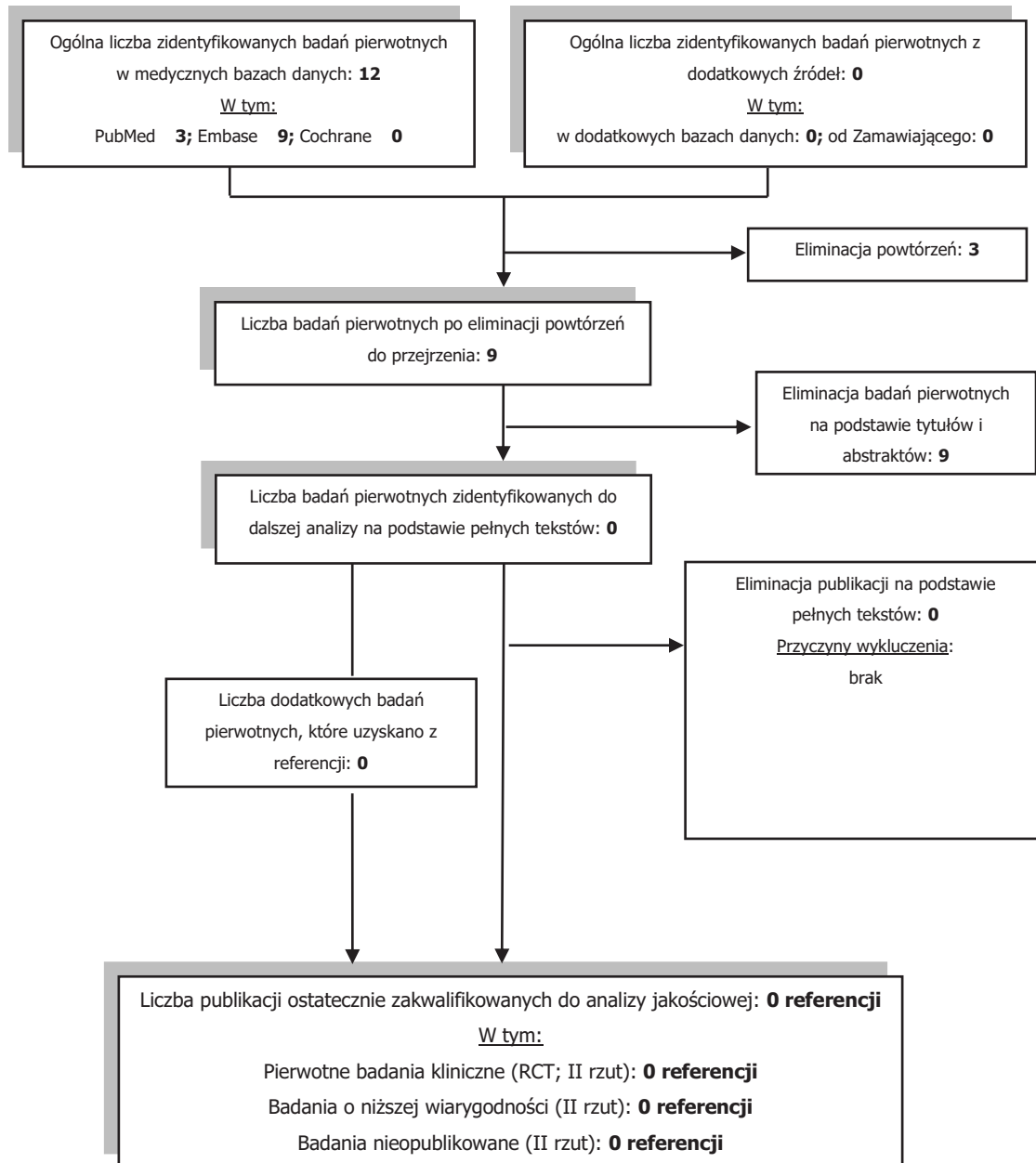


Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu do bozentanu.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych publikacji dotyczących randomizowanych badań klinicznych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego w leczeniu ■

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu ■■■ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

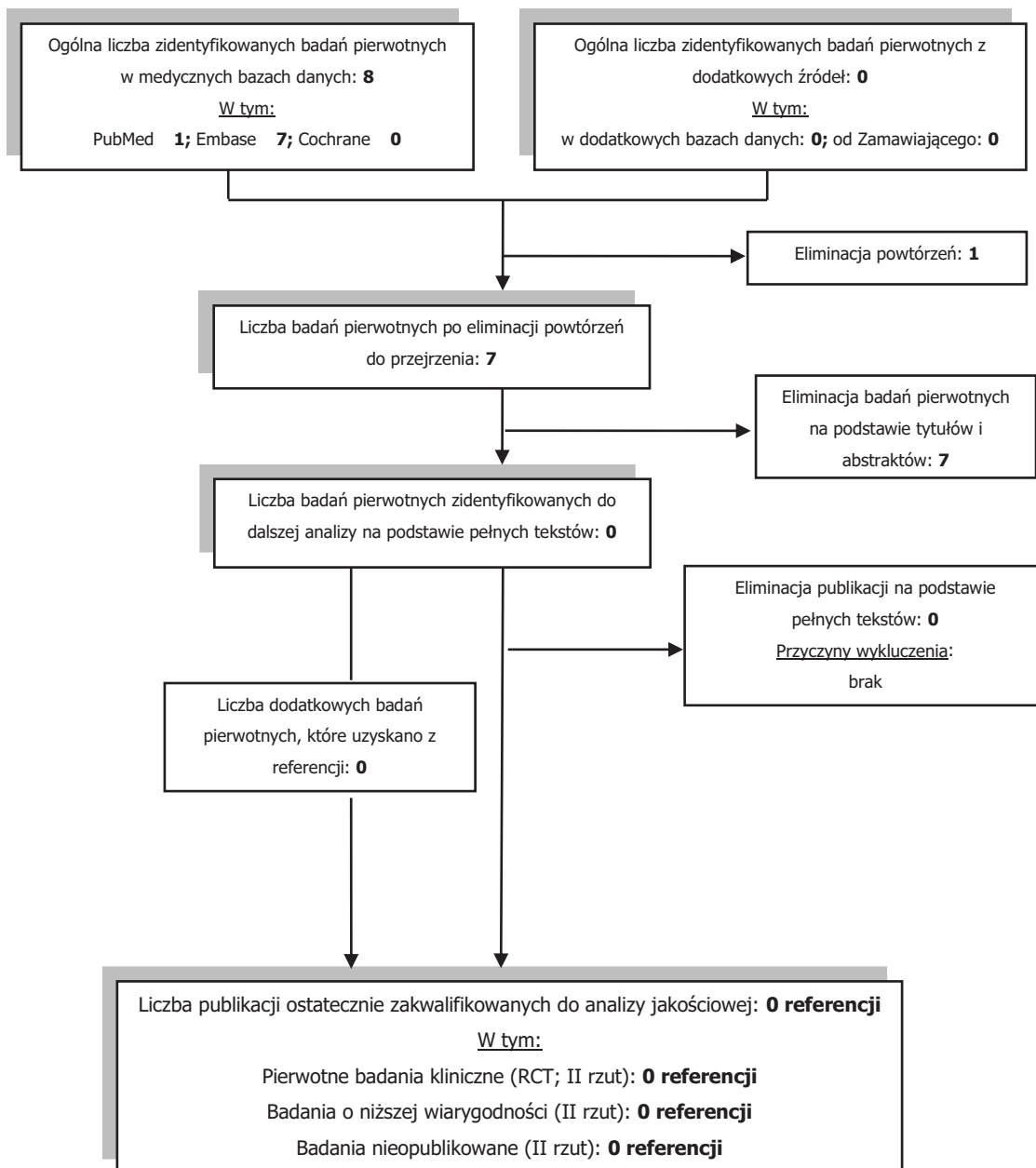
■■■ tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu do bozentanu, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.



Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu do iloprostu.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych publikacji dotyczących randomizowanych badań klinicznych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego w leczeniu ■■■

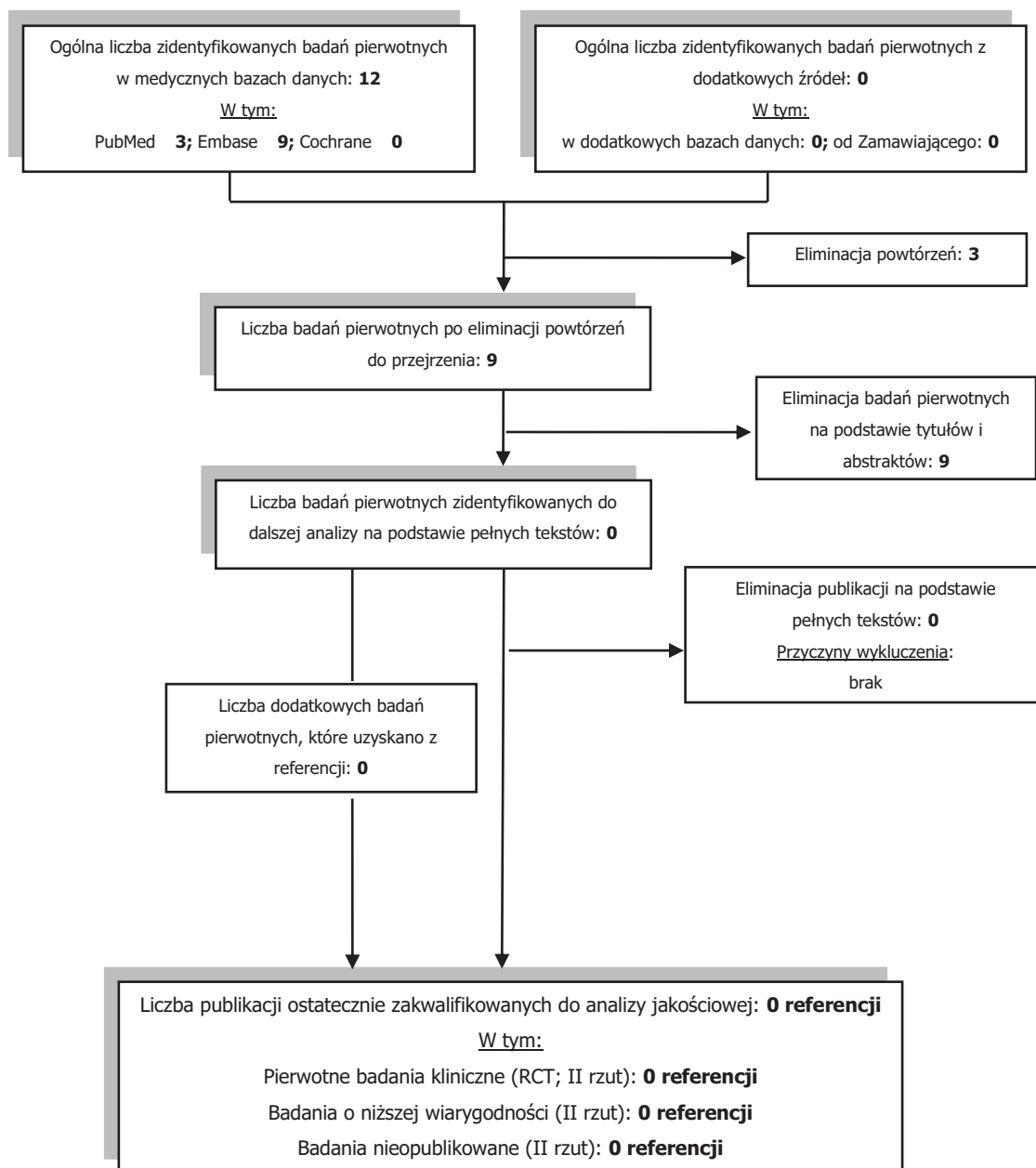
■ tężniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu do iloprostu, u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tężniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu do treprostynilu.

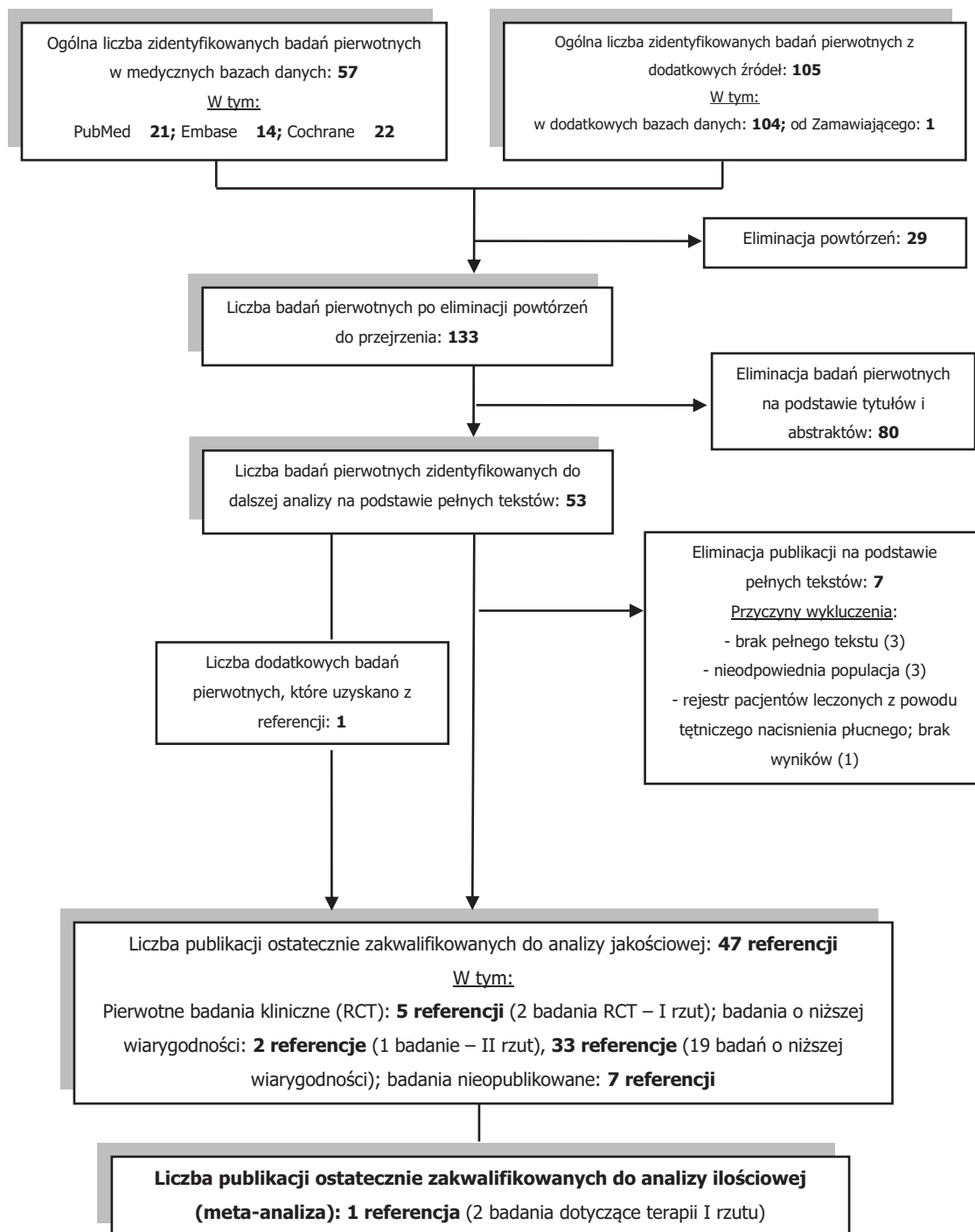
W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych publikacji dotyczących randomizowanych badań klinicznych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego w leczeniu ■ ■ tężniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu do treprostynilu u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu ■■■ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.



Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu do duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych publikacji dotyczących randomizowanych badań klinicznych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego w leczeniu ■■■ ■■■ tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu do duoterapii (syldenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem), u chorych w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.



Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Odnaleziono jedno badanie kliniczne [1]-[2], przeprowadzone bez grupy kontrolnej, w którym oceniano efekty kliniczne ambrisentanu w grupie pacjentów, leczonych wcześniej bozentanem i/lub sitaksentanem. Zidentyfikowano również 2 randomizowane badania kliniczne opisane w publikacjach

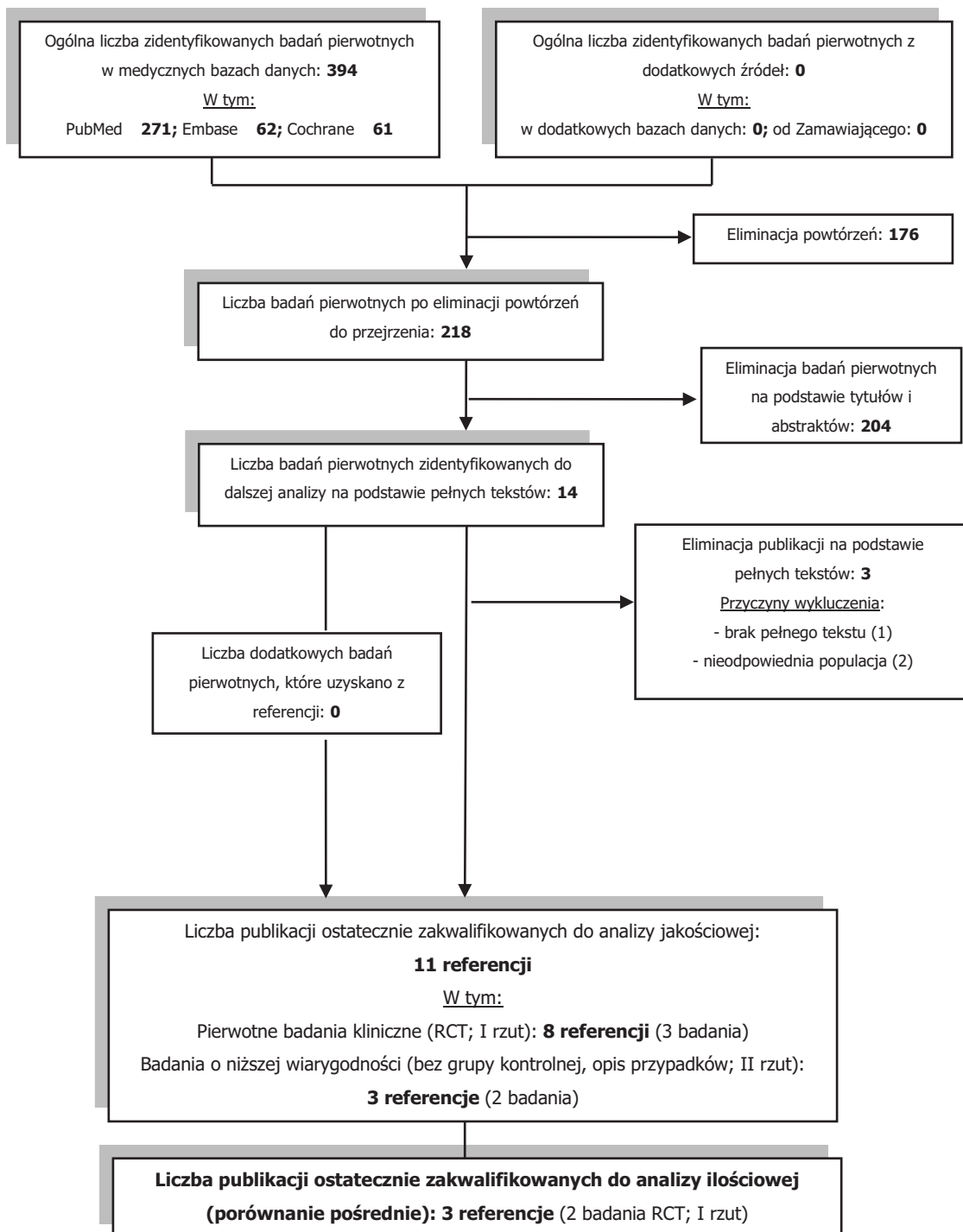
Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

[3]-[7], w których oceniano efekty kliniczne ambrisentanu w leczeniu █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z placebo (badania o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2).

W wyniku selekcji odnalezionych publikacji wyodrębniono również publikacje dotyczące długoterminowego, otwartego badania klinicznego o akronimie ARIES-E będącego kontynuacją badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [20]-[27], dwa badania kliniczne II fazy typu *dose-ranging*, w których oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa różnych dawek ambrisentanu, opisane w publikacjach [28]-[30] oraz [31]-[34], jak również badanie bez grupy kontrolnej dotyczące oceny efektów klinicznych ambrisentanu w heterogenicznej populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii i poddawanych różnym terapiom wspomagającym opisane w 2 publikacjach [35]-[36]. Odnaleziono także doniesienia naukowe o niższej wiarygodności dotyczące oceny efektów klinicznych stosowania ambrisentanu w leczeniu zespołu Eisenmengera [41], a także stosowania ambrisentanu w terapii skojarzonej z syldenofilem u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (2 badania) [37]-[39], [40].

W dodatkowej analizie profilu bezpieczeństwa ambrisentanu uwzględniono ponadto, 10 publikacji dotyczących badań, w których oceniano ryzyko wystąpienia interakcji lekowych w trakcie terapii ambrisentanem [57]-[66]. Ponadto, w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa uwzględniono również wyniki nieopublikowanego badania post-marketingowego o akronimie VOLT opisanego w dwóch referencjach [43] i [56].

Na stronach rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.gsk-clinicalstudyregister.com) odnaleziono łącznie 7 badań klinicznych [42]-[49], [56] (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; wstrzymanych; zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) dotyczących zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, które również zostały opisane w niniejszej analizie klinicznej.

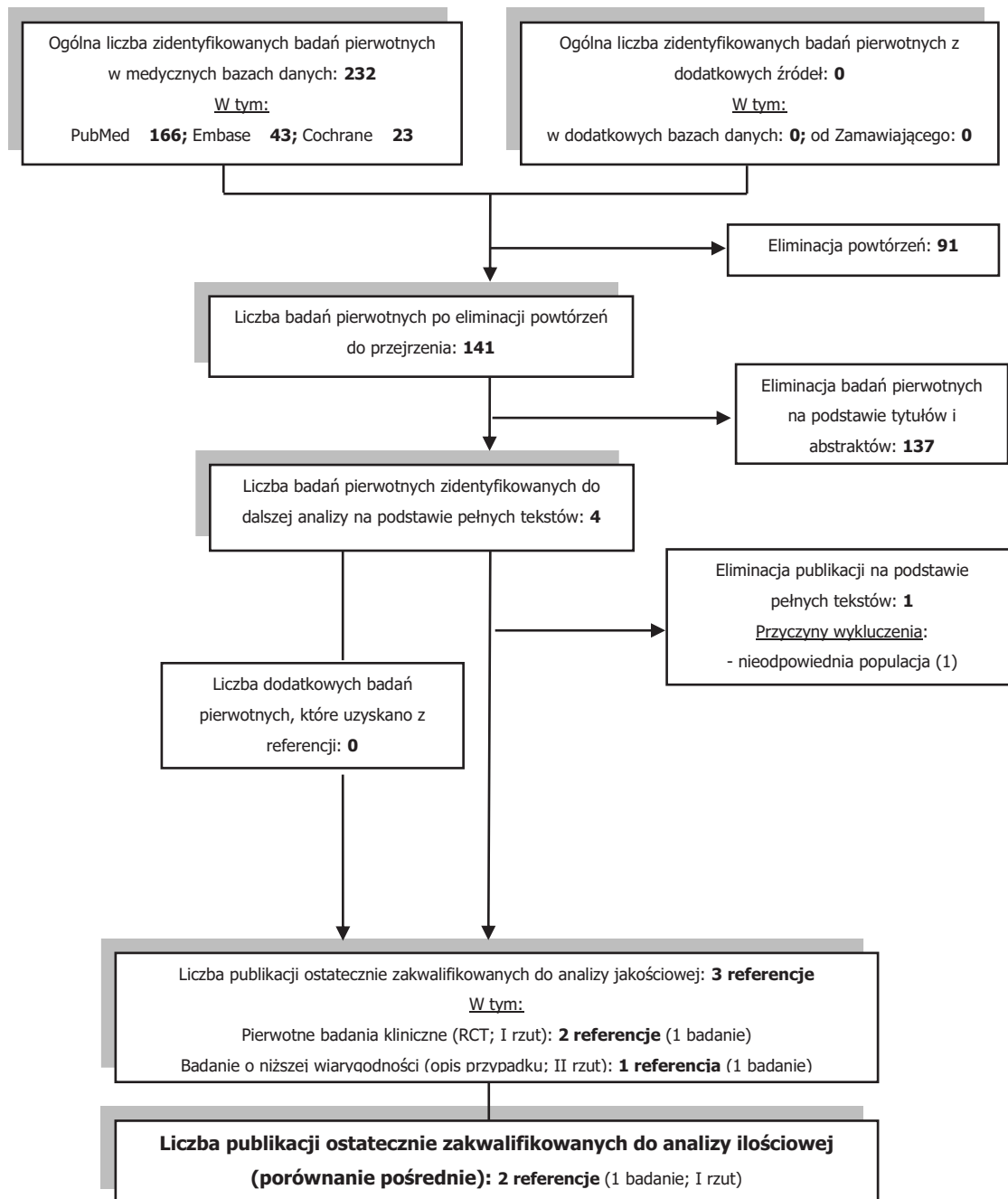


Schemat 7. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tracleer® (bozentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Zidentyfikowano dwa badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej oraz opis przypadków) dotyczące zastosowania bozentanu w terapii [redacted] u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego [140]-[141], [142]. Ponadto, w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych w celu odnalezienia badań klinicznych potencjalnie przydatnych do wykonania porównania

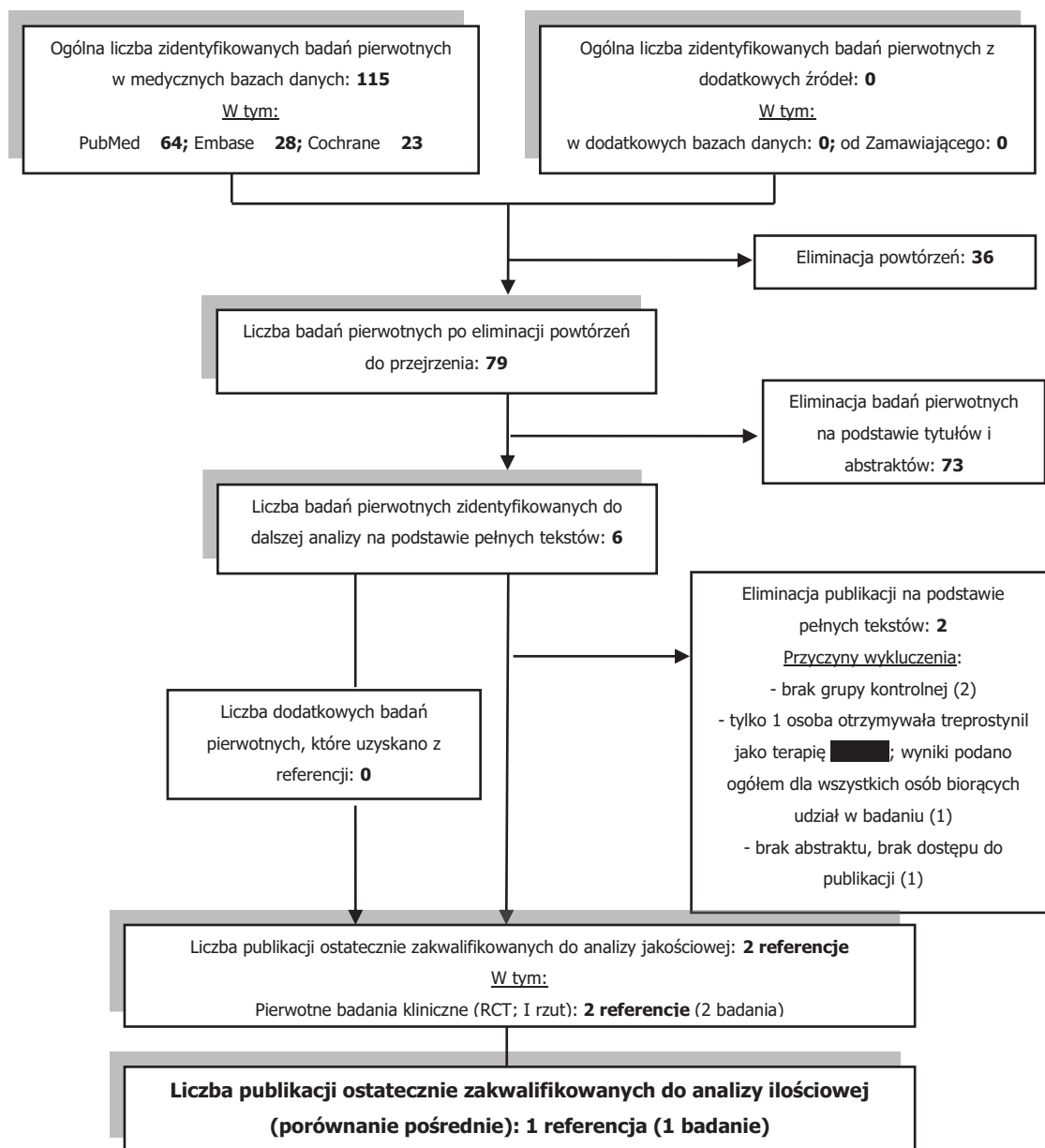
Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

pośredniego wyodrębniono randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa bozentanu w bezpośrednim porównaniu z placebo w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddanych terapii █████ u (3 badania) [8], [9]-[10], [11]-[15].



Schemat 8. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ventavis® (iloprost) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Zidentyfikowano jedno badanie o niższej wiarygodności (opis przypadku) dotyczące zastosowania iloprostu w terapii █████ u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego) [139]. Ponadto, w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych w celu odnalezienia badań klinicznych potencjalnie przydatnych do wykonania porównania pośredniego wyodrębniono randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa iloprostu w bezpośrednim porównaniu z placebo w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddanych terapii █████ u [16]-[17].

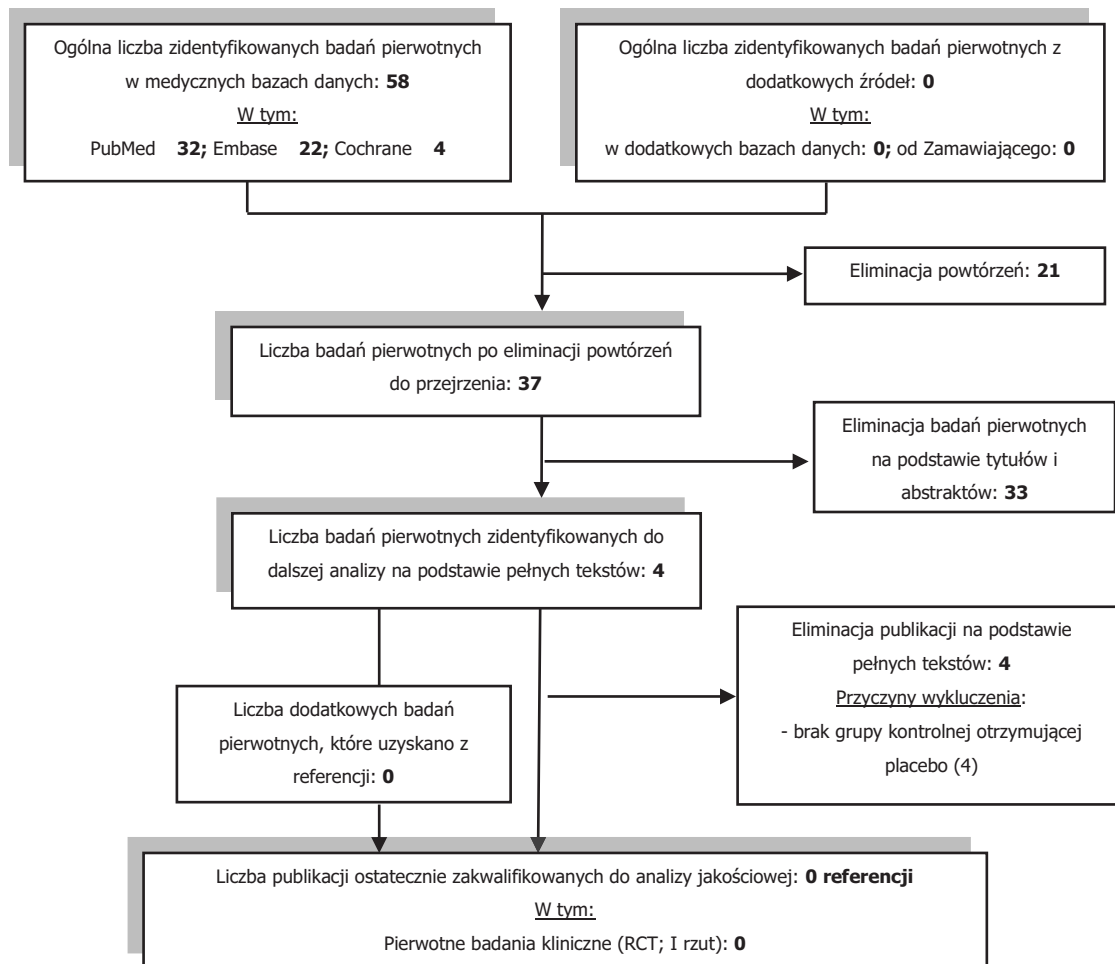


Schemat 9. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Remodulin® (treprostynil) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności) dotyczących zastosowania treprostynilu w terapii █████ u pacjentów dorosłych z

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych w celu odnalezienia badań klinicznych potencjalnie przydatnych do wykonania porównania pośredniego wyodrębniono randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa treprostynilu w bezpośrednim porównaniu z placebo w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poddanych terapii █████ u [18], [19].



Schemat 10. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) stosowanej w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Nie zidentyfikowano również żadnych badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności) dotyczących zastosowania bozentanu w terapii █████ u pacjentów dorosłych z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego. Ponadto, w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych w celu odnalezienia badań klinicznych potencjalnie przydatnych do wykonania porównania pośredniego nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne duoterapii (podawanie sildenafilu w skojarzeniu z iloprostem) w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

20.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej

W analizie klinicznej uwzględniono publikacje dotyczące zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów sklasyfikowanych do III klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (w leczeniu I lub [REDACTED]). Uwzględniono również publikacje dotyczące zastosowania ambrisentanu w różnego rodzaju postaciach tętniczego nadciśnienia płucnego w obrębie klasy 1., tj. poza ścisłym wskazaniem rejestracyjnym obejmującym przede wszystkim leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego o charakterze idiopatycznym, jak i związanego z chorobami tkanki łącznej.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji, w których ambrisentan (Volibris®) oraz wybrane komparatory (refundowane technologie opcjonalne):

- stosowano w terapii innych rodzajów nadciśnienia płucnego niż tętnicze nadciśnienie płucne (innych niż należących do 1. klasy według klasyfikacji klinicznej nadciśnienia płucnego),
- stosowano w populacji dzieci,
- testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych,
- komparatory (refundowane technologie opcjonalne) uwzględnione w analizie podawano w sposób inny niż w postaci inhalacji z nebulizatora w przypadku iloprostu lub w postaci ciągłej infuzji podskórnej w przypadku treprostynilu,
- komparatory (refundowane technologie opcjonalne) uwzględnione w analizie podawano jako terapie wspomagające (tzw. add-on) w leczeniu innymi preparatami stosowanymi w tętnicznym nadciśnieniu płucnym lub stosowano w leczeniu skojarzonym (w przypadku bozentanu, iloprostu, treprostynilu),
- stosowano w ramach tzw. przejścia z leczenia jednym preparatem na leczenie drugim preparatem, które nie następowało np. w związku z progresją choroby – czyli nie można uznać je za leczenie [REDACTED] [REDACTED] (lecznie pierwszym preparatem były stopniowo wycofywane i jednocześnie wprowadzano drugi preparat, stopniowo zwiększając jego dawki by ostatecznie leczyć już tylko drugim preparatem).

Spośród opracowań (badań) wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analazy, analizy zbiorczej, przeglądu systematycznego lub raportu HTA. Niemniej jednak uwzględniono także opracowania przeglądowe kompleksowo przedstawiające właściwości farmakologiczne ambrisentanu.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 43. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania ambrisentanu (Volibris®) oraz komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych (bozentan, iloprost, treprostynil, sildenafil w skojarzeniu z iloprostem) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów w III klasie czynnościowej NYHA według WHO.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Nieadekwatna populacja	[89] Keogh A. et al., 2011 (pacjenci stosujący terapię skojarzoną po niepowodzeniu monoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego; brak wyszczególnionych wyników dla nielicznej grupy chorych stosujących ambrisentan), [98] Judson M.A. et al., 2011 (pacjenci z nadciśnieniem płucnym w przebiegu sarkoidozy), [107] Cartin-Ceba R. et al., 2011 (pacjenci z nadciśnieniem wrotnym)
Artykuły przeglądowe	[96] Macintyre I.M. et al., 2008, [97] Rubin L.J. et al., 2005, [99] Ecker-Schlipf B. et al., 2008, [101] Vatter H. et al., 2006, [102] Battistini B. et al., 2006, [103] Kingman M. et al., 2009, [104] Buckley M.S. et al., 2011, [105] Sorbera L.A. et al., 2005, [106] Jacobs A. et al., 2006, [108] Galie N. et al. 2010, [109] Pittrow D. et al., 2009
Brak pełnego tekstu publikacji dotyczącej pierwotnego badania klinicznego, które zostało włączone do niniejszej analizy klinicznej	[82] McGoon M. et al., 2007 (dotyczy badania [1]-[2]), [83] McLaughlin V., 2008, [84] Galie N. et al., 2007 (dotyczy badań o akronimie ARIES [3]-[7]), [86] Simonneau G. et al., 2008 (dotyczy badania o akronimie EARLY potencjalnie przydatnego do wykonania porównania pośredniego [11]-[15]), [144] White R.J. et al. 2008
Badania odnalezione do celów porównania pośredniego; niespełnienie założonych kryteriów włączenia do porównania pośredniego z ambrisentanem	[85] Barst R.J. et al., 2010 (zastosowanie bozentanu w leczeniu nadciśnienia płucnego związanego z niedokrwistością sierpowatą), [87] Wilkens H. et al., 2001, [88] Leuchte H.H. et al., 2004 (ocena krótkotrwałych efektów hemodynamicznych po podaniu sildenafilu oraz iloprostu), [90] Benza R.L. et al., 2011 (ocena czynników predykcyjnych przeżycia u pacjentów otrzymujących treprostynil; analiza względem wartości początkowych), [91] Barst R.J. et al., 2006 (ocena efektów klinicznych stosowania treprostynilu względem wartości początkowych; brak grupy kontrolnej otrzymującej placebo; terapia █████u), [92] Ghofrani H.A. et al., 2002, [93] Ghofrani H.A. et al., 2003 (stosowanie sildenafilu z iloprostem; brak grupy kontrolnej otrzymującej placebo; terapia █████u), [94] Denton C.P. et al., 2008 (ocena długoterminowych efektów stosowania bozentanu względem wartości początkowych; brak grupy kontrolnej otrzymującej placebo; terapia █████u), [95] Olschewski H. et al., 2010 (ocena długoterminowych efektów stosowania iloprostu względem wartości początkowych; brak grupy kontrolnej otrzymującej placebo; terapia █████u)
Badania odnalezione do celów oceny efektów klinicznych komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych w leczeniu █████ tętniczego nadciśnienia płucnego	Badania dotyczące treprostynilu: [143] Tapson V.F. et al. 2006 (tylko 1 pacjent włączony do badania otrzymywał wcześniej terapię bozentanem; wyniki podano ogólnie dla wszystkich pacjentów włączonych do badania)

20.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych

20.3.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Volibris® (ambrisentan) [technologia wnioskowana]

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Volibris® firmy Glaxo Group Ltd [50].

Produkt farmaceutyczny wg klasyfikacji ATC: **CO2KX02**

Mechanizm działania

Ambrisentan jest aktywnym po podaniu doustnym, należącym do klasy leków kwasu propionowego, silnym i wysoce selektywnym antagonistą receptora endoteliny A (ET-A). Endotelina odgrywa istotną rolę w patofizjologii tętniczego nadciśnienia płucnego.

Ambrisentan blokuje podtyp receptorów ET-A, występujący głównie na komórkach mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych i miocytach mięśnia sercowego. Zapobiega to zachodzącej przy udziale endoteliny aktywacji drugiego układu przekaźników, która prowadzi do skurczu naczyń i proliferacji komórek mięśni gładkich. Oczekuje się, że selektywność ambrisentanu wobec receptorów ET-A w porównaniu z receptorami ET-B umożliwi zachowanie zachodzącego z udziałem receptorów ET-B wytwarzania substancji powodujących rozkurcz naczyń – tlenku azotu i prostacykliny.

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane.

Wskazania do stosowania

- **w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym** (ang. *Pulmonary Arterial Hypertension*; PAH), **sklasyfikowanych według WHO do klasy czynnościowej II i III, w celu poprawienia wydolności wysiłkowej**,
- wykazano jego skuteczność w idiopatycznym PAH (ang. IPAH), jak również w PAH związanym z chorobami tkanki łącznej.

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Volibris® należy przyjmować doustnie w dawce 5 mg raz na dobę. Pewną zwiększoną skuteczność produktu leczniczego Volibris® stosowanego w dawce 10 mg stwierdzono u pacjentów w III klasie czynnościowej, jednakże zaobserwowano również zwiększenie obrzęków obwodowych. U pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej uzyskanie optymalnej skuteczności może wymagać stosowania produktu leczniczego Volibris® w

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

dawce 10 mg. Należy upewnić się, że dawka 5 mg jest dobrze tolerowana u pacjenta przed rozważeniem zwiększenia dawki do 10 mg. Zaleca się połykanie tabletki w całości oraz przyjmowanie podczas posiłków lub niezależnie od posiłków. Z ograniczonej liczby danych wynika, że gwałtowne przerwanie przyjmowania produktu leczniczego Volibris® nie wiąże się z pogorszeniem przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego. Podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A, dawkę ambrisentanu należy ograniczyć do 5 mg raz na dobę i uważnie monitorować stan pacjenta.

Dzieci i młodzież: Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Volibris® u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Volibris® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) jest ograniczone. W tej podgrupie leczenie należy rozpocząć ostrożnie i zwrócić szczególną uwagę podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Volibris® do 10 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Nie badano produktu leczniczego Volibris® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ główne szlaki metabolizmu ambrisentanu to glukuronidacja i utlenianie z następczym wydalaniem z żółcią, należy oczekiwać, że zaburzenie czynności wątroby zwiększy ekspozycję (C_{max} i AUC) na ambrisentan. Dlatego nie należy rozpoczynać leczenia lekiem Volibris® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby bądź z istotnym klinicznie zwiększeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych [ponad 3 krotnie przekraczającym górną granicę normy (>3x GGN)].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub na jakiegokolwiek substancje pomocnicze,
- ciąża,
- kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji,
- laktacja,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez),
- wyjściowe wartości aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej - AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej - AlAT) >3x górnej granicy normy.

Działania niepożądane

Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Volibris® zostały szczegółowo omówione w rozdziale 12. niniejszego opracowania poświęconemu dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Glaxo Group Ltd, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/08/451/001, EU/1/08/451/002.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwiecień 2008 rok.

20.3.2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tracleer® (bozentan) [refundowana technologia opcjonalna]

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Tracleer® firmy Actelion Registration Ltd [111].

Produkt farmaceutyczny wg klasyfikacji ATC: **C02KX01**

Mechanizm działania

Bozentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny (ERA) z powinowactwem zarówno do receptorów typu A jak i B (ETA i ETB). Bozentan zmniejsza opór naczyniowy zarówno płucny, jak i ogólnoustrojowy, czego wynikiem jest zwiększenie pojemności minutowej serca, bez zwiększenia częstości akcji serca. Neurohormon endotelina-1 (ET-1) jest jednym z najsilniejszych znanych czynników naczyniokurczących i może także sprzyjać zwłóknieniu, rozrostowi komórek, przerostowi serca, przebudowie i wykazuje działanie prozapalne. Endotelina działa poprzez wiązanie z receptorami ETA i ETB, znajdującymi się w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń.

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane.

Wskazania do stosowania

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u pacjentów z III klasą czynnościową zaburzeń według klasyfikacji WHO:

- leczenie pierwotnego (idiopatycznego i dziedzicznego) tętniczego nadciśnienia płucnego,
- leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego powstałego w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych,
- leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przebiegającego z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” i ██████████.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu ████████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Wykazano również pewną poprawę u pacjentów z II klasa czynnościową tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO. Preparat Tracleer® jest również wskazany w ograniczaniu liczby nowych owrzodzeń na opuszkach palców u pacjentów z twardziną układową i obecnymi owrzodzeniami palców.

Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletki powlekane należy połączyć, popijając wodą. U pacjentów dorosłych, leczenie preparatem Tracleer® należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę. W przypadku pogorszenia stanu klinicznego (np. skrócenia dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego testu marszowego o co najmniej 10% w porównaniu z pomiarem dokonany przed leczeniem) pomimo podawania preparatu Tracleer® przez co najmniej 8 tygodni (dawki docelowej przez co najmniej 4 tygodnie), należy rozważyć alternatywne sposoby leczenia. Jednakże niektórzy pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź po 8 tygodniach leczenia preparatem Tracleer®, mogą pozytywnie zareagować dopiero po dodatkowych 4 do 8 tygodniach leczenia. W przypadku wystąpienia późnego pogorszenia stanu klinicznego, pomimo leczenia preparatem Tracleer® (np. po kilku miesiącach leczenia), należy dokonać ponownej oceny leczenia. U niektórych pacjentów, którzy nie reagują na podawaną dwa razy na dobę dawkę 125 mg preparatu Tracleer®, może nieco ulec poprawie wydolność wysiłkowa, kiedy dawka zostaje zwiększona do 250 mg podawanych dwa razy na dobę. Należy ostrożnie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, mając na uwadze, że działanie toksyczne na wątrobę jest zależne od dawki

Dawkowanie w zaburzeniu czynności wątroby: U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (tj. klasa A w klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkt 5.2) nie ma konieczności dostosowania dawki. Produkt leczniczy Tracleer® jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dawkowanie w zaburzeniu czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów poddawanych hemodializie nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Dawkowanie u pacjentów w wieku podeszłym: U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,

- umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh,
- wartości początkowe aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej i (lub) aminotransferazy alaninowej, większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy,
- jednoczesne stosowanie cyklosporyny A,
- ciąża,
- kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji.

Działania niepożądane

W 20 badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z różnych wskazań terapeutycznych, ogółem 2 486 pacjentów leczono bozentanem w dawkach dobowych w zakresie od 100 mg do 2000 mg, a 1 838 pacjentów otrzymywało placebo. Średni czas leczenia wynosił 45 tygodni. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leku (występującymi u co najmniej 1% pacjentów leczonych bozentanem i przy częstotliwości co najmniej 0,5% większej niż dla placebo) są ból głowy (11,5% vs 9,8%), obrzęk/zatrzymanie płynów (13,2% vs 10,9%), nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (10,9% vs 4,6%) i niedokrwistość/zmniejszenie stężenia hemoglobiny (9,9% vs 4,9%). Leczeniu bozentanem towarzyszyło zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i zmniejszenie stężenia hemoglobiny. Działania niepożądane zaobserwowane w 20 kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem bozentanu są uporządkowane zgodnie z częstością występowania, wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Zgłoszenia po wprowadzeniu preparatu do obrotu są oznaczone *kursywą*, a kategorie częstości opierają się na wskaźnikach zgłaszania zdarzeń niepożądanych dla bozentanu w 20 badaniach kontrolowanych placebo.

Tabela 44. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Tracleer® (bozentan) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [111].

Klasyfikacja układów i narządów	Niepożądane działanie	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Często
	Niedokrwistość lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny wymagające przetoczenia krwinek czerwonych	Nieznaną ¹
	Małopłytkowość	Niezbyt często
	Neutropenia, leukopenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (w tym zapalenie skóry, świąd i wysypka) ²	Często
	Anafilaksja i (lub) obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ³	Bardzo często
	Omdlenia ⁴	Często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca ⁴	Często

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu ████████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienie, zwłaszcza twarzy	Często
	Niedociśnienie ⁴	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Choroba refluksowa przełyku, biegunka	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	Bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferaz związana z zapaleniem wątroby i (lub) żółtaczką	Niezbyt często
	Marskość wątroby, niewydolność wątroby	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk, zatrzymanie płynów w organizmie ⁵	Bardzo często

¹ Nie można określić częstości występowania na podstawie dostępnych danych.

² Reakcje nadwrażliwości zgłaszano u 9,9% pacjentów leczonych bozentanem i 9,1% pacjentów otrzymujących placebo.

³ Ból głowy wystąpił u 11,5% pacjentów przyjmujących bozentan i 9,8% pacjentów przyjmujących placebo.

⁴ Te typy reakcji można również powiązać z pierwotną chorobą.

⁵ Obrzęk lub zatrzymywanie płynów w organizmie wystąpił u 13,2% pacjentów przyjmujących bozentan i 10,9% pacjentów przyjmujących placebo.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki niewyjaśnionej marskości wątroby po dłuższym leczeniu preparatem Tracleer® pacjentów z wieloma współistniejącymi chorobami i leczeniem wieloma produktami leczniczymi. Zgłaszano również rzadkie przypadki niewydolności wątroby. Przypadki te potwierdzają znaczenie ścisłego przestrzegania miesięcznego harmonogramu monitorowania czynności wątroby w okresie leczenia preparatem Tracleer®.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Actelion Registration Ltd, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/02/220/001, EU/1/02/220/002, EU/1/02/220/003.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 maj 2002 roku.

Data wydania przedłużenia pozwolenia: 15 maj 2007 roku.

20.3.3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Iloprost (Ventavis®) [refundowana technologia opcjonalna]

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Ventavis® firmy Bayer Schering Pharma AG [112].

Produkt farmaceutyczny wg klasyfikacji ATC: **B01AC11**

Mechanizm działania

Iloprost, substancja czynna produktu Ventavis[®], jest syntetycznym analogiem prostacykliny. W badaniach *in vitro* zaobserwowano następujące działania farmakologiczne: hamowanie agregacji płytek krwi, przylegania płytek krwi i reakcji uwalniania, rozszerzenie tętniczek i żyłek, wzrost gęstości naczyń włosowatych i zmniejszenie podwyższonej przepuszczalności naczyń wywołanej przez mediatory, takie jak serotonina lub histamina w krążeniu w najmniejszych naczyniach, stymulacja endogennego potencjalnego działania fibrynolitycznego.

Działania farmakologiczne po podaniu w inhalacji produktu Ventavis[®]: bezpośrednie rozszerzenie naczyń łożyska tętniczego płuc występuje z jednoczesną znaczną poprawą ciśnienia w tętnicach płucnych, zmniejszeniem płucnego oporu naczyniowego, zwiększeniem rzutu serca oraz poprawą saturacji mieszanej krwi żyłnej.

Postać farmaceutyczna

Roztwór do inhalacji z nebulizatora.

Wskazania do stosowania

W celu poprawy wydolności wysiłkowej i zmniejszenia objawów u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA.

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Ventavis[®] jest przeznaczony do inhalacji z nebulizatora.

Leczenie skojarzone należy dostosować do indywidualnych potrzeb.

Dorośli - Dawka na jedną inhalację:

Zaleca się podawanie dawki 2,5 mikrograma lub 5,0 mikrogramów iloprostu (podawanego w inhalacji przez ustnik nebulizatora), rozpoczynając od podania mniejszej dawki 2,5 mikrograma w pierwszej inhalacji, a następnie w drugiej inhalacji podając 5,0 mikrogramów. W przypadku słabej tolerancji dawki 5,0 mikrogramów, dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma.

Dawka dobową: Dawkę przeznaczoną na jedną inhalację, należy podawać 6 do 9 razy na dobę, zgodnie z indywidualnymi potrzebami i tolerancją pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Wydalanie iloprostu z organizmu jest spowolnione u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. W przypadku takich pacjentów, aby nie dopuścić do niepożądanego kumulacji leku w ciągu dnia, należy zachować szczególną ostrożność podczas początkowego dostosowywania dawki leku. Początkowo należy podawać dawki 2,5 mikrograma, zachowując co najmniej 3-godzinny przerwę między kolejnymi aplikacjami leku (odpowiada to podawaniu leku maksymalnie 6 razy na dobę). Następnie przerwy w dawkowaniu można ostrożnie

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu ████████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

skracać na podstawie indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta. Jeśli wskazane jest dalsze zwiększenie dawki do 5,0 mikrogramów, ponownie należy zastosować co najmniej 3-godzinne przerwy między dawkami, a następnie skracać je zależnie od indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta. Dalsza niepożądana kumulacja leku w następstwie kilkudniowego leczenia jest mało prawdopodobna, z uwagi na nocne przerwy w podawaniu produktu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 30 ml/min (określonym na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi metodą Cockrofta i Gaulta). Pacjentów z klirensiem kreatyniny ≤ 30 ml/min nie poddawano ocenie w badaniach klinicznych. Dane dotyczące iloprostu podawanego dożylnie wskazują, że jego wydalanie jest spowolnione u pacjentów z niewydolnością nerek wymagającą dializy. Dlatego należy stosować takie same zalecenia dotyczące dawkowania jak u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz powyżej).

Dzieci i młodzież: Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci i młodzieży.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża i laktacja,
- stany, w których wpływ produktu Ventavis na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np. aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy),
- ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa,
- zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- niewyrównana niewydolność serca niekontrolowana przez lekarza,
- ciężkie zaburzenia rytmu serca; zaburzenia naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy,
- nadciśnienie płucne spowodowane chorobą zarostową żył,
- wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązane z nadciśnieniem płucnym.

Działania niepożądane

Po podaniu iloprostu, poza miejscowymi działaniami niepożądanymi wynikającymi z jego podania za pomocą inhalacji, takimi jak nasilony kaszel, występują działania niepożądane związane z właściwościami farmakologicznymi prostacyklin. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi w trakcie badań klinicznych były: rozszerzenie naczyń (w tym niedociśnienie), ból głowy i nasilony kaszel. Działania niepożądane przedstawione poniżej określono na podstawie danych zebranych z badań klinicznych fazy II i III z udziałem 131 pacjentów przyjmujących lek. Częstość

występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Działania niepożądane, które były zgłaszane tylko w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu do obrotu i dla których na podstawie danych z badań klinicznych nie mogła być określona częstość występowania, są wymienione w kolumnie „Częstość nieznana”. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 45. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Ventavis® (iloprost) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [112].

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	-
Zaburzenia naczyniowe	Rozszerzenie naczyń	Omdlenie Niedociśnienie	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Przypadki krwawień*	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej/ ból w klatce piersiowej Nasilony kaszel	Duszność Ból gardła i krtani i podrażnienie gardła	Skurcz oskrzeli / świszczący oddech
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Biegunka Wymioty Podrażnienie jamy ustnej i języka	Zaburzenia smaku
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból szczęki/ szczękocisk	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Wysypka	-

W populacji pacjentów, w której wysoki odsetek stanowiły osoby przyjmujące jednocześnie leki przeciwzakrzepowe, przypadki krwawień zgodnie z oczekiwaniami były bardzo częste. Częstość występowania omdleń może być związane z zaostrzeniem się choroby lub niedostateczną skutecznością produktu. Obrzęk obwodowy jest bardzo częstym objawem samej choroby, ale może również wystąpić w trakcie terapii. Wystąpienie obrzęku może być związane z zaostrzeniem przebiegu choroby lub niedostateczną skutecznością produktu leczniczego.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Bayer Schering Pharma AG, Niemcy.

Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/03/255/007 [90 (3 x 30) x 2 ml],
EU/1/03/255/008 [300 (10 x 30) x 2 ml].

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 wrzesień 2003 roku.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 wrzesień 2008 roku.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

20.3.4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Treprostynil (Remodulin®) [refundowana technologia opcjonalna]

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie dokumentu *Prescribing Information* dotyczącego produktu leczniczego Remodulin® firmy United Therapeutics Corp [113].

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: **B01AC21**

Mechanizm działania

Treprostynil jest trójcyklicznym analogiem epoprostenolu o działaniu rozszerzającym naczynia tętnicze płucne i systemowe oraz hamującym agregację płytek krwi. Stabilność chemiczna treprostynilu umożliwia podawanie go w temperaturze pokojowej w roztworze fizjologicznym. Lek podawany jest dożylnie lub podskórnie.

Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia płucnego w celu poprawienia tolerancji wysiłkowej o objawów chorobowych u pacjentów znajdujących się w III klasie czynnościowej.

W Australii treprostynil został zarejestrowany jako lek sierocy do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III i IV klasie czynnościowej wg klasyfikacji NYHA, natomiast FDA dopuściła treprostynil do leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym zaliczonych do II, III i IV klasy czynnościowej według NYHA.

Postać farmaceutyczna

Roztwór do infuzji.

Dawkowanie i sposób podawania

Preparat podaje się w postaci ciągłej infuzji podskórnej za pomocą podskórnego cewnika z użyciem przenośnej pompy infuzyjnej. W przypadku wystąpienia miejscowych reakcji lub bólu w miejscu iniekcji stosuje się podawanie dożylne. Zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 ng/kg m.c./minutę. W przypadku, gdy dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana powinna zostać zmniejszona do 0,625 ng/kg m.c./minutę. Dawkę należy zwiększać w przyrostach 1,25 ng/kg m.c./minutę na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie 2,5 ng/kg m.c. /minutę na tydzień.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na lek,

- nadciśnienie płucne związane z chorobą zarostową żył,
- zastoinowa niewydolność serca,
- ciężka niewydolność wątroby (stopień C w skali Child-Pugh),
- czynna choroba wrzodowa, krwawienie śródczaszkowe, zranienia lub inne rodzaje krwawień,
- wrodzone lub nabyte wady zastawek serca z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym.

Działania niepożądane

Do najczęściej raportowanych (>3%) w badaniach klinicznych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Remodulin® należą: reakcje skórne (rumień, wysypka, stwardnienie skóry) oraz ból w miejscu podawania infuzji podskórnych, bóle głowy, biegunka, nudności, bóle szczęki, nadmierne rozszerzenie naczyń krwionośnych, hipotensja, zawroty głowy, obrzęki oraz świąd. W badaniach klinicznych, w których oceniano efekty kliniczne treprostynilu podawanego w postaci ciągłej infuzji podskórnej w porównaniu do placebo nie raportowano żadnych przypadków wystąpienia infekcji wynikających ze sposobu podawania leku. Obserwacje post-marketingowe wskazują na ryzyko (dokładnie nieoszacowane) wystąpienia: zapalenia zakrzepowego żył w związku z dożylnym podawaniem leku, trombocytopenii oraz bólów kostnych. Raportowano rzadkie przypadki wysypki o charakterze plamowatej lub grudkowatej, a także zapalenie tkanki łącznej.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie preparatu Remodulin® do obrotu w całej Unii Europejskiej: 26 kwiecień 2007 roku (nie odnaleziono informacji dotyczących numeru pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a także daty przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu).

20.3.5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Syldenafil (Revatio®) [refundowana technologia opcjonalna]

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Revatio® firmy Pfizer Limited [114].

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: **G04BE03**

Mechanizm działania

Syldenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny fosfodiesterazy typu 5, enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten, występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Syldenafil zwiększa stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych, co powoduje ich rozkurcz. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym.

Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa II i III, lek stosuje się w celu poprawy zdolności wysiłkowej:

- leczenie pierwotnych postaci nadciśnienia płucnego,
- leczenie wtórnych postaci nadciśnienia płucnego związanych z chorobami tkanki łącznej.

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane.

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Revatio® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania doustnego. Tabletki powinny być podawane co 6-8 godzin wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Dorośli: Zalecana dawka to 20 mg trzy razy na dobę. Lekarz powinien zalecić pacjentowi, który zapomni przyjąć dawkę produktu Revatio® aby zrobił to jak najszybciej po czym dalej kontynuował normalne dawkowanie. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej.

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Revatio® u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia. Brak dostępnych danych. Dla dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 roku życia, zalecana dawka u pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg wynosi 10 mg (1 ml przygotowanej zawiesiny) trzy razy na dobę a dla pacjentów o masie ciała > 20 kg wynosi 20 mg (2 ml przygotowanej zawiesiny lub jedna tabletki) trzy razy na dobę. Nie zaleca się stosowania większych dawek u dzieci i młodzieży.

Pacjenci przyjmujący inne leki: W przypadku stosowania sildenafilu u pacjentów przyjmujących inhibitory CYP3A4 takie jak erytromycyna lub sakwinawir, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę. Zmniejszenie dawki do 20 mg raz na dobę zaleca się w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 o większej sile działania, jak np. klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon. W przypadku jednoczesnego stosowania sildenafilu z induktorami CYP3A4 może być wymagane dostosowanie dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat): Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Skuteczność kliniczna mierzona za pomocą testu 6 minutowego marszu może być mniejsza u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z niewydolnością nerek: U pacjentów z niewydolnością nerek, w tym ciężką (klirens kreatyniny < 30 ml/min) modyfikowanie dawki początkowej nie jest konieczne. W wypadku złej tolerancji preparatu należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę wyłącznie po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Pacjenci z niewydolnością wątroby: U pacjentów z niewydolnością wątroby (wg Child-Pugh klasa A i B) nie ma potrzeby modyfikowania dawki początkowej. Zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy dziennie należy rozważyć wyłącznie w wypadku złej tolerancji preparatu, po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- jednoczesne stosowanie leków będących źródłem tlenu azotu (takimi jak azotan amylu) czy azotanów,
- jednoczesne stosowanie leków będących inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir),
- utrata wzroku w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5.

Bezpieczeństwo stosowania syldenafilu nie było badane w następujących podgrupach pacjentów i z tego względu stosowanie syldenafilu u tych pacjentów jest przeciwwskazane: pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby, pacjenci po ostatnio przeżytym udarze mózgu, zawale mięśnia sercowego oraz ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi $< 90/50$ mmHg).

Działania niepożądane

W głównym kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym stosowania produktu Revatio[®] u pacjentów z nadciśnieniem płucnym, 207 pacjentów otrzymywało produkt Revatio[®] w dawkach od 20 mg do 80 mg trzy razy na dobę, 70 pacjentom podawano placebo. Czas trwania badania wynosił 12 tygodni. 259 pacjentów, którzy ukończyli badanie główne wzięło udział w przedłużonym, długoterminowym badaniu. Badano maksymalne dawki do 80 mg podawane 3 razy na dobę (czterokrotnie więcej od zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę) (N=149 pacjentów leczonych przez co najmniej rok, 101 z nich przyjmowało dawkę 80 mg trzy razy na dobę). Ogólna częstość przerywania leczenia u pacjentów stosujących syldenafil w zalecanej dawce dobowej 20 mg trzy razy na dobę była niska (2,9%) i taka

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

sama, jak w przypadku placebo (2,9%). Działania niepożądane, które wystąpiły u >1% pacjentów leczonych produktem Revatio® i były częstsze (różnica >1%) u pacjentów leczonych produktem Revatio w badaniu głównym lub połączonych wynikach dla Revatio® obu badań kontrolowanych placebo u osób z nadciśnieniem płucnym z zastosowaniem dawek 20 mg, 40 mg lub 80 mg trzy razy na dobę, są wymienione w poniższej tabeli według klasy i częstości występowania (bardzo częste (≥1/10), częste (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do ≤1/100) lub nieznanne (niemożliwe do oszacowania na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstość występowania działania niepożądanego została przedstawiona w kolejności malejącego znaczenia. Doniesienia z badań prerejestracyjnych zostały przedstawione czcionką pochyłą.

Tabela 46. Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego Revatio® (syldenafil) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [114].

Układ narządowy (klasyfikacja MedDRA)	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie tkanki podskórnej, grypa, zapalenie zatok niesklasyfikowane inaczej (ang. <i>not otherwise specified</i> - NOS)	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość niesklasyfikowana inaczej (NOS)	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zatrzymanie płynów	Często
Zaburzenia psychiczne	bezsenna, lęk	Często
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	Bardzo często
	migrena niesklasyfikowana inaczej NOS, drżenie, parestezje, uczucie palenia niesklasyfikowane inaczej (NOS), niedoculica	Często
Zaburzenia oka	krwawienie do siatkówki, zaburzenia widzenia niesklasyfikowane inaczej (NOS), niewyraźne widzenie, światłowstręt, chromatopsja, widzenie na niebiesko, podrażnienie oka, przekrwienie oczu/czerwone oczy	Często
	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy	Często
	<i>nagła utrata słuchu*</i>	Częstość nieznaną
Zaburzenia naczyniowe	nagle zaczerwienienie twarzy	Bardzo często
	<i>niedociśnienie</i>	Częstość nieznaną
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	zapalenie oskrzeli niesklasyfikowane inaczej (NOS), krwawienie z nosa, katar niesklasyfikowany inaczej (NOS), kaszel, przekrwienie śluzówki nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, niestrawność	Bardzo często
	zapalenie żołądka niesklasyfikowane inaczej (NOS), zapalenie żołądka i jelit niesklasyfikowane inaczej, choroba refluksowa, żylaki odbytu, rozdęcie brzucha, suchość w ustach	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łyseń, rumień, nocne poty	Często
	<i>wysypka skórna</i>	Częstość nieznaną

20.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle kończyn	Bardzo często
	bóle mięśniowe, bóle pleców	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ginekomastia	Niezbyt często
	<i>priapizm, wydłużenie czasu erekcji</i>	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	Często

*Nagle osłabienie słuchu lub jego całkowita utrata były zgłaszane w niewielkiej liczbie przypadków w badaniach porejestacyjnych i klinicznych, w których stosowano inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5), w tym syldenafil.

Po wprowadzeniu produktu na rynek do zdarzeń/działań niepożądanych zgłaszanych z nieznaną częstością u pacjentów przyjmujących syldenafil w celu leczenia zaburzeń wzwodu u mężczyzn (ang. male erectile dysfunction, MED) należały zaburzenia oka: nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), zamknięcie naczyń siatkówki, ubytki pola widzenia.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Pfizer Limited, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/05/318/001.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 październik 2005 roku.

Data wydania przedłużenia pozwolenia: 28 październik 2010 roku.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

20.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy lub porównania pośredniego

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań klinicznych o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2, w których oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, na podstawie których możliwe było przeprowadzenie meta-analizy.

20.4. Charakterystyka badań potencjalna n e przydatnych do przeprowadzen a meta-ana zy ub porównan a pośredn ego

Ambrisentan vs placebo (potencjalna możliwość przeprowadzenia meta-analzy)

Tabela 47. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania ambrisentanu w bezpośrednim porównaniu z placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w II i III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (terapia ■ u).

Ref.	Opis badania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
AMBRISENTAN vs placebo							
Badanie o akronimie ARIES-1 Galiè N. et al., 2008 [3]-[7]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Tętnicze nadciśnienie płucne o etiologii <u>idiopatycznej, związanej z chorobami tkanki łącznej, stosowaniem leków anorektycznych lub zakażeniem wirusem HIV, głównie w II lub III klasie czynnościowej</u> według WHO (ambrisentan 5 mg/dobę, N=67, ambrisentan 10 mg/dobę, N=67, placebo, N=67)	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego: <u>idiopatycznego, związanego z chorobami tkanki łącznej, stosowaniem leków zmniejszających łaknienie lub zakażeniem wirusem HIV,</u> świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> jednoczesne stosowanie bozentanu, sitaksentanu, sylidenafilu, epoprostenolu, iloprostu, treprostynilu, odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu <150 m oraz >450 m 	<ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu względem wartości początkowej i skorygowana o wartości uzyskane w grupie placebo, <ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia duszności w skali Borga, zmiany klasy czynnościowej według WHO, czas do wystąpienia pogorszenia przebiegu klinicznego nadciśnienia płucnego (definiowanego jako: zgon, przeszczepienie płuc, hospitalizację z powodu PAH, sepsisem, powstaniem powożenia, dołączenie innych leków do terapii i tzw. wczesne kryteria przerwania terapii), zmiana poziomu peptydu natriuretycznego B, <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa 	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni</p>	4
Badanie o akronimie ARIES-2 Galiè N. et al., 2008 [3]-[7]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp	Tętnicze nadciśnienie płucne o etiologii <u>idiopatycznej, związanej z chorobami tkanki łącznej, stosowaniem leków anorektycznych lub zakażeniem wirusem HIV,</u>	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego: <u>idiopatycznego, związanego z chorobami tkanki łącznej, stosowaniem leków zmniejszających łaknienie lub zakażeniem wirusem HIV,</u> świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> jednoczesne stosowanie bozentanu, sitaksentanu, sylidenafilu, epoprostenolu, iloprostu, odległość pokonywana 	<ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu względem wartości początkowej i skorygowana o wartości uzyskane w grupie placebo, <ul style="list-style-type: none"> zmiany nasilenia duszności w skali Borga, zmiany klasy czynnościowej według WHO, 	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni</p>	4

Ana za k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap ią (sydenaf oraz oprost) w eczen u ■ u pacjentów z tętn czym nadcśn en em płucnym w III k ase czynnościowej NYHA według k asyf k acj WHO. Przeg ąd systematyczny badań.

Ref.	Opis badania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
	IIA	głównie w II lub III klasie czynnościowej według WHO (ambrisentan 2,5 mg/dobę, N=64, ambrisentan 5 mg/dobę , N=63, placebo, N=65)	zakazaniem wirusem HIV, • świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu	podczas 6-minutowego marszu <150 m oraz >450 m	<ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia pogorszenia przebiegu klinicznego nadciśnienia płucnego (definiowanego jako: zgon, przeszczepienie płuc, hospitalizację z powodu PAH, sepsis, przedmiotową, dołączenie innych leków do terapii i tzw. wczesne kryteria przerwania terapii), zmiana poziomu peptydu natriuretycznego B, <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa 		
Komentarz i podsumowanie badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2, dla których przeprowadzono meta-analizę wyników uzyskanych w grupach stosujących ambrisentan w dawce 5 mg/dobę							
Meta-analiza badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2	Identyfikacja badań	Identyfikacja populacji w obu badaniach zastosowano dawkę 5 mg/dobę ambrisentanu	Identyfikacja włączenia pacjentów	Identyfikacja wykluczenia pacjentów	Identyfikacja punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Identyfikacja okresu leczenia oraz obserwacji	W obu badaniach - 4

W poniższych tabelach zestawiono podobieństwa i różnice dotyczące charakterystyki pacjentów włączonych do badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego efektów klinicznych ambrisentanu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi tj. bozentanem, iloprostem, treprostynilem oraz duoterapią w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. W poniższych zestawieniach wyraźnie podkreślono różnice odnośnie grup kontrolnych stanowiących tzw. wspólny komparator (placebo), które były podstawowym ograniczenia w zakresie przeprowadzonych porównań pośrednich, i które należy wziąć pod uwagę w przypadku wyciągania wniosków z uzyskanych wyników owych porównań.

Ana za k nczna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambresentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap ią (sydenaf oraz oprost) w eczen u [] u pacjentów z tętn czym nadcśn en em płucnym w III k ase czynnościowej NYHA według kasyf kacji WHO. Przeg ąd systematyczny badañ.

Ambrisentan vs bozentan (poprzez wspólny komparator placebo – terapia [] u)

Tabela 48. Charakterystyka pierwotnych badañ klinicznych dotyczących zastosowania ambrisentanu w porównaniu z placebo oraz bozentanu w porównaniu z placebo w leczeniu tętnicznego nadcśnienia płucnego (terapia [] u).

Ref.	Opis badania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Wybrane cechy; wspólny komparator	Ocena Jadad
AMBRISENTAN vs placebo								
Badania o akronimie ARIES-1, ARIES-2, Galie N. et al., 2008 [3]-[7]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Tętnicze nadcśnienie płucne o etiologii idiopatycznej. <u>Związanej z chorobami tkanki łącznej, stosowaniem anorektycznych lub zakażeniem wirusem HIV, głównie w II lub III klasie czynnościowej według WHO</u> (ambresentan 2,5 mg, N=65, 5 mg, N=130, 10 mg, N=67, placebo, N=132)	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie tętniczego nadcśnienia płucnego: idiopatycznego, związanego z chorobami tkanki łącznej, stosowaniem leków zmniejszających łaknienie lub zakażeniem wirusem HIV, świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> jednoczesne stosowanie bozentanu, sitaksentanu, sydenafilu, epoprostenolu, iloprostu, treprostynilu, odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu <150 m oraz >450 m 	<ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD) względem wartości początkowej i skorygowana o wartości uzyskane w grupie placebo, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, zmiany klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, czas do wystąpienia pogorszenia przebiegu klinicznego nadcśnienia płucnego (definiowanego jako: zgon, przeschwycenie płuc, hospitalizację z powodu PAH, sepsostomię przedstonkową, dołączenie innych leków do terapii i tzw. wczesne kryteria przerwania terapii), zmiana poziomu peptydu natriuretycznego B, profil bezpieczeństwa 	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni</p>	<p>N=132, II klasa</p> <p>czynnościowa: 35,6%, III klasa</p> <p>czynnościowa: 59,1%, IV klasa</p> <p>czynnościowa: 2,3%</p> <p>IPAH: 64,4%, CTD: 32,6%, zakażenie HIV: 2,3%, leki anorektyczne: <1%</p>	4

20.4. Charakterystyka badań potencjalnie pozytywnych do przeprowadzenia meta-ana z porównaniem pośrednim

Ref.	Opis badania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Wybrane cechy; wspólny komparator	Ocena Jada
BOZENTAN vs placebo								
Badanie o akronimie BRATHE-1, Rubin LJ. et al. 2002 [8]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	<u>Cieężkie</u> , objawowe, tętnicze nadciśnienie płucne o etiologii <u>idiopatycznej</u> lub <u>związanej z chorobami tkanki łącznej</u> (sklerodermią lub toczniem układowym) w <u>III lub IV klasie czynnościowej</u> według WHO	<ul style="list-style-type: none"> odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu: 150-450 m, średnie ciśnienie w tętnicach płucnych w spoczynku (mPAP) >25 mmHg, płucne włósczkowe ciśnienie zaklinowania <15 mm Hg, opór naczyń płucnych >240 dyn/s/cm⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoczęcie lub zakończenie jakiegokolwiek terapii PAH w okresie 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania, długoterminowe leczenie za pomocą epoprostenolu w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, stosowanie glibenklamidu lub cyklosporyny 	<ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6-MWD) względem wartości początkowej i skorygowana o wartości uzyskane w grupie placebo, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, zmiany klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, czas do wystąpienia pogorszenia przebiegu klinicznego nadciśnienia płucnego (definiowanego jako: zgon, konieczność przeszczepienia płuc, hospitalizacja z powodu PAH, brak poprawy klinicznej, pogorszenie przebiegu choroby prowadzące do wycofania z dalszego udziału w badaniu, zabieg sepiotomii przedsińkowej konieczność zastosowania epoprostenolu), profil bezpieczeństwa 	<p><u>Okres leczenia:</u> 16 tygodni</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 28 tygodni</p>	N=69, II klasa czynnościowa: 0%, III klasa czynnościowa: 94%, IV klasa czynnościowa: 6%, IPAH: 70%, choroby tkanki łącznej: 30%	3
Channick RN. et al., 2001 [9],	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe,	<u>Cieężkie</u> , objawowe, pierwotne nadciśnienie płucne lub <u>związane z</u>	<ul style="list-style-type: none"> objawowe nadciśnienie płucne pomimo wcześniejszego 	<ul style="list-style-type: none"> niestabilny stan kliniczny w przypadku IV klasy 	średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p>	N=11, II klasa	4

Ana za k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambresentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap ą (sydenaf oraz oprost) w eczen u [redacted] u pacjentów z tętn czym nadcśn en em płucnym w III k as e czynnościowej NYHA według k asyfikacj WHO. Przeg ąd systematyczny badañ.

Ref.	Opis badania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Wybrane cechy; wspólny komparator	Ocena Jada
Badesch DB. et al., 2002 [10]	międyznarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	<u>sklerodermia</u> , w III lub IV klasie czynnościowej według WHO (klasyfikacja z 1998 r) (bozentan w dawce 62,5mg/2xdobę, następnie 125 mg/2xdobę, N=22 placebo, N=11)	leczenia preparatami rozszerzającymi naczynia, lekami przeciwwązkrepowymi, diuretykami, glikozydami nasercowymi, lub suplementacji tlenem, odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu w zakresie: 150 – 500 m, • średnie płucne ciśnienie tętnicze >25 mmHg, • płucne włósczkowe ciśnienie zaklinowane <15 mmHg, • opór naczyń płucnych >240 dyny/sek/cm ⁵	czynnościowej, • rozpoczęcie lub zaprzestanie leczenia lekami przeciwwązkrepowymi, diuretykami, glikozydami nasercowymi, lub suplementacja tlenem w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do badania, • długotrwałe leczenie epoprostenolem, • leczenie glibenklamidem lub cyklosporyną w ciągu ostatniego miesiąca	minutowego marszu (test 6-MWD), zmiany parametrów hemodynamicznych (sercowych, oddechowych), • zmiany klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, • wycofanie z badania z powodu klinicznego pogorszenia	Okres obserwacji: 28 tygodni	czynnościowa: 0%, III klasa czynnościowa: 100%, IV klasa czynnościowa: 0%, IPAH: 91%, choroby tkanki łącznej: 9%	
Badanie o akronimie EARLY, Galli N. et al., 2008 [11]-[15]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międyznarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Tętnicze nadciśnienie płucne o etiologii <u>idiopatycznej</u> , <u>dziedzicznej</u> lub <u>związanej z: zakażeniem wirusem HIV, stosowaniem leków anorektycznych.</u>	• odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu <80% wartości prawidłowych lub <500 m w przypadku jednoczesnego nasilenia duszności w skali Borga na	• jednoczesne stosowanie pochodnych prostacykliny lub innych antagonistów receptorów dla endoteliny (dozwolone było jednoczesne	• średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu, • zmiany nasilenia duszności w skali Borga, • zmiany klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO,	Okres leczenia: 6 miesięcy Okres obserwacji: 6 miesięcy	N=92, II klasa czynnościowa: 100%, IPAH: 63%, CTD: 16%, zakażenie HIV:	5

20.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-ana z porównaniem pośrednim

Ref.	Opis badania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Wybrane cechy: wspólny komparator	Ocena Jada
		<p>chorobami tkanki łącznej lub chorobami immunologicznymi.</p> <p>ubytkiem w przebiegu międzyprzedsionkowej o średnicy <2 cm lub ubytkiem w przebiegu międzyżyłkowej o średnicy <1 cm, obwarłym przewodem tętniczym (Botalla), w II klasie czynnościowej według WHO, wiek > 12 roku życia (bozentan 62,5mg/2xdobę, a następnie 125 mg/2xdobę, N=93, placebo, N=92)</p>	<p>poziomie ≥2 punktów,</p> <ul style="list-style-type: none"> opór naczyń płucnych ≥320 dyny/sek/cm⁵ 	<p>przyjmowanie sydenafilu oraz stosowanie stałych dawek leków przeciwnadciśnieniowych i antagonistów kanałów wapniowych w przypadku ich wcześniejszego stosowania przez co najmniej 1 miesiąc przed randomizacją)</p>	<ul style="list-style-type: none"> zmiany parametrów hemodynamicznych, wystąpienie klinicznego pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego (definiowanego jako: zgon z jakiegokolwiek przyczyn, hospitalizacja z powodu komplikacji związanych z chorobą, objawowa progresja choroby), profil bezpieczeństwa 		<p>2%, wrodzone wady serca: 17%, inne przyczyny: 1%, jednoczesne stosowanie sydenafilu; 16%</p>	
Komentarz i podsumowanie w przypadku oceny możliwości porównania pośredniego: ambrisentan vs bozentan poprzez wspólny komparator - placebo (terapię u).								
[3]-[7] vs [8]	Identyfikacja badań	Zbliżone populacje pacjentów, ale obejmujące różne postacie nadciśnienia płucnego, o różnym stopniu ciężkości	Różne kryteria włączenia pacjentów do badania	Różne kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Podobnie zdefiniowane punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Zbliżony okres leczenia: 12 tygodni vs 16 tygodni	Różnice dotycząca nasilenia objawów: klasa II-III vs klasa III-IV	4 vs 3

Ana za k nczna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambrsentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap ą (sydenaf oraz oprost) w eczen u [] u pacjentów z tętn czym nadc śn en em płucnym w III k as e czynnościowej NYHA według k asyfikacji WHO. Przeg ą d systematyczny badañ.

Ref.	Opis badania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Wybrane cechy; wspólny komparator	Ocena Jada d
Pomimo identyfikacji pewnych różnic w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do referencyjnych badań klinicznych zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego efektów klinicznych stosowania ambrisentanu względem bozentanu w analizowanym wskazaniu.								
[3]-[7] vs [9]-[10]	Identyczny opis badania	Zbliżone populacje pacjentów, ale obejmujące różne postacie nadciśnienia płucnego, o różnym stopniu ciężkości	Różne kryteria włączenia pacjentów do badania	Różne kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Podobnie zdefiniowane punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Taki sam okres leczenia: 12 tygodni	Różnica dotycząca nasilenia objawów: klasa II-III vs klasa III-IV	4 vs 4
Pomimo identyfikacji pewnych różnic w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do referencyjnych badań klinicznych zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego efektów klinicznych stosowania ambrisentanu względem bozentanu w analizowanym wskazaniu.								
[3]-[7] vs [11]-[15]	Identyczny opis badania	Zbliżone populacje pacjentów, ale obejmujące różne postacie nadciśnienia płucnego, o różnym stopniu ciężkości	Różne kryteria włączenia pacjentów do badania	Różne kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Podobnie zdefiniowane punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Różny okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni vs 6 miesięcy	Różnica dotycząca nasilenia objawów: klasa II-III vs klasa II	4 vs 5
Ze względu na odmienny okres leczenia/obserwacji oraz włączenie do badania o akronimie EARLY pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym tylko do II klasy czynnościowej NYHA, wyników niniejszego badania klinicznego dotyczących efektów klinicznych stosowania bozentanu <u>nie</u> uwzględniono w porównaniu pośrednim z ambrisentanem.								

20.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy lub porównania pośredniego

Ambrisentan vs iloprost (poprzez wspólny komparator placebo – terapia [redacted] u)

Tabela 49. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania ambrisentanu w porównaniu z placebo oraz iloprostu w porównaniu z placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (terapia [redacted] u).

Ref.	Opis badania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Wybrane cechy; wspólny komparator	Ocena Jadad
AMBRISENTAN vs placebo								
Badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 Gallè N. et al., 2008 [31]-[7]	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Tętnicze nadciśnienie płucne o etiologii <u>idiopatycznej, związanej z chorobami tkanki łącznej, stosowaniem leków anorektycznych lub zakażeniem wirusem HIV</u> , głównie w <u>II lub III klasie czynnościowej</u> według WHO (ambrisentan 2,5 mg, N=65, 5 mg, N=130, 10 mg, N=67, placebo, N=132)	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego: <ul style="list-style-type: none"> idiopatycznego, związanego z chorobami tkanki łącznej, stosowaniem leków anorektycznych lub zakażeniem wirusem HIV, zakażeniem wirusem HIV, świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> jednoczesne stosowanie bozentanu, sitaksentanu, sylденаfilu, epoprostenolu, iloprostu, treprostynilu, odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu <150 m oraz >450 m 	<ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu względem wartości początkowej i skorygowana o wartości uzyskane w grupie placebo, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, zmiany klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, czas do wystąpienia pogorszenia przebiegu klinicznego nadciśnienia płucnego (definiowanego jako: zgon, przeszczepienie płuc, hospitalizacja z powodu PAH, sepsis, przedśmierć, dołączenie innych leków do terapii i tzw. wcześnie kryteria przerwania terapii), zmiana poziomu peptydu natriuretycznego B, profil bezpieczeństwa 	<p>Okres leczenia: 12 tygodni</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni</p>	<p>N=132, II klasa</p> <p>czynnościowa: 35,6%, III klasa</p> <p>czynnościowa: 59,1%, IV klasa</p> <p>czynnościowa: 2,3%</p> <p>IPAH: 64,4%, CTD: 32,6%, zakażenie HIV: 2,3%, leki anorektyczne: <1%</p>	4

Ana za k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambrosentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap ą (sydenaf oraz oprost) w eczen u [redacted] u pacjentów z tętn czym nadc śn en em płucnym w III k as e czynnościowej NYHA według k asyfikacj WHO. Przeg ąd systematyczny badań.

Ref.	Opis badania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Wybrane cechy; wspólny komparator	Ocena Jadad
ILOPROST vs placebo								
Badanie o akronimie AIR, Olschewski H. et al., 2002 [16]-[17]	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	<u>Pierwotne nadciśnienie płucne</u> lub związane ze <u>stosowaniem leków anorektycznych</u> , <u>choroba tkanki łącznej</u> (sklerodermia) lub <u>w przebiegu nieoperacyjnej przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej w III lub IV klasie czynnościowej według WHO</u>	<ul style="list-style-type: none"> odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu: 50-500 m; wiek >18 roku życia, III lub IV klasa czynnościowa NYHA, pomimo wcześniejszego stosowania standardowej terapii, średnie ciśnienie w tętnicach płucnych (mPAP) >30 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie leków ocenianych w badaniu, pochodnych prostacykliny lub beta-blokerów (dozwolone było stosowanie antagonistów kanałów wapniowych w ustabilizowanej dawce), płucne włośniczkowe ciśnienie zaklinowane w spoczynku >15 mmHg, indeks sercowy w spoczynku <1,5 lub >4 l/min/m², krwawienia, bilirubina >3 mg/dl, klirens kreatyniny <30 ml/min, nasilona pojemność życiowa (FVC) <50%, wartość FEV1 poniżej średniej wartości normy - 2xDS, niestabilność kliniczna 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (o co najmniej 10%), zmiany nasilenia duszności w skali Mahlera, poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO przy braku klinicznego pogorszenia przebiegu choroby lub zgonu w czasie 12 tygodni leczenia, zmiany parametrów hemodynamicznych, ocena jakości życia, wystąpienie klinicznego pogorszenia przebiegu nadciśnienia <ul style="list-style-type: none"> zgon, konieczność przeszczepu płuc, profil bezpieczeństwa 	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni</p>	<p>N=102, II klasa czynnościowa: 0%, III klasa czynnościowa: 57,8%, IV klasa czynnościowa: 42,2%</p> <p>IPAH: 50,0%, CTD; kolagenowe choroby naczyń: 21,6%, leki anorektyczne: 4,9%, przewlekła choroba zakrzepowo-zatorowa: 23,5%</p>	3

20.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-ana z użyciem porównania pośredniego

Ref.	Opis badania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Oceniene punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Wybrane cechy; wspólny komparator	Ocena Jadad
Komentarz i podsumowanie w przypadku oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: ambrisentan vs iloprost poprzez wspólny komparator - placebo (terapia [16]-[17])								
[3]-[7] vs [16]-[17]	Identyfikacja badania	Zbliżone populacje pacjentów, ale obejmujące różne postacie nadciśnienia płucnego, o różnym stopniu ciężkości	Różne kryteria włączenia pacjentów do badania	Różne kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Podobnie zdefiniowane punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (różnice dotyczące zastosowania różnych skal służących do oceny nasilenia duszności oraz zdefiniowania poprawy klasy czynnościowej NYHA i klinicznego pogorszenia przebiegu choroby)	Identyfikacja okresu leczenia i obserwacji	Różnica dotycząca nasilenia objawów: klasa II-III vs klasa III-IV	4 vs 3
Pomimo identyfikacji pewnych różnic w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do referencyjnych badań klinicznych zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego efektów klinicznych ambrisentanu z iloprostem stosowanych w terapii [16]-[17] u tętniczego nadciśnienia płucnego.								

Ana za k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambrisentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap ą (sydenaf oraz oprost) w eczen u ■■■ u pacjentów z tętn czym nadcśn en em płucnym w III k as e czynnościowej NYHA według k asyfikacj WHO. Przeg ąd systematyczny badañ.

Ambrisentan vs treprostynil (poprzez wspólny komparator placebo – terapia ■■■ u)

Tabela 50. Charakterystyka pierwotnych badañ klinicznych dotyczących zastosowania ambrisentanu w porównaniu do placebo oraz treprostynilu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (terapia ■■■ u).

Ref.	Opis badania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Wybrane cechy; wspólny komparator	Ocena Jadad
AMBRISENTAN vs placebo								
Badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2 Galie N. et al., 2008 [31]-[37]	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Tętnicze nadciśnienie płucne o etiologii idiopatycznej, związanej z chorobami tkanki łącznej, stosowaniem leków anorektycznych lub zakażeniem wirusem HIV, głównie w II lub III klasie czynnościowej według WHO (ambrisentan 2,5 mg, N=65, 5 mg, N=130, 10 mg, N=67, placebo, N=132)	rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego: idiopatycznego, związanego z chorobami tkanki łącznej, stosowaniem leków anorektycznych, zakażeniem wirusem HIV, świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • jednoczesne stosowanie bozentanu, sitaksentanu, sydenaftilu, epoprostenolu, iloprostu, treprostynilu, odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu <150 m oraz >450 m 	<ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD) względem wartości początkowej i skorygowana o wartości uzyskane w grupie placebo, • zmiany nasilenia duszności w skali Borga, • zmiany klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, • czas do wystąpienia pogorszenia przebiegu klinicznego nadciśnienia płucnego (definiowanego jako: zgon, przeszczerpienie płuc, hospitalizacja z powodu PAH, sepsostomia przededionkowa, dołączenie innych leków do terapii i tzw. wczesne kryteria przerwania terapii), • zmiana poziomu peptydu natriuretycznego B, • profil bezpieczeństwa 	<p>Okres <u>leczenia</u>: 12 tygodni</p> <p>Okres <u>obserwacji</u>: 12 tygodni</p>	<p>N=132, II klasa czynnościowa: 35,6%, III klasa czynnościowa: 59,1%, IV klasa czynnościowa: 2,3%</p> <p>IPAH: 64,4%, CTD: 32,6%, zakażenie HIV: 2,3%, leki anorektyczne: <1%</p>	4

20.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-ana z użyciem porównania pośredniego

Ref.	Opis badania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Wybrane cechy; wspólny komparator	Ocena Jada
TREPROSTYNIL vs placebo								
Simonneau G. et al., 2002 [18]	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA	Pierwotne nadciśnienie płucne lub <u>związane z chorobami tkanki łącznej</u> lub <u>wrodzonymi wadami serca</u> , w <u>II, III lub IV klasie czynnościowej</u> według WHO	<ul style="list-style-type: none"> wiek: 8-75 lat, II, III lub IV klasa czynnościowa NYHA, średnie ciśnienie spoczynkowe w tętnicy płucnej (mPAP) ≥ 25 mmHg, włośniczkowe ciśnienie zaklinowania ≤ 15 mmHg, naczyniowy opór płucny > 3 mmHg/L/min, badanie potwierdzające brak choroby zatorowej 	<ul style="list-style-type: none"> choroba zakrzepowo – zatorowa potwierdzona scyntyografią wentylacyjno-perfuzyjną płuc lub angiografią naczyń płucnych, nasiloną śródmiąszową chorobą płuc potwierdzoną testami czynnościowymi i tomografią komputerową, <u>nadciśnienie wrotne</u> lub <u>związane z zakażeniem wirusem HIV</u>, niekontrolowany bezdech senny, choroby lewej części serca w wywiadzie, inne choroby związane z nadciśnieniem płucnym (np niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, schistosomatoza), wprowadzenie w ciągu ostatniego miesiąca nowego rodzaju terapii, przerwanie 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu, kliniczne pogorszenie przebiegu choroby, <ul style="list-style-type: none"> zgon, konieczność transplantacji płuc, rezygnacja z dalszego leczenia z powodu pogorszenia choroby, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, ocena duszności i zmęczenia (<i>Dyspnea – Fatigue Rating</i>), <ul style="list-style-type: none"> zmiany parametrów hemodynamicznych, ocena jakości życia w skali <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>, profil bezpieczeństwa 	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	<p>N=236, II klasa czynnościowa: 12%, III klasa czynnościowa: 81%, IV klasa czynnościowa: 7%</p> <p>IPAH: 58%, CTD: 20%, wrodzone wady serca: 22%</p>	

Ana k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambrosentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap ą (sydenaf oraz oprost) w eczen u [] u pacjentów z tętn czym nadcśn en em płucnym w III k as e czynnościowej NYHA według k asyfikacj WHO. Przeg ą systematyczny badañ.

Ref.	Opis badania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Wybrane cechy; wspólny komparator	Ocena Jada
				<p>jakiegokolwiek terapii w ciągu ostatniego tygodnia z wyjątkiem stosowania leków przeciwzakrzepowych,</p> <ul style="list-style-type: none"> wynik testu 6-MWD: 50-450 metry, zastosowanie pochodnych prostacykliny w ciągu ostatnich 30 dni 				
McLaughlin W. et al., 2003 [19]	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA</p>	<p>Pierwotne nadciśnienie płucne w <u>III lub IV klasie czynnościowej</u> według WHO (treprostynil w dawce początkowej wynoszącej, 2,5 do 5,0, maksymalnie – 20 ng/kg/min, N= 17, placebo, N=9)</p>	<ul style="list-style-type: none"> odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu: 50-450 m, średnie tętniczne ciśnienie płucne ≥ 25 mmHg, płucne ciśnienie włósczkowe zaklinowane lub końcoworozkurczowe ciśnienie lewokomorowe ≤ 15 mmHg, płucny opór naczyniowy > 3 jednostek Wooda, wiek ≥ 18 lat, 	Brak danych	<ul style="list-style-type: none"> zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, zmiany parametrów hemodynamicznych, profil bezpieczeństwa 	<p><u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 8 tygodni</p>	<p>N=26 łącznie grupą badaną,</p> <p>brak danych</p>	3

20.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy lub porównania pośredniego

Ref.	Opis badania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Wybrane cechy; wspólny komparator	Ocena Jada
			<ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu 					
Komentarz i podsumowanie w przypadku oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: ambrisentan vs treprostynil poprzez wspólny komparator – placebo (terapia u).								
[3]-[7] vs [18]	Identyfikacja opis badania	Zbliżone populacje pacjentów, ale obejmujące różne postacie nadciśnienia płucnego, o różnym stopniu ciężkości	Różne kryteria włączenia pacjentów do badania	Różne kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Podobnie zdefiniowane punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (różnice dotyczące zdefiniowania klinicznego pogorszenia przebiegu choroby oraz zastosowanie różnych skal oceny jakości życia)	Identyfikacja okresu leczenia i obserwacji	Różnica dotycząca nasilenia objawów: klasa II-III vs II-IV	4 vs 4
Pomimo identyfikacji pewnych różnic w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do referencyjnych badań klinicznych zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego efektów klinicznych stosowania ambrisentanu względem treprostynilu w analizowanym wskazaniu.								
[3]-[7] vs [19]	Identyfikacja opis badania	Zbliżone populacje pacjentów, ale obejmujące różne postacie nadciśnienia płucnego, o różnym stopniu ciężkości	Różne kryteria włączenia pacjentów do badania	Brak możliwości oceny	Podobnie zdefiniowane punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Różny okres leczenia i obserwacji: 12 vs 8 tygodni	Brak możliwości oceny	4 vs 3
Ze względu na okres leczenia/obserwacji w badaniu McLaughlin et al. wynoszący 8 tygodni oraz brak danych odnośnie charakterystyki wyjściowej analizowanych pacjentów (stopień ciężkości, etiologia choroby itp.), wyników niniejszego badania dotyczącego oceny efektów klinicznych treprostynilu nie uwzględniono w porównaniu pośrednim z ambrisentanem.								

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Podsumowując, pomimo zidentyfikowanych różnic w zakresie ogólnych kryteriów włączenia chorych do referencyjnych badań klinicznych oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów analizowanych w grupach kontrolnych (wykorzystanych jako tzw. wspólny komparator - placebo) zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu z bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem w terapii █████ u tętniczego nadciśnienia płucnego, mając na uwadze ograniczenia wynikające z ww. przedstawionych różnic między poszczególnymi badaniami. W procesie wyszukiwania badań klinicznych potencjalnie przydatnych do wykonania porównania pośredniego nie zidentyfikowano badań klinicznych dotyczących zastosowania duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) w bezpośrednim porównaniu z placebo w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 51. Charakterystyka badania klinicznego bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania ambrisentanu w leczeniu [] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [1], [2].

[1], [2] McGoon MD. et al., 2009		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badania wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, bez randomizacji i grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC</p> <p>Ośrodki: 17 ośrodków klinicznych w USA, Australii i Europie.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy Ocena w skali NOS: nie dotyczy</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia</p>	<p>Pacjenci z idiopatycznym lub rodzinnym tętniczym nadciśnieniem płucnym lub związanym z chorobami tkanki łącznej, wrodzonymi wadami w obrębie przegród serca, stosowaniem leków anorektycznych lub infekcją wirusem HIV, którzy stosowali wcześniej bozentan lub sitaksentan.</p> <p>Liczebność grup: Grupa badana: ambrisentan, N=36,</p> <p>Schemat podania: Ambrisentan w dawce 2,5 mg/dobę podawany przez 4 tygodnie, a następnie dawce 5 mg/dobę podawanej do 12. tygodnia leczenia. Po 24 tygodniach terapii możliwe było dostosowanie dawki przez badacza do odpowiedniej tj.: 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 102 tygodnie (mediana).</p>
	Oceniane punkty końcowe	
	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa, w tym ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności definiowanej jako wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych >3xULN lub >5xULN, średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6 minutowego marszu (test 6MWD) względem wartości początkowej, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, zmiany nasilenia objawów niewydolności oddechowo krążeniowej tj. klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, ocena jakości życia (formularz SF 36). 	
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji	
<p>Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa.</p>		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z idiopatycznym lub rodzinnym tętniczym nadciśnieniem płucnym lub tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej, wrodzonymi wadami w obrębie przegród serca, stosowaniem leków anorektycznych lub infekcją wirusem HIV, którzy zaprzestali wcześniejszego leczenia bozentanem lub sitaksentanem (lub oboma) z powodu wystąpienia wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych (AIAT lub/i AspAT)>3x górnej granicy normy, stężenie aminotransferaz wątrobowych w normie (<1xULN) odległość pokonywana podczas 6 minutowego marszu (6 MWD) ≥150, w przypadku jednoczesnego stosowania sydenafilu lub pochodnych prostacykliny (epoprostenol, iloprost, treprostynil) wymagane było ustabilizowanie dawki leków w okresie co najmniej 4 tygodni przed włączeniem do badania, potwierdzenie braku ciąży oraz konieczność stosowania podwójnych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym w czasie trwania badania oraz przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie nadciśnienia płucnego związanego z chorobami naczyń wieńcowych, dysfunkcją lewego serca, śródmiąższowymi chorobami płuc, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, schorzeniami zarostowymi żył, przewlekłymi schorzeniami zakrzepowo zatorowymi lub bezdechem sennym, rozpoznanie nadciśnienia wrotnego, całkowita pojemność płuc <70% normy, pierwszosekundowa, natężona pojemność wydechu (FEV₁) <65% normy, stężenie hemoglobiny <10 g/dl lub hematokryt <30% lub spoczynkowa saturacja tlenem w tętnicach <90% oporności na tlenoterapię.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej oraz randomizacji, otwarte. Przedstawiono dane dotyczące utraty pacjentów z badania (2 pacjentów)</p>		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 52. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania ambrisentanu w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [1]-[2].

Parametr		Ambrisentan (N=36)
Wiek; lata (średnia ± SD)		57 ± 13,4
Płeć	żeńska	31 (86,1%)
	męska	5 (13,9%)
Rasa	biała	28 (77,8%)
	inna	8 (22,2%)
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego	idiopatyczne (IPAH)	23 (63,9%)
	rodzinne (FPAH)	1 (2,8%)
	związane z innymi chorobami (APAH)	12 (33,3%)
Klasa czynnościowa NYHA według WHO	II	13 (36,1%)
	III	23 (63,9%)
Wynik testu 6-MWD; metry (średnia ± SD)		397 ± 105
Nasilenie duszności w skali Borga (średnia ± SD)		4,2 ± 2,3
Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego	ambrisentan	11 (30,6%)
	ambrisentan/syldenafil	12 (33,3%)
	ambrisentan/prostacyklina (epoprostenol lub treprostynil)	8 (22,2%)
	ambrisentan/syldenafil/prostacyklina (epoprostenol lub treprostynil)	5 (13,9%)

20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 53. Charakterystyka badań klinicznych o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dotyczących zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [3]-[7].

[3]-[7] Badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2: Galie N. et al., 2008			
Typ badania	Populacja w badaniach o akronimach ARIES 1, ARIES-2	Okres badania i obserwacji w badaniach o akronimach ARIES 1, ARIES-2	
<p>Badania wieloośrodkowe, randomizowane, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane. Podtyp badań: IIA. Badania typu <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: ARIES-1: 46 ośrodków klinicznych w USA, Meksyku, RPA, Australii i Europie. ARIES-2: 41 ośrodków klinicznych w Europie, Izraelu oraz RPA</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym; idiopatycznym lub związanym z chorobami tkanki łącznej, zakażeniem wirusem HIV lub stosowaniem leków zmniejszających łaknienie.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>ARIES-1 <u>grupa badana</u>: ambrisentan, N=134 (dawka 5 mg, N= 67, dawka 10 mg, N=67), <u>grupa kontrolna</u>: placebo, N=67,</p> <p>ARIES-2 <u>grupa badana</u>: ambrisentan, N=127 (dawka 2,5 mg, N=64, dawka 5mg, N=63), <u>grupa kontrolna</u>: placebo, N=65.</p> <p>Schemat podania: Ambrisentan w dawkach: 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg na dobę lub placebo (doustnie).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni (faza zamaskowana), 12 miesięcy → 2 lata (faza otwarta).</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe w badaniach o akronimach ARIES 1, ARIES-2</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD) względem wartości początkowej i skorygowana o wartości uzyskane w grupie placebo, • zmiany nasilenia duszności w skali Borg'a, • zmiany nasilenia objawów niewydolności oddechowo- krążeniowej tj. klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, • czas do wystąpienia pogorszenia przebiegu klinicznego nadciśnienia płucnego, • zmiana poziomu peptydu natriuretycznego typu B, • profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <p>1 pacjent przydzielony do grupy otrzymującej ambrisentan w dawce 10 mg/dobę nie został włączony do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (badanie o akronimie ARIES-1).</p> <p>Brak (badanie o akronimie ARIES-2).</p>	
Kryteria włączenia do badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2	Kryteria wykluczenia z badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2		
<p>Opisane na podstawie referencji [3]</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawowe, idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne lub tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobami tkanki łącznej, stosowaniem leków anorektycznych lub infekcją wirusem HIV, • odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu (6-MWD) ≥ 150 metrów oraz ≤ 450 metrów, • podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu. <p>Opisane na podstawie referencji [5], [6], a nie uwzględnione w referencji [3]</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 18 roku życia, • pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym; idiopatycznym lub związanym z chorobami tkanki łącznej, zakażeniem wirusem HIV lub stosowaniem leków zmniejszających łaknienie, • prawo cewnikowanie serca zakończone przed badaniem skryningowym, które musi spełniać wcześniej określone kryteria hemodynamiczne, • kobiety w wieku rozrodczym z negatywnym wynikiem testu ciążyowego, które muszą się zgodzić na stosowanie skutecznych 	<p>Opisane na podstawie referencji [3]</p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoczesne stosowanie bozentanu, sitaksentanu, sylденаfilu, epoprostenolu, iloprostu, treprostynilu, • odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu <150 m oraz >450 m. <p>Opisane na podstawie referencji [5], [6], a nie uwzględnione w referencji [3]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z: wadami serca, choroba wieńcowa, choroba lewej komory serca, chorobą śródmiąższową płuc, przewłęką obturacyjną chorobą płuc, chorobą żylną-okluzyjną, przewłęką choroba zakrzepową lub zatorową, zaburzeniami oddychania w czasie snu, • tętnicze nadciśnienie płucne związane z nadciśnieniem wrotnym, • wartość ALT lub AST powyżej 1,5 x górna granica normy, • wyniki testu czynności płuc niespełniające wcześniej ustalonych kryteriów, • przeciwwskazania do leczenia antagonistą receptora endoteliny, • wystąpienie w historii choroby nowotworów innych niż rak 		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

<p>metod antykoncepcji do momentu zakończenia udziału w badaniu oraz co najmniej 4 tygodnie po ostatniej wizycie,</p> <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni, którzy zostali poinformowani o potencjalnym zagrożeniu zaniku kanalików jąder i niepłodności, która może wystąpić w związku z przyjmowaniem leku. 	<p>podstawnokomórkowy skóry lub in situ szyjki macicy w ciągu ostatnich 5 lat,</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w ciąży lub karmiące piersią.
Komentarz i ograniczenia badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2	
<p>Badania przeprowadzone z randomizacją (przedstawiono opis metody randomizacji; ze stratyfikacją) oraz podwójnym zamaskowaniem (brak opisu metody zamaskowania). Analizowane grupy pacjentów były podobne pod względem demograficznym i klinicznym (patrz tabela z charakterystyką populacji). Przedstawiono dane dotyczące utraty pacjentów z badań.</p>	

Tabela 54. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniach klinicznych o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dotyczących zastosowania ambrisentanu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [3]-[7].

Parametr	ARIES-1			ARIES-2		
	Placebo (n=67)	Ambrisentan 5 mg (N=67)	Ambrisentan 10 mg (N=67)	Placebo (N=65)	Ambrisentan 2,5 mg (N=64)	Ambrisentan 5 mg (N=63)
Wiek ± SD	48 ± 16	53 ± 14	49 ± 16	51 ± 14	52 ± 15	50 ± 16
Płeć żeńska	59 (88%)	56 (84%)	53 (79%)	44 (68%)	48 (75%)	51 (81%)
Grupa etniczna						
Biała	49 (73%)	46 (69%)	44 (66%)	51 (79%)	54 (84%)	58 (92%)
Czarna	4 (6%)	4 (6%)	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Azjatycka	2 (3%)	3 (5%)	1 (2%)	2 (3%)	1 (2%)	0 (0%)
Łatynoska	12 (18%)	12 (18%)	17 (25%)	12 (19%)	9 (14%)	5 (8%)
Inna	0 (0%)	2 (3%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego						
Idiopatyczne	43 (64%)	42 (63%)	41 (61%)	42 (65%)	42 (66%)	41 (65%)
Choroby tkanki łącznej	21 (31%)	19 (28%)	22 (33%)	22 (34%)	19 (30%)	21 (33%)
Zakażenie wirusem HIV	2 (3%)	3 (5%)	2 (3%)	1 (2%)	2 (3%)	1 (2%)
Stosowanie leków anorektycznych	1 (2%)	2 (3%)	2 (3%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
Klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO						
I	2 (3%)	1 (2%)	2 (3%)	2 (3%)	0 (0%)	1 (2%)
II	23 (34%)	20 (30%)	22 (33%)	24 (37%)	34 (53%)	28 (44%)
III	41 (61%)	40 (60%)	36 (54%)	37 (57%)	29 (45%)	33 (52%)
IV	1 (2%)	6 (9%)	7 (10%)	2 (3%)	1 (2%)	1 (2%)
Dystans pokonywany w czasie 6.-minutowego marszu; wynik testu 6-MWD (metry)						
Średnia ± SD	342 ± 73	340 ± 77	341 ± 78	343 ± 86	347 ± 84	355 ± 84
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mm Hg)						
Średnia ± SD	50 ± 15	47 ± 13	51 ± 16	51 ± 13	48 ± 14	48 ± 14
Indeks sercowy (L/min/m²)						
Średnia ± SD	2,5 ± 0,8	2,5 ± 0,9	2,6 ± 0,7	2,4 ± 0,7	2,5 ± 0,7	2,4 ± 0,8
Opór w naczyniach płucnych (dyna x sek/cm⁵)						

20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Średnia ± SD	868 ± 518	834 ± 424	912 ± 465	971 ± 579	800 ± 396	931 ± 672
Stężenie peptydu natriuretycznego typu B (ng/L)						
Średnia ± SD	138 (99-193)	121 (94-156)	146 (101-209)	126 (87-183)	125 (86-180)	84 (99-193)
Ocena stopnia zdrowia fizycznego wg SF-36						
Średnia ± SD	29,0 ± 8,3	28,6 ± 9,2	29,6 ± 9,4	31,9 ± 7,9	29,3 ± 7,7	31,3 ± 9,1

Tabela 55. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie BREATHE-1 dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [8].

[8] Badanie o akronimie BREATHE-1; Rubin L.J. et al., 2002		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badania wielośrodkowe, randomizowane, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane. Podtyp badań: IIA. Badania typu <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 27 ośrodków klinicznych w Europie, Ameryce Północnej, Izraelu oraz Australii</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z ciężkim, objawowym tętniczym nadciśnieniem płucnym o etiologii idiopatycznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej (sklerodermią lub toczeniem układowym) w III lub IV klasie czynnościowej według WHO.</p> <p>Liczebność grup: <u>grupa badana</u>: bozentan w dawce 125 mg/2xdobę, N=74 lub 250 mg/2xdobę, N=70, <u>grupa kontrolna</u>: placebo, N=69,</p> <p>Schemat podania: Bozentan w dawce 125 mg/2x dobę lub 250 mg/2x dobę lub placebo (doustnie).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 16 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 28 tygodni.</p>
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	<p>Wszyscy pacjenci pierwotnie włączeni do badania ukończyli pierwszą fazę badania (do 28. tygodnia).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6 minutowego marszu (test 6 MWD) względem wartości początkowej i skorygowana o wartości uzyskane w grupie placebo, • zmiany nasilenia duszności w skali Borga, • zmiany klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, • czas do wystąpienia pogorszenia przebiegu klinicznego nadciśnienia płucnego (definiowanego jako: zgon, konieczność przeszczepienia płuc, hospitalizacja z powodu PAH, brak poprawy klinicznej, pogorszenie przebiegu choroby prowadzące do wycofania z dalszego udziału w badaniu, zabieg septostomii przedsionkowej konieczność zastosowania epoprostenolu), • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • odległość pokonywana podczas 6 minutowego marszu: 150-450 metry, • średnie ciśnienie w tętnicach płucnych w spoczynku (mPAP) >25 mmHg, • płucne włóscinkowe ciśnienie zaklinowania <15 mm Hg, • opór naczyń płucnych >240 dyn/s/cm⁵. 		<ul style="list-style-type: none"> • rozpoczęcie lub zakończenie jakiegokolwiek terapii PAH w okresie 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania, • długoterminowe leczenia za pomocą epoprostenolu w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, • stosowanie glibenklamidu lub cyklosporyny.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie przeprowadzone z randomizacją (brak opisu metody randomizacji) oraz podwójnym zamaskowaniem (brak opisu metody zamaskowania). Analizowane grupy pacjentów były podobne pod względem demograficznym i klinicznym (patrz tabela z charakterystyką populacji). Przedstawiono informacje w zakresie utraty pacjentów z obu faz badania.</p>		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 56. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie BREATHE-1 dotyczącego zastosowania bozentanu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [8].

Parametr	Grupa badana			Grupa kontrolna; placebo (N=69)
	Bozentan 125 mg (n=74)	Bozentan 250 mg (N=70)	Bozentan 125/250 mg (N=144)	
Wiek ± SD	50,4±15,9	47,0±15,6	48,7±15,8	47,2±16,2
Płeć żeńska	57 (77%)	57 (81%)	114 (79%)	54 (78%)
Grupa etniczna				
Biała	57 (77%)	54 (77%)	111 (77%)	59 (86%)
Inne	17 (23%)	16 (23%)	33 (23%)	10 (14%)
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego				
Pierwotne	57 (77%)	45 (64)	102 (71%)	48 (70%)
Związane ze sklerodermią	13 (18%)	20 (29%)	33 (23%)	14 (20%)
Związane z toczniem układowym	4 (5%)	5 (7%)	9 (6%)	7 (10%)
Wcześniejsze lub jednoczesne leczenie				
Leki przeciwzakrzepowe	51 (69%)	50 (71%)	101 (70%)	50 (72%)
Leki moczopędne	40 (54%)	39 (56%)	79 (55%)	32 (46%)
Blokery kanałów wapniowych	33 (45%)	31 (44%)	64 (44%)	36 (52%)
tlenoterapia	19 (26%)	22 (31%)	41 (28%)	23 (33%)
Klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO				
III	68 (92%)	62 (89%)	130 (90%)	65 (94%)
IV	6 (8%)	8 (11%)	14 (10%)	4 (6%)
Dystans pokonywany w czasie 6.-minutowego marszu; wynik testu 6-MWD (metry)				
Średnia ± SD	326±73	333±75	330±74	344±76
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mm Hg)				
Średnia ± SD	53±14	57±17	55±16	53±17
Indeks sercowy (L/min/m²; wartości średnie ± SD)				
Średnia ± SD	2,5±0,8	2,2±0,8	2,4±0,8	2,4±0,7
Opór w naczyniach płucnych (dyna x sek/cm⁵)				
Średnia ± SD	884±412	1167±875	1014±678	880±540
Czas od postawienia diagnozy (miesiące)				
Średnia ± SD	30±33	30±38	30±35	28±48
Nasilenie duszności w skali Borga				
Średnia ± SD	3,3±2,2	3,8±1,9	3,6±2,0	3,8±2,0

20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 57. Charakterystyka badania klinicznego Channick et al. dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [9]-[10].

[9]-[10] Channick RN. et al., 2001; Badesch DB. et al., 2002			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badania wielośrodkowe, randomizowane, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane.</p> <p>Podtyp badań: IIA.</p> <p>Badania typu <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki:</p> <p>5 ośrodków klinicznych w USA oraz 1 ośrodek we Francji</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z ciężkim, pierwotnym tętniczym nadciśnieniem płucnym lub związanym ze sklerodermią w III lub IV klasie czynnościowej według WHO.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p><u>grupa badana</u>: bozentan w dawce 62,5mg/2x dobę, następnie 125 mg/2x dobę, N=22,</p> <p><u>grupa kontrolna</u>: placebo, N=11,</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Bozentan w dawce 125 mg/2x dobę lub placebo (doustnie).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>28 tygodni.</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6-MWD), • zmiany parametrów hemodynamicznych (sercowych, oddechowych), • zmiany klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, • wycofanie z badania z powodu klinicznego pogorszenia.
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <p>Z 36 pacjentów włączonych pierwotnie do badania, 4 wykluczono z powodu niespełnienia kryteriów włączenia. Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia zostali poddani analizie w 12. tygodniu terapii.</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • objawowe nadciśnienie płucne pomimo wcześniejszego leczenia preparatami rozszerzającymi naczynia, lekami przeciwzakrzepowymi, diuretykami, glikozydami nasercowymi, lub suplementacji tlenem, • odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu w zakresie: 150-500 m, • średnie płucne ciśnienie tętnicze >25 mmHg, • płucne włóscinkowe ciśnienie zaklinowane <15 mmHg, • opór naczyń płucnych >240 dyny/sek/cm⁻⁵. 		<ul style="list-style-type: none"> • niestabilny stan kliniczny w przypadku IV klasy czynnościowej, • rozpoczęcie lub zaprzestanie leczenia lekami przeciwzakrzepowymi, diuretykami, glikozydami nasercowymi, lub suplementacja tlenem w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do badania, • długotrwałe leczenie epoprostenolem, • leczenie glibenklamidem lub cyklosporyną w ciągu ostatniego miesiąca. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie przeprowadzone z randomizacją (randomizacja komputerowa) oraz podwójnym zamaskowaniem (brak opisu metody zamaskowania).</p> <p>Analizowane grupy pacjentów były podobne pod względem demograficznym i klinicznym (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p> <p>Przedstawiono informacje dotyczące utraty pacjentów z badania.</p>			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 58. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym Channick et al. dotyczącym zastosowania bozentanu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [9]-[10].

Parametr	Grupa badana; bozentan 125 mg (n=21)	Grupa kontrolna; placebo (N=11)
Wiek (SD)	52,2 (12,2)	47,4 (14,0)
Płeć żeńska	17 (81%)	11 (100%)
Grupa etniczna		
Biała	16 (76%)	9 (82%)
Czarna	3 (14%)	2 (18%)
Inna	2 (10%)	0 (0,0%)
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego		
Pierwotne	17 (81%)	10 (91%)
Związane ze sklerodermią	4 (19%)	1 (9%)
Wcześniejsze lub jednoczesne leczenie		
Warfaryna	15 (71%)	8 (73%)
Diliazem	6 (29%)	2 (18%)
Amlodypina	3 (14%)	4 (36%)
Klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO		
III	21 (100%)	611 (100%)
IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Dystans pokonywany w czasie 6-minutowego marszu; wynik testu 6-MWD; metry		
Średnia (SD)	360 (86)	355 (82)
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mm Hg)		
Średnia (SD)	54 (13)	56 (10)
Indeks sercowy (L/min/m²)		
Średnia (SD)	2,4 (0,7)	2,5 (1,0)
Opór w naczyniach płucnych (dyna x sek/cm⁵)		
Średnia (SD)	896 (425)	942 (430)
Czas od postawienia diagnozy (miesiące)		
Średnia (SD)	21,1 (17,6)	36,4 (34,4)
Nasilenie duszności w skali Borga		
Średnia (SD)	4,38 (1,80)	4,18 (1,94)

20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 59. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie EARLY dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [11]-[15].

[11]-[15] Badanie o akronimie EARLY, Galie N. et al., 2008		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badania wieloośrodkowe, randomizowane, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane. Podtyp badań: IIA. Badania typu <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 52 ośrodki kliniczne w 12 państwach.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z: zakażeniem wirusem HIV, stosowaniem leków anorektycznych, chorobami tkanki łącznej lub chorobami immunologicznymi, ubytkiem w przegrodzie międzyprzedsionkowej o średnicy <2 cm lub ubytkiem w przegrodzie międzykomorowej o średnicy <1 cm, otwartym przewodem tętnicznym (Botalla), w II klasie czynnościowej według WHO.</p> <p>Liczebność grup: <u>grupa badana</u>: bozentan 62,5mg/2x dobę, a następnie 125 mg/2x dobę, N=93, <u>grupa kontrolna</u>: placebo, N=92,</p> <p>Schemat podania: Bozentan lub placebo w postaci doustnej.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy.</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu, • zmiany nasilenia duszności w skali Borga, • zmiany klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO, • zmiany parametrów hemodynamicznych, • wystąpienie klinicznego pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego (definiowanego jako: zgon z jakichkolwiek przyczyn, hospitalizacja z powodu komplikacji związanych z chorobą, objawowa progresja choroby), • profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <p>22 pacjentów nie ukończyło badania. Przyczynami wycofania z udziału w badaniu były przede wszystkim działania niepożądane w grupie badanej oraz pogorszenie przebiegu choroby w grupie kontrolnej.</p>
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu <80% wartości prawidłowych lub <500 m w przypadku jednoczesnego nasilenia duszności w skali Borga na poziomie ≥ 2 punktów, • opór naczyń płucnych ≥ 320 dyny/sek/cm⁵. 	<ul style="list-style-type: none"> • jednoczesne stosowanie pochodnych prostacykliny lub innych antagonistów receptorów dla endoteliny (dozwolone było jednoczesne przyjmowanie sydenafilu oraz stosowanie stałych dawek leków przeciwzakrzepowych i antagonistów kanałów wapniowych w przypadku ich wcześniejszego stosowania przez co najmniej 1 miesiąc przed randomizacją). 	
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie przeprowadzone z randomizacją (randomizacja centralna, głosowa) oraz podwójnym zamaskowaniem (przedstawiono opis metody zamaskowania). Analizowane grupy pacjentów były podobne pod względem demograficznym i klinicznym (patrz tabela z charakterystyką populacji). Przedstawiono informacje dotyczące utraty pacjentów z badania.</p>		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 60. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie EARLY dotyczącego zastosowania bozentanu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [11]-[15].

Parametr	Grupa badana; bozentan (N=93)	Grupa kontrolna; placebo (N=92)
Wiek (SD)	45,2 (17,9)	44,2 (16,5)
Płeć żeńska	71 (76%)	58 (63%)
Grupa etniczna		
Biała	87 (94%)	81 (88%)
Czarna	2 (2%)	3 (3%)
Azjatycka	4 (4%)	8 (9%)
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego		
Idiopatyczne	54 (58%)	58 (63%)
Związane z wrodzonymi wadami serca	16 (17%)	16 (17%)
Związane z chorobami tkanki łącznej	18 (19%)	15 (16%)
Związane z zakażeniem wirusem HIV	5 (5%)	2 (2%)
Inne przyczyny	0 (0,0%)	1 (1%)
Inne metody leczenia		
Doustne leki przeciwzakrzepowe	55 (59%)	60 (65%)
Blokery kanałów wapniowych	29 (31%)	38 (41%)
Syldenafil	14 (15%)	15 (16%)
Dystans pokonywany w czasie 6.-minutowego marszu; wynik testu 6-MWD (metry)		
Średnia (SD)	438 (86)	431 (91)
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mm Hg)		
Średnia (SD)	52,5 (18,9)	52,3 (16,0)
Indeks sercowy (L/min/m²)		
Średnia (SD)	2,7 (0,8)	2,7 (0,6)
Opór w naczyniach płucnych (dyna x sek/cm⁵)		
Średnia (SD)	839 (531)	805 (369)
Czas od postawienia diagnozy (lata)		
Średnia (SD)	2,9 (5,5)	3,7 (6,5)

20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 61. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie AIR dotyczącego zastosowania iloprostu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [16]-[17].

[16]-[17] Badanie o akronimie AIR, Olschewski H. et al., 2002			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badania wieloośrodkowe, randomizowane, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane. Podtyp badań: IIA. Badania typu <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 37 ośrodków klinicznych w Europie</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym lub związanym ze stosowaniem leków anorektycznych, chorobą tkanki łącznej (sklerodermią) lub w przebiegu nieoperacyjnej, przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej, w III lub IV klasie czynnościowej według WHO.</p> <p>Liczebność grup: <u>grupa badana</u>: iloprost w dawce 30 µg/dobę, N=101, <u>grupa kontrolna</u>: placebo, N=102,</p> <p>Schemat podania: Iloprost w dawce 30 µg/dobę lub placebo (w postaci inhalacji z nebulizatora).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (o co najmniej 10%), zmiany nasilenia duszności w skali Mahlera, poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO przy braku klinicznego pogorszenia przebiegu choroby lub zgonu w czasie 12 tygodni leczenia, zmiany parametrów hemodynamicznych, ocena jakości życia, wystąpienie klinicznego pogorszenia przebiegu nadciśnienia zgon, konieczność przeszczepu płuc, profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p>	
		<p>Wszyscy pacjenci zrandomizowani do obu porównywanych grup ukończyli 12-tygodniowy okres leczenia.</p>	
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu: 50-500 m; wiek >18 roku życia, III lub IV klasa czynnościowa NYHA, pomimo wcześniejszego stosowania standardowej terapii, średnie ciśnienie w tętnicach płucnych (mPAP) >30 mmHg. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie leków ocenianych w badaniu, pochodnych prostacykliny lub beta-blokerów (dozwolone było stosowanie antagonistów kanałów wapniowych w ustabilizowanej dawce), płucne włósniczkowe ciśnienie zaklinowane w spoczynku >15 mmHg, indeks sercowy w spoczynku <1,5 lub >4 l/min/m², krwawienia, bilirubina >3 mg/dl, klirens kreatyniny <30 ml/min., nasiloną pojemność życiowa (FVC) <50%, wartość FEV1 poniżej średniej wartości normy - 2xDS, niestabilność kliniczna. 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie przeprowadzone z randomizacją (randomizacja ze stratyfikacją) oraz podwójnym zamaskowaniem (przedstawiono opis metody zamaskowania). Analizowane grupy pacjentów były podobne pod względem demograficznym i klinicznym (patrz tabela z charakterystyką populacji). Przedstawiono informacje dotyczące utraty pacjentów z badania.</p>			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 62. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie AIR dotyczącego zastosowania iloprostu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [16]-[17].

Parametr	Grupa badana; iloprost (N=101)	Grupa kontrolna; placebo (N=102)
Wiek (SD)	51,2±13,2	52,8±12,0
Płeć żeńska	68,3%	66,7%
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego		
Pierwotne	51 (50,5%)	10 (9,1%)
Inne niż pierwotne	50 (49,5%)	51 (50,0%)
Związane ze stosowaniem leków anorektycznych	4 (4,0%)	5 (4,9%)
Związane z kolagenowymi schorzeniami naczyń	13 (12,9%)	22 (21,6%)
Związane z chorobą zakrzepowo-zatorową	33 (32,7%)	24 (23,5%)
Inne metody leczenia		
Doustne leki rozszerzające naczynia krwionośne	52 (51,5%)	58 (56,9%)
Klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO		
III	60 (59,4%)	59 (57,8)
IV	41 (40,6%)	43 (42,2%)
Dystans pokonywany w czasie 6.-minutowego marszu; wynik testu 6-MWD (metry)		
Średnia ± SD	332±93	315±96
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mm Hg)		
Średnia ± SD	52,8±11,5	53,8±14,1
Indeks sercowy (L/min/m²)		
Średnia ± SD	3,8±1,1	3,8±0,9
Opór w naczyniach płucnych (dyna x sek/cm⁵)		
Średnia ± SD	1029±390	1041±493
Nasilenie duszności w skali Mahlera		
Średnia ± SD	4,14±1,8	4,27±1,8

20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 63. Charakterystyka badania klinicznego Simmoneau et al. dotyczącego zastosowania treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [18].

[18] Simmoneau G. et al., 2002			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badania wieloośrodkowe, randomizowane, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane.</p> <p>Podtyp badań: IIA.</p> <p>Badania typu <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki:</p> <p>24 ośrodki kliniczne w Ameryce Północnej (Kanada, Meksyk, USA) oraz 16 ośrodków klinicznych w: Australii, Belgii, Francji, Niemczech, Izraelu, Włoszech, Polsce, Hiszpanii oraz Wielkiej Brytanii.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym lub związanym z chorobami tkanki łącznej lub wrodzonymi wadami serca, w II, III lub IV klasie czynnościowej według WHO.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p><u>grupa badana:</u> treprostynil w dawce początkowej 1,25, maksymalnie 22,5 ng/kg/minutę, N=236,</p> <p><u>grupa kontrolna:</u> placebo, N=233,</p> <p>Schemat podania:</p> <p>treprostynil lub placebo w postaci ciągłej infuzji podskórnej.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>12 tygodni.</p>	
			Oceniane punkty końcowe
		Chorzy utraceni z okresu obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu, kliniczne pogorszenie przebiegu choroby, zgon, konieczność transplantacji płuc, rezygnacja z dalszego leczenia z powodu pogorszenia choroby, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, ocena duszności i zmęczenia (<i>Dyspnea Fatigue Rating</i>), zmiany parametrów hemodynamicznych, ocena jakości życia w skali <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>, profil bezpieczeństwa.
		Nie podano dokładnych informacji dotyczących utraty pacjentów z okresu obserwacji (podano, że wszyscy pacjenci za wyjątkiem 1 chorego uwzględniono w analizie dotyczącej zmian wydolności wysiłkowej).	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek: 8-75 lat, II, III lub IV klasa czynnościowa NYHA, średnie ciśnienie spoczynkowe w tętnicy płucnej (mPAP) ≥ 25 mmHg, włośniczkowe ciśnienie zaklinowania ≤ 15 mmHg, naczyniowy opór płucny >3 mmHg/L/min, badanie potwierdzające brak choroby zatorowej. 	<ul style="list-style-type: none"> choroba zakrzepowo zatorowa potwierdzona scyntyografią wentylacyjno-perfuzyjną płuc lub angiografią naczyń płucnych, nasiloną śródmiąższową chorobą płuc potwierdzoną testami czynnościowymi i tomografią komputerową, nadciśnienie wrotne lub związane z zakażeniem wirusem HIV, niekontrolowany bezdech senny, choroby lewej części serca w wywiadzie, inne choroby związane z nadciśnieniem płucnym (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, schistosomatoza), wprowadzenie w ciągu ostatniego miesiąca nowego rodzaju terapii, przerwanie jakiegokolwiek terapii w ciągu ostatniego tygodnia z wyjątkiem stosowania leków przeciwzakrzepowych, wynik testu 6-MWD: 50-450 metry, zastosowanie pochodnych prostacykliny w ciągu ostatnich 30 dni. 		
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie przeprowadzone z randomizacją (randomizacja blokowa z permutacją) oraz podwójnym zamaskowaniem (przedstawiono opis metody zamaskowania). Analizowane grupy pacjentów były podobne pod względem demograficznym i klinicznym (patrz tabela z charakterystyką populacji). Nie podano szczegółowych informacji dotyczących utraty pacjentów z badania.</p>			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 64. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym Simonneau et al. dotyczącym zastosowania treprostynilu w porównaniu do placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [18].

Parametr	Grupa badana; treprostynil (N=233)	Grupa kontrolna; placebo (N=236)
Wiek (SD)	44,6±1,0	44,4±0,9
Płeć żeńska	197 (85%)	185 (78%)
Grupa etniczna		
Biała	198 (85%)	198 (84%)
Czarna	13 (6%)	8 (3%)
Inne	22 (9%)	30 (13%)
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego		
Pierwotne	134 (58%)	136 (58%)
Związane chorobami tkanki łącznej	41 (17%)	49 (20%)
Wrodzone wady serca (przecieki międzykomorowe)	58 (25%)	51 (22%)
Klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO		
II	25 (11%)	28 (12%)
III	190 (82%)	192 (81%)
IV	18 (8%)	16 (7%)
Dystans pokonywany w czasie 6.-minutowego marszu; wynik testu 6-MWD (metry)		
Średnia ± SD	326±5	327±6
Czas od postawienia diagnozy (lata)		
Średnia ± SD	4,3±0,5	3,3±0,5

20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 65. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego McLaughlin V.V. et al. dotyczącego zastosowania treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [19].

[19] McLaughlin V.V. et al., 2003		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie wielośrodkowe, randomizowane, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane.</p> <p>Podtyp badań: IIA.</p> <p>Badania typu <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: Brak danych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym w III lub IV klasie czynnościowej według WHO.</p> <p>Liczebność grup: <u>grupa badana:</u> treprostynil w dawce początkowej wynoszącej: 2,5 do 5,0 ng/kg/minutę; maksymalna dawka - 20 ng/kg/minutę, N= 17, <u>grupa kontrolna:</u> placebo, N=9,</p> <p>Schemat podania: Treprostynil lub placebo w postaci ciągłej infuzji podskórnej.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 8 tygodni.</p>
	Oceniane punkty końcowe	
	<ul style="list-style-type: none"> zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, zmiany parametrów hemodynamicznych, profil bezpieczeństwa. 	
	<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <p>2 pacjentów poddanych terapii treprostynilem nie ukończyło badania ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.</p>	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu: 50-450 m, średnie tętnicze ciśnienie płucne ≥ 25 mmHg, płucne ciśnienie włósniczkowe zaklinowane lub końcoworozkurczowe ciśnienie lewokomorowe ≤ 15 mmHg, płuczny opór naczyniowy > 3 jednostek Wooda, wiek ≥ 18 lat, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie przeprowadzone z randomizacją (brak opisu metody randomizacji) oraz podwójnym zamaskowaniem (brak opisu metody zamaskowania). Analizowane grupy pacjentów były podobne pod względem demograficznym i klinicznym (patrz tabela z charakterystyką populacji). Nie podano szczegółowych informacji dotyczących utraty pacjentów z badania.</p>		

W publikacji [19] dotyczącej badania oceniającego efekty kliniczne treprostynilu podawanego w postaci ciągłej infuzji podskórnej nie przedstawiano charakterystyki wyjściowej pacjentów, podano jednak informację, że do badania włączono pacjentów z wyjściowym wynikiem testu 6-MWD mieszczącym się w zakresie 50-450 metry.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (sylденаfil oraz iloprost) w leczeniu ████████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 66. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie ARIES-E dotyczącego zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [20]-[27].

[20]-[27] Badanie o akronimie ARIES-E; Oudiz R. et al., 2009		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie wieloośrodkowe, randomizowane bez grupy kontrolnej stosującej placebo stanowiące długoterminową kontynuację badań RCT o akronimach ARIES-1, ARIES-2 (zamaskowanie próby utrzymano przez pierwsze 24 tygodnie leczenia), Podtyp badań: IIIC.</p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne w Brazylii, Argentynie< Chile i Meksyku.</p>	<p>Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym o etiologii idiopatycznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej, stosowaniem leków zmniejszających łaknienie lub zakażeniem wirusem HIV, w II lub III klasie czynnościowej według WHO, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę ambrisentanu w ramach randomizowanych badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2. Pacjenci przyjmujący uprzednio placebo zostali włączeni do terapii ambrisentanem.</p> <p>Liczebność grup: <u>grupa badana:</u> ambrisentan w dawkach 2,5 mg (N=96), 5 mg (N=190) lub 10 mg/dobę (N=97).</p> <p>Schemat podania: Ambrisentan podawany doustnie.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 2 lata.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 lata.</p>
	<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <p>Z 383 pacjentów włączonych do badania, po upływie 12 miesięcy 315 pacjentów nadal otrzymywało leczenie ambrisentanem. Ponadto, przed upływem 104 tygodnia terapii 22 pacjentów wycofało się z dalszego udziału w badaniu i rozpoczęło leczenie innym, komercyjnie stosowanym preparatem.</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD) względem wartości początkowej, • zmiany nasilenia duszności w skali Borg'a, • zmiany klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, • czas do wystąpienia pogorszenia przebiegu klinicznego nadciśnienia płucnego, • zmiana poziomu peptydu natriuretycznego typu B, • profil bezpieczeństwa.
	<p>Kryteria włączenia</p> <p>Kryteria włączenia pacjentów do badań o akronimach ARIES-1, ARIES-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawowe, idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne lub tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobami tkanki łącznej, stosowaniem leków anorektycznych lub infekcją wirusem HIV, • odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu (6-MWD) ≥ 150 metrów oraz ≤ 450 metrów. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <p>Kryteria wykluczenia pacjentów z badań o akronimach ARIES-1, ARIES-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoczesne stosowanie bozentanu, sitaksentanu, syldenafilu, epoprostenolu, iloprostu, treprostynilu.
	<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie stanowiące długoterminową kontynuację randomizowanych badań o akronimach ARIES-1, ARIES-1, przeprowadzone bez grupy stosującej placebo. Analizowane grupy pacjentów poddane terapii ambrisentanem były podobne pod względem demograficznym i klinicznym (patrz tabela z charakterystyką populacji). Podano informacje dotyczące utraty pacjentów z okresu obserwacji.</p>	

20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 67. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu o akronimie ARIES-E, będącego długoterminową kontynuacją randomizowanych badań klinicznych o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dotyczących zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [20]-[27].

Parametr	Grupa badana; ambrisentan			
	2,5 mg (N=96)	5 mg (N=190)	10 mg (N=97)	Łącznie (N=383)
Wiek (SD)	52 ± 15	51 ± 14	49 ± 17	51 ± 15
Płeć żeńska	69 (72%)	154 (81%)	79 (81%)	302 (79%)
Grupa etniczna				
Biała	81 (84%)	148 (78)	65 (67%)	294 (77%)
Czarna	0 (0%)	5 (3%)	6 (6%)	11 (3%)
Azjatycka	1 (1%)	6 (3) %	2 (2%)	9 (2%)
Latynoska	14 (15%)	29 (15%)	22 (23%)	65 (17%)
Inne	0 (0%)	2 (1%)	2 (2%)	4 (1%)
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego				
Idiopatyczne	63 (66%)	119 (63%)	59 (61%)	241 (63%)
Związane chorobami tkanki łącznej	30 (31%)	60 (32%)	34 (35%)	124 (32%)
Związane z zakażeniem wirusem HIV	2 (2%)	7 (4%)	2 (2%)	11 (3%)
Związane ze działaniem leków lub toksyn	1 (1%)	3 (2%)	2 (2%)	6 (2%)
Klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO				
I	1 (1%)	7 (4%)	4 (4%)	12 (3%)
II	51 (53%)	77 (40%)	35 (36%)	163 (43%)
III	39 (41%)	91 (48%)	48 (50%)	178 (46%)
IV	5 (5%)	15 (8%)	10 (10%)	30 (8%)
Dystans pokonywany w czasie 6.-minutowego marszu; wynik testu 6-MWD (metry)				
Średnia ± SD	350 ± 87	348 ± 87	342 ± 81	347 ± 85
Stopień nasilenia duszności w skali Borga				
Średnia ± SD	4,1 ± 2,7	3,8 ± 2,3	3,8 ± 2,1	3,9 ± 2,4
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mm Hg)				
Średnia ± SD	50 ± 14	48 ± 14	50 ± 15	49 ± 14
Indeks sercowy (L/min/m²)				
Średnia ± SD	2,4 ± 0,	2,5 ± 0,8	2,6 ± 0,7	2,5 ± 0,8
Opór w naczyniach płucnych (mm Hg x L/minutę)				
Średnia ± SD	10,4 ± 5,0	11,2 ± 7,3	11,0 ± 5,8	11,0 ± 6,5
Ciśnienie w prawej komorze serca (mm Hg)				
Średnia ± SD	8,1 ± 5,6	8,0 ± 4,8	8,8 ± 5,3	8,2 ± 5,1

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (sylденаfil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 68. Charakterystyka badania klinicznego Galie N. et al., 2005 dotyczącego zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [28]-[30].

[28]-[30] Galie N. et al., 2005			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badania wielośrodkowe, randomizowane, z grupami równoległymi stosującymi ambrisentan, bez grupy kontrolnej stosującej placebo. Podtyp badań: IIIC.</p> <p>Ośrodki: 20 ośrodków klinicznych w USA</p>	<p>Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym o etiologii idiopatycznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej, stosowaniem leków zmniejszających łaknienie lub zakażeniem wirusem HIV, w II lub III klasie czynnościowej według WHO.</p> <p>Liczebność grup: <u>grupa badana:</u> ambrisentan w dawkach 1 mg (N=16), 2,5 mg (N=19), 5 mg (N=16) lub 10 mg/dobę (N=13).</p> <p>Schemat podania: Ambrisentan podawany doustnie.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu, kliniczne pogorszenie przebiegu choroby oraz czas do wystąpienia klinicznego pogorszenia zgon, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, zmiany parametrów hemodynamicznych, ocena jakości życia, profil bezpieczeństwa. 	
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <p>3 pacjentów nie ukończyło 12-tygodniowego okresu leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, 3 kolejnych pacjentów nie ukończyło badania ze względu na naruszenie protokołu (1), wycofanie zgodny na udział w badaniu (1) oraz utratę z okresu obserwacji (1).</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wynik testu 6-MWD: 150-450 metry, średnie ciśnienie spoczynkowe w tętnicy płucnej (mPAP) ≥ 25 mmHg, naczyniowy opór płucny > 240 dyn/s/cm⁵. 		<ul style="list-style-type: none"> wrodzone wady serca, choroby lewego serca, zastawkowe choroby serca, śródmiąższowe choroby płuc, przewlekłe, zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, nadciśnienie wrotne, przewlekła terapia prostacyklinami lub stosowanie antagonistów receptora dla endoteliny w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania, poziom aminotransferaz wątrobowych $> 1,5$ x górnej granicy normy. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie przeprowadzone z randomizacją (brak opisu metody randomizacji) oraz podwójnym zamaskowaniem (brak opisu metody zamaskowania). Analizowane grupy pacjentów były podobne pod względem demograficznym i klinicznym (patrz tabela z charakterystyką populacji). Podano informacje dotyczące utraty pacjentów z badania.</p>			

20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 69. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym Galie N. et al., 2005 dotyczącym oceny efektów klinicznych zastosowania ambrisentanu w porównaniu do wartości wyjściowych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [28]-[30].

Parametr	Grupa badana; ambrisentan			
	1 mg (N=16)	2,5 mg (N=19)	5 mg (N=16)	10 mg (N=13)
Wiek ± SD	53 ± 17	52 ± 17	48 ± 16	53 ± 12
Płeć żeńska	14 (87%)	18 (95%)	12 (75%)	10 (77%)
Grupa etniczna				
Kaukaska	11 (69%)	14 (74%)	10 (63%)	10 (77%)
Inna niż kaukaska	4 (25%)	5 (26%)	5 (31%)	3 (23%)
Brak danych	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego				
Idiopatyczne	9 (56%)	11 (60%)	12 (75%)	7 (54%)
Związane kolagenowymi schorzeniami naczyń krwionośnych	7 (44%)	6 (30%)	2 (13%)	4 (31%)
Związane ze stosowaniem leków anorektycznych	0 (0,0%)	1 (5%)	1 (6%)	2 (15%)
Związane z zakażeniem wirusem HIV	0 (0,0%)	1 (5%)	1 (6%)	0 (0,0%)
Klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO				
II	6 (37%)	6 (32%)	8 (50%)	3 (23%)
III	10 (63%)	13 (68%)	8 (50%)	10 (77%)
Dystans pokonywany w czasie 6.-minutowego marszu; wynik testu 6-MWD (metry)				
Średnia ± SD	355 ± 77	340 ± 59	378 ± 75	289 ± 91

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu ████████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 70. Charakterystyka badania klinicznego Yoshida S. et al., 2011 dotyczącego zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [31]-[34].

[31]-[34] Yoshida S. et al., 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badania wieloośrodkowe, randomizowane, z grupami równoległymi stosującymi ambrisentan, bez grupy kontrolnej stosującej placebo.</p> <p>Podtyp badań: IIIC.</p> <p>Ośrodki: 13 ośrodków klinicznych w Japonii</p>	<p>Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym o etiologii idiopatycznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej, stosowaniem leków zmniejszających łaknienie lub zakażeniem wirusem HIV, w II lub III klasie czynnościowej według WHO.</p> <p>Liczebność grup: <u>grupa badana:</u> ambrisentan w dawce 5 mg (N=25).</p> <p>Schemat podania: Ambrisentan podawany doustnie.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>
	<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu, czas do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby, zmiana klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, zmiany parametrów hemodynamicznych, zmiany stężenia natriuretycznego peptydu typu B, profil bezpieczeństwa.
	<p>4 pacjentów nie ukończyło 24-tygodniowego okresu leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych (2) oraz z innych przyczyn (2).</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> narodowość japońska, wiek >18 roku życia, rozpoznanie nadciśnienia płucnego 1. typu według klasyfikacji z Venice, wynik testu 6-MWD: 150 – 450 metry, średnie ciśnienie spoczynkowe w tętnicy płucnej (mPAP) ≥25 mmHg, naczyniowy opór płucny >3 mm Hg/L/minutę. 		<ul style="list-style-type: none"> jednoczesne stosowanie bozentanu, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 lub pochodnych prostacyklin za wyjątkiem bera prostu, poziom aminotransferaz wątrobowych >3 x górnej granicy normy, stężenie hemoglobiny < 10 g/dl oraz hematokryt <30%, reakcje anafilaktyczne na bozentan w wywiadzie, poważna atopia.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie przeprowadzone bez randomizacji, zamaskowania oraz grupy kontrolnej. Podano informacje dotyczące utraty pacjentów z badania.</p>		

20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 71. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu klinicznym Yoshida S. et al., 2011 dotyczącym oceny efektów klinicznych zastosowania ambrisentanu w porównaniu do wartości wyjściowych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [31]-[34].

Parametr	Grupa badana; ambrisentan (N=25)
Wiek (SD)	45,5 ± 13,7
Płeć żeńska	22 (88%)
Narodowość: japońska	25 (100%)
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego	
Pierwotne	10 (40%)
Inne niż pierwotne	15 (60%)
Idiopatyczne	9 (36%)
Rodzinne	1 (4%)
Związane z kolagenowymi schorzeniami naczyń krwionośnych	7 (28%)
Związane z wrodzonymi wadami przegród serca	6 (24%)
Związane z nadciśnieniem wrotnym	2 (8%)
Inne metody leczenia	
Jednoczesna terapia beraprostem	18 (72%)
Brak jednoczesnej terapii beraprostem	7 (28%)

Tabela 72. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie ARIES-3 dotyczącego zastosowania ambrisentanu w leczeniu nadciśnienia płucnego [35], [36].

[35], [36] Badanie o akronimie ARIES-3; Badesch D.B. et al., 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badania wieloośrodkowe, otwarte, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej. Podtyp badań: IIIC.</p> <p>Ośrodki: 42 ośrodki kliniczne w USA, Kanadzie oraz Australii</p>	<p>Pacjenci z nadciśnieniem płucnym o zróżnicowanej etiologii</p> <p>Liczebność grup: <u>grupa badana:</u> ambrisentan w dawce 5 mg (N=225).</p> <p>Schemat podania: Ambrisentan podawany doustnie.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	<p>34 pacjentów wycofało się z dalszego udziału w badaniu przed ukończeniem 24-tygodniowego okresu leczenia ze względu na: wystąpienie działań niepożądanych (17) oraz z innych przyczyn (11).</p>	<ul style="list-style-type: none"> zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu, czas do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby, poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, zmiany stężenia natriuretycznego peptydu typu B, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (sylденаfil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

<ul style="list-style-type: none"> wiek >18 roku życia, rozpoznanie nadciśnienia płucnego należącego do grupy: I (idiopatyczne, rodzinne, związane z chorobami tkanki łącznej, wrodzonymi wadami serca, zakażeniem wirusem HIV, działaniem leków lub toksyn, chorobami tarczycy, chorobami spichrzeniowymi, chorobą Gauchera, hemoglobinopatiami lub splenektomią), grupy III (nadciśnienie płucne powstałe w wyniku przewlekłej hipoksji związanej z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc, śródmiąższowymi chorobami płuc, zaburzeniami oddychania w trakcie snu lub zaburzeniami wentylacji pęcherzykowej), grupy IV (nadciśnienie płucne związane z proksymalną lub dystalną przewlekłą chorobą zakrzepowo-zatorową) oraz do grupy V (nadciśnienie płucne w przebiegu sarkoidozy). 	<ul style="list-style-type: none"> Choroby w obrębie lewego serca lub lewokomorowa niewydolność serca.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie przeprowadzone bez randomizacji, zamaskowania oraz grupy kontrolnej. Podano informacje dotyczące utraty pacjentów z badania.	

Tabela 73. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu klinicznym o akronimie ARIES- 3 dotyczącym oceny efektów klinicznych zastosowania ambrisentanu w zróżnicowanej populacji pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia płucnego [35], [36].

Parametr	Grupa badana; ambrisentan (N=24)
Wiek (SD)	55 ± 16
Płeć żeńska	156 (70%)
Rasa	
Kaukaska	193 (86%)
Klasa czynnościowa NYHA według klasyfikacji WHO	
I	1 (1%)
II	65 (29%)
III	146 (65%)
IV	12 (5%)
Etiologia tętniczego nadciśnienia płucnego	
Dystans pokonywany w czasie 6.-minutowego marszu; wynik testu 6-MWD (metry)	318 ± 84
Nasilenie duszności w skali Borga	3,9 ± 2,1
Stężenie natriuretycznego peptydu typu B (ng/L)	335 ± 413
Opór w naczyniach płucnych (mm Hg/L/minutę)	10,5 ± 6,6
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mm Hg)	49 ± 14
Indeks sercowy (L/min/m ²)	2,3 ± 0,7

20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 74. Charakterystyka badania klinicznego o akronimie ATHENA-1 dotyczącego zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w populacji pacjentów wykazujących nieadekwatną odpowiedź na wcześniejsze leczenie syldenafilem [37]-[39].

[37]-[39] Badanie o akronimie ATHENA-1; Oudiz R. et al., 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badania bez zamaskowania oraz bez grupy kontrolnej.</p> <p>Podtyp badań: IIIC.</p> <p>Ośrodki: Brak danych.</p>	<p>Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym III klasie czynnościowej według WHO, którzy wykazywali nieadekwatną odpowiedź na wcześniejsze leczenie syldenafilem.</p> <p>Liczebność grup: <u>grupa badana</u>: ambrisentan w dawce 5 mg przez pierwsze 4 tygodnie, następnie w dawce 10 mg przez kolejnych 20 tygodni (N=33).</p> <p>Schemat podania: Ambrisentan podawany doustnie.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>
	<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu, kliniczne pogorszenie przebiegu choroby, zmiany parametrów hemodynamicznych, zmiany stężenia natriuretycznego peptydu typu B, profil bezpieczeństwa.
	<p>Brak danych</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> III klasa czynnościowa tętniczego nadciśnienia płucnego, wynik testu 6-MWD: 150-450 metry, średnie ciśnienie spoczynkowe w tętnicy płucnej (mPAP) ≥ 25 mmHg, naczyniowy opór płucny ≥ 400 dyn/sekundę/cm⁵. 		<ul style="list-style-type: none"> Brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie przeprowadzone bez randomizacji, zamaskowania oraz grupy kontrolnej, dostępne tylko w postaci abstraktów konferencyjnych (brak pełnego tekstu publikacji).</p>		

Tabela 75. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu klinicznym o akronimie ATHENA-1 dotyczącego oceny efektów klinicznych zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów wykazujących nieadekwatną odpowiedź na terapię syldenafilem [37]-[39].

Parametr	Grupa badana; ambrisentan po wcześniejszym leczeniu syldenafilem (N=33)
III klasa czynnościowa NYHA	33 (100%)
Opór w naczyniach płucnych (dyna x sek/cm⁵)	761 ± 307
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mm Hg)	50±10
Indeks sercowy (L/min/m²)	2,5 ± 0,7

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 76. Charakterystyka badania klinicznego McGoon M. et al., 2010 dotyczącego zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [40].

[40] McGoon M. et al., 2010		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badania przeprowadzone bez randomizacji oraz zamaskowania; analiza <i>post-hoc</i>.</p> <p>Podtyp badań: IIIC.</p> <p>Ośrodki: Brak danych.</p>	<p>Pacjenci z nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej I, II, III lub IV poddani terapii ambrisentanem w skojarzeniu z syldenafilem w ramach badania o akronimie ARIES-3.</p> <p>Liczebność grup: <u>grupa badana:</u> ambrisentan w dawce 5 mg/dobę (N=58) lub w skojarzeniu z syldenafilem w dawce 20-100 mg/3x dobę (N=58).</p> <p>Schemat podania: Ambrisentan oraz syldenafil podawane drogą doustną.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p>
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	Brak danych	<ul style="list-style-type: none"> zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu, poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, zmiany stężenia natriuretycznego peptydu typu B, profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> Brak danych (por. badanie o akronimie ARIES-3). 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych (por. badanie o akronimie ARIES-3). 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Analiza <i>post-hoc</i> dla subpopulacji z nierandomizowanego badania klinicznego o akronimie ARIES-3, dostępne tylko w postaci abstraktu konferencyjnego.		

W abstrakcie dotyczącym badania McGoon M. et al., 2010 nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej pacjentów.

20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 77. Charakterystyka retrospektywnego badania kohortowego dotyczącego zastosowania ambrisentanu w terapii pierwszego rzutu w populacji pacjentów z [41].

[41] Zuckerman WA et al. 2011			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie retrospektywne, jednoośrodkowe bez grupy kontrolnej</p> <p>Podtyp badań: IIID.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Stanach Zjednoczonych.</p>	<p>Pacjenci z [41]</p> <p>Wiek: średnia 32,2 ± 11,9 lat</p> <p>Liczebność grup: <u>grupa badana</u>: ambrisentan w dawce 5-10 mg/dobę, raz dziennie N=17 pacjentów</p> <p>Ocena dla krótkiego okresu obserwacji: 15 pacjentów. Ocena dla długiego okresu obserwacji: 13 pacjentów.</p> <p>Schemat podania: Ambrisentan podawany drogą doustną.</p>	<p><u>Okres obserwacji:</u> przed rozpoczęciem leczenia; 3 do 9 miesięcy od rozpoczęcia terapii; >1 rok po rozpoczęciu terapii.</p>	
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena zmiany spoczynkowego i wysiłkowego wysycenia krwi tętniczej tlenem (SaO₂), średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD) względem wartości początkowej, poziom hemoglobiny we krwi, zmiana klasyfikacji objawów niewydolności krążeniowej według klasyfikacji WHO, ocena wyników w zakresie cewnikowania hemodynamicznego, profil bezpieczeństwa. 	
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p>	
		<p>2 osoby dla krótkiego okresu obserwacji oraz 4 osoby dla długiego okresu obserwacji.</p>	
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z [41] leczeniu w Centrum Leczenia Nadciśnienia Płucnego Uniwersytetu Columbia (<i>Columbia University Pulmonary Hypertension Center</i>), pacjenci w wieku ≥18 roku życia. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak danych. 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie retrospektywne. Badanie przeprowadzone bez randomizacji. Badanie kohortowe z jednym ramieniem. Podano informacje dotyczące utraty pacjentów z badania.</p>			

Ana za k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s® (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer®), oprostem (Ventav s®), treprostyn em (Remodu n®) oraz duoterap ą (sydenaf oraz oprost) w eczen u [] u pacjentów z tętn czym nadcśnenem płucnym w III kase czynnościowej NYHA według kasyf kacji WHO. Przeg ą systematyczny badań.

Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniu dotyczącym stosowania ambrisentanu w leczeniu pacjentów z [41].

Pacjent	Płeć	Diagnoza	Wiek (lat)	Antagonista receptora endotelinowego	Długość terapii	Podawanie prostanoidu	Czas terapii	Stosowanie syldenaflu
1	M	Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej*, Syndrom Noonana	13	Bozentan	17 miesięcy	0	0	+
2	K	Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej*	23	Bozentan	19 miesięcy	Inhalowany iloprost	20 mies ^	+
				Sitaksentan	3 lata			
3	K	Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej	26	Sitaksentan	2 lata	0	0	+
				Bozentan	2 lata			
4	K	Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej	34	Sitaksentan	5 lat	0	0	+
5	M	Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej	36	0	0	0	0	+
6	K	Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej	40	Bozentan	6 miesięcy***	0	0	0
				Sitaksentan	15 miesięcy			
7	M	Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej	42	Bozentan	1 miesiąc	Epoprostenol i.v.	16 mies ^{\$}	+
				Sitaksentan	5 lat			
8	K	Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej	48	0	0	epoprostenol i.v.	18 mies ^{\$}	+
						treprostynil i.v.	3 lata [%]	
9	K	Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej	56	Bozentan	4 lata	treprostynil i.v.	3 lat [%]	0
				Sitaksentan	18 miesięcy			
10	K	Ubytek przegrody międzykomorowej	15	Bozentan	4 lata	0	0	+
11	K	Ubytek przegrody międzykomorowej, trisomia 21	19	Bozentan	15 miesięcy	0	0	0
				Sitaksentan	3 lata			

20.5. Charakterystyk badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyk wyjściowych pacjentów biorących udział w badaniach

Pacjent	Płeć	Diagnoza	Wiek (lat)	Antagonista receptora endotelinowego	Długość terapii	Podawanie prostanoidu	Czas terapii	Stosowanie sildenafilu
12	M	Ubytek przegrody międzykomorowej, trisomia 21	22	Bozentan	2 lata	0	0	+
				Sitaksentan	3 lata			
13	M	Ubytek przegrody międzykomorowej	24	Sitaksentan	3 lata	0	0	0
14	M	Ubytek przegrody międzykomorowej	29	Sitaksentan	12 miesięcy	0	0	0
15	K	Ubytek przegrody międzykomorowej**	30	Sitaksentan	3 lata	Inhalowany iloprost	2 lata%	0
16	M	Ubytek przegrody międzykomorowej	44	Bozentan	3 lata	epoprostenol i.v.	4 lata [‡]	+
				Sitaksentan	7 miesięcy	treprostynil i.v.	7 mies [%]	
17	K	Całkowity wspólny kanał przedsionkowo-komorowy, trisomia chromosomu 21	37	Sitaksentan	3 lata	0	0	0

* szczątkowy ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej po leczeniu operacyjnym;

** szczątkowy ubytek w przegrodzie międzykomorowej po leczeniu operacyjnym całkowitego wspólnego kanału przedsionkowo-komorowego;

*** przerwano podawanie bozentanu z powodu podwyższenia poziomu transaminaz wątrobowych;

‡ pacjenci byli poddani leczeniu przed rozpoczęciem podawania ambrisentanu;

% pacjenci byli poddani leczeniu w chwili rozpoczęcia podawania ambrisentanu

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldeofil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 79. Charakterystyka badania klinicznego (opis przypadku) dotyczącego zastosowania iloprostu w leczeniu [REDACTED] u pacjentki z tętniczym nadciśnieniem płucnym o ciężkim przebiegu [139].

Ahmadi-Simab K. et al., 2005 [139]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Raport przypadku. Podtyp badania: IVD</p> <p>Ośrodki: Ośrodek kliniczny w Niemczech</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy Ocena w skali NOS: nie dotyczy</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska</p>	<p>Pacjentka z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej według WHO o ciężkim przebiegu leczona uprzednio blokerami kanału wapniowego, tlenoterapią, a także bozentanem przez okres 28 tygodni.</p> <p>Schemat podania: Iloprost w dawce 30 µg w postaci 6-9 inhalacji na dobę za pomocą atomizera ultradźwiękowego.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 8 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 8 tygodni.</p>	
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany wydolności wysiłkowej oceniane za pomocą testu 6-MWD, • zmiany parametrów hemodynamicznych. 	
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <p>Nie dotyczy.</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Nie dotyczy. 		<ul style="list-style-type: none"> • Nie dotyczy. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Opis pojedynczego przypadku. Brak dokładnych wyników dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa wzajemnego stosowania iloprostu w ramach terapii [REDACTED].</p>			

20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 80. Charakterystyka badania klinicznego bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu [redacted] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym; badanie o akronimie VITAL [140]-[141].

Keogh A.M. et al., 2007 [140], Strange G. et al., 2008 [141]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badania wieloośrodkowe, otwarte, bez randomizacji i grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC</p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne w Australii</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy Ocena w skali NOS: nie dotyczy</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia</p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 12 lat (średnia wieku 52 lata) z idiopatycznym lub rodzinnym tętniczym nadciśnieniem płucnym lub związanym z chorobami tkanki łącznej tj. sklerodermią lub toczniem układowym, sklasyfikowanym do III lub IV klasy czynnościowej według WHO.</p> <p>Liczebność grup: <u>Grupa badana:</u> bozentan (całkowita liczba pacjentów, N=177 [140]; analiza korelacji, N=69 Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.)</p> <p>Schemat podania: Bozentan w początkowej dawce wynoszącej 62,5 mg/2x dobę, po 1 miesiącu terapii zwiększonej do 125mg/2x dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> Leczenie było kontynuowane przez cały okres refundowania bozentanu przez państwo lub do wystąpienia klinicznego pogorszenia objawów choroby lub wystąpienia toksyczności.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy.</p>
	<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia za pomocą formularza SF-36, zmiana klasy czynnościowej według WHO, analiza bezpieczeństwa [140], analiza korelacji pomiędzy zmianą jakości życia, a zmianą wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD <p>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</p>
	<p>Z 177 pacjentów włączonych pierwotnie do badania w okresie pierwszych 3 miesięcy wycofanych zostało 31 pacjentów (17,5%), a w trakcie 6 miesięcy 43 (24%) pacjentów. badanie ukończyło 117 (66%) pacjentów.</p>	<p>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</p>
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat, rozpoznanie idiopatycznego lub rodzinnego tętniczego nadciśnienia płucnego lub związanego z chorobami tkanki łącznej tj. sklerodermią lub toczniem układowym w III lub IV klasie czynnościowej według WHO, stosowanie stałej (niemodyfikowanej) terapii tętniczego nadciśnienia płucnego przez co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania bozentanu (w trakcie badania dozwolone było stosowanie standardowej terapii za pomocą leków rozszerzających naczynia, leków przeciwzakrzepowych, digoksyny, leków moczopędnych oraz tlenoterapii) zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie śródmiąższowych chorób płuc, przewlekłych schorzeń wątroby, Rozpoznanie innych form tętniczego nadciśnienia płucnego lub postaci nadciśnienia płucnego innych niż tętnicze, stosowanie jakichkolwiek specyficznych terapii tętniczego nadciśnienia płucnego w okresie ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania tj. stosowanie sydenafilu, pochodnych prostacykliny, antagonistów receptora dla endoteliny lub innych nowych preparatów stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej oraz randomizacji, otwarte. Przedstawiono dane dotyczące utraty pacjentów z badania.</p>		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 81. Wyjściowa charakterystyka populacji biorącej udział w badaniu klinicznym Keogh A.M. et al., 2007 [140].

Parametr	Bozentan (N=177)
Wiek, średnia (SD), [zakres]	55,4 (18) lata, [13,2 83,7]
Płeć, odsetek kobiet	74%
Grupa etniczna, odsetek pacjentów rasy kaukaskiej	90,4%
Mediana czasu od diagnozy tętniczego nadciśnienia płucnego	1,22 lata
III klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO	84,2%
IV klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO	15,8%

Tabela 82. Wyjściowa charakterystyka populacji uwzględnionej w subanalizie Strange G. et al., 2008 [141].

Parametr	Pacjenci z dostępnymi danymi dotyczącymi pomiarów 6-MWD oraz QoL (N=69)	Pacjenci bez dostępnych danych dotyczących pomiarów 6-MWD (N=108)
Wiek, lata (zakres)	52 (16 84)	58 (13 81)
Płeć, odsetek kobiet	78%	71%
Grupa etniczna, odsetek pacjentów rasy kaukaskiej	93%	89%
III klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO	91%	80%
IV klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO	9%	20%
Pierwotne, tętnicze nadciśnienie płucne	64%	56%
Tętnicze nadciśnienie płucne związane ze sklerodermią	32%	37%
Tętnicze nadciśnienie płucne o innej etiologii	4%	7%
Suma punktów dotyczących komponentów zdrowia fizycznej w SF-36 (średnia ± SD)	30,04 ± 8,71	28,11 ± 7,79
Suma punktów dotyczących komponentów zdrowia psychicznego w SF-36 (średnia ± SD)	45,31 ± 9,83	43,83 ± 12,44

20.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 83. Charakterystyka badania klinicznego (opis przypadków) dotyczącego zastosowania bozentanu w leczeniu [redacted] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [142].

Fruhwald F.M. et al., 2005 [142]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Raport przypadków. Podtyp badania: IVD</p> <p>Ośrodki: Ośrodek kliniczny w Austrii</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy Ocena w skali NOS: nie dotyczy</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska</p>	<p>Pacjenci z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, którym wszczepiono system monitorowania hemodynamicznego w tętnicy płucnej, poddani leczeniu iloprostem w postaci wziewnej, a następnie bozentanem (N=2).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> Brak danych.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 1 tydzień.</p>
	<p>Schemat podania: Bozentan w dawce 62,5 mg/2x dobę podawany doustnie.</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany parametrów hemodynamicznych, w tym; zmiany ciśnienia skurczowego w prawej komorze serca, ciśnienia zaklinowania oraz średniego ciśnienia w tętnicy płucnej.
	<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p>	
	<p>Nie dotyczy.</p>	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie dotyczy. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie dotyczy. 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p>		
<p>Raport przypadków (ang. <i>case-reports</i>). Brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów. Brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych. Krótki okres obserwacji (7 dni).</p>		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

20.6. Badania nieopublikowane

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych na stronach rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano 7 nieopublikowanych badań klinicznych [42]-[49], [56] dotyczących zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Volibris® stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały opisane poniżej.

Tabela 84. Charakterystyka badań nieopublikowanych [42], [43] i [56], [44]-[45], [46], [47], [48], [49].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
[42]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01330108 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Safety Change From Bosentan to Ambrisentan in Pulmonary Hypertension <u>Sponsor badania:</u> University of Alabama at Birmingham	Interwencyjne, bez randomizacji i grupy kontrolnej, otwarte, IV fazy, cel: leczenie	Aktualnie trwa rekrutacja pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 19 lat, tętnicze nadciśnienie płucne (grupa 1 według klasyfikacji klinicznej WHO), I-IV klasa czynnościowa NYHA według WHO 	110	Ambrisentan w dawce 2,5 mg, 5 mg, lub 10 mg/dobę	maj 2011/ lipiec 2013
[43], [56]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01330108 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Post-Marketing Observational Surveillance Programme for Ambrisentan (VOLT) <u>Sponsor badania:</u> GlaxoSmithKline	Prospektywne, obserwacyjne	Aktualnie trwa rekrutacja pacjentów	Pacjenci stosujący ambrisentan w zakresie wskazań rejestracyjnych	800	Brak danych	czerwiec 2008/ listopad 2012
[44]-[45]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01406327 (Glaxo: 114782) <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Drug Use Investigation for VOLIBRIS® (Ambrisentan) (Pulmonary Arterial Hypertension) <u>Sponsor badania:</u> GlaxoSmithKline	Obserwacyjne	Badanie w toku, rekrutacja pacjentów zakończona	Pacjenci narodowości japońskiej, którzy otrzymywali ambrisentan w ramach leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego i wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu	900	Brak danych	grudzień 2010/ kwiecień 2020
[46]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00879229 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ambrisentan in Subjects With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Hypertension <u>Sponsor badania:</u> Gilead Sciences	Interwencyjne, randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem, w grupach równoległych, cel: leczenie	Badanie zakończone	<ul style="list-style-type: none"> wiek: 35-80lat, rozpoznanie idiopatycznego włośnienia płuc w oparciu o wytyczne ATS-ERS, rozpoznanie nadciśnienia płucnego w oparciu o parametry: mPAP ≥ 25 mmHg; PVR > 240 dyn/sec/cm⁵; PCWP lub LVEDP ≤ 15 mmHg, FVC $\geq 40\%$, wynik testu 6-MWD: ≥ 50 m, ustabilizowana, terapia lekami kanałów wapniowych, niskimi dawkami kortykosteroidów (p.o.), lekami immunosupresyjnymi, cytotoksycznymi, lub fibrynolitycznymi 	40	Ambrisentan w dawce 5 mg/dobę (4 tygodnie), następnie w dawce 10 mg/dobę (44 tygodnie) lub placebo (48 tygodni)	lipiec 2009/ luty 2012

Ana za k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap a (sydenaf oraz oprost) w eczen u [] u pacjentów z tętnicznym nadciśn en em płucnym w III k ase czynnościowej NYHA według k asyf kacj WHO. Przeg ad systematyczny badañ.

[47]	<p>Identyfikator badania: NCT00777920 Oficjalny tytuł badania: ABS-LT: A Phase 3, Long-Term, Open Label, Multicenter Safety Study of Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Hypertension Sponsor badania: Gilead Sciences</p>	<p>Interwencyjne, otwarte, bez randomizowane, III fazy, grupy kontrolnej, III fazy,</p>	<p>Rekrutacja wybranych pacjentów zaproszonych przez badaczy</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, pacjenci z nadciśnieniem płucnym, którzy ukończyli badanie, w którym stosowano ambrisentan, w państwach, w których preparat nie jest jeszcze dostępny w obrocie 	<p>300</p>	<p>Ambrisentan w dawce: 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg/dobę</p>	<p>czerwiec 2008/ październik 2011</p>
[48]	<p>Identyfikator badania: NCT01352065 Oficjalny tytuł badania: Phase 3 Characterization and Detection of Prolonged Endothelin Receptors Antagonists Administration Sponsor badania: Center for Health, Exercise and Sport Sciences, Serbia</p>	<p>Interwencyjne, randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem, cel: naukowy</p>		<ul style="list-style-type: none"> wiek: 20-30 lat, zdrowi ochotnicy trenujący atletycznie >5 lat, brak schorzeń mięśniowo-szkieletowych, brak schorzeń metabolicznych oraz serca 	<p>30</p>	<p>Ambrisentan w dawce 10 mg/dobę lub bozentan w dawce 250 mg/dobę lub placebo przez 8 tygodni</p>	<p>styczeń 2011/ grudzień 2012</p>
[49]	<p>Identyfikator badania: NCT01338636 Oficjalny tytuł badania: An Open-Label Uncontrolled Study of the Safety and Efficacy of Ambrisentan in Patients With Exercise Induced Pulmonary Arterial Hypertension and Diastolic Dysfunction Sponsor badania: Brigham and Women's Hospital</p>	<p>Interwencyjne, bez randomizacji I grupy kontrolnej, otwarte, cel: leczenie</p>	<p>Aktualnie trwa rekrutacja pacjentów</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, tętnicze nadciśnienie płucne wywołane wysiłkiem fizycznym lub dysfunkcja rozkurczowa w I lub II klasie czynnościowej NYHA, frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) – 55% oszacowana za pomocą adekwatnych badań, terapia stałymi dawkami leków w czasie co najmniej 4 tygodni przed włączeniem do badania, brak spodziewanych zmian w leczeniu w czasie trwania badania i w okresie obserwacji, zgoda na zastosowanie dwóch metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym, w tym metody barierowej w okresie badania oraz obserwacji 	<p>40</p>	<p>Ambrisentan w dawce 5 mg/dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększenie dawki do 10 mg/dobę</p>	<p>wrzesień 2008/ grudzień 2013</p>

20.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 badania o niższej wiarygodności przeprowadzonych bez grupy kontrolnej dotyczących zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. W niniejszym opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące: długoterminowego, otwartego badania o akronimie ARIES-E będącego kontynuacją badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [20]-[27], dwóch badań klinicznych II fazy typu *dose-ranging*, w których oceniano skuteczność i profil bezpieczeństwa różnych dawek ambrisentanu [28]-[30] oraz [31]-[34], a także badania o akronimie ARIES-3 oceniającego efekty kliniczne stosowania ambrisentanu w heterogenicznej populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii i poddawanych różnym terapiom wspomagającym [35]-[36]. Przedstawiono również wyniki badania bez grupy kontrolnej [37]-[39] oraz subanalizy badania o akronimie ARIES-3 [40], w ramach których oceniono skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ambrisentanu dodanego do suboptymalnej terapii syldenafilem (dostępne jedynie w postaci abstraktów). W wyniku selekcji odnalezionych publikacji wyodrębniono ponadto retrospektywne badanie kliniczne dotyczące oceny efektów klinicznych ambrisentanu w leczeniu zespołu Eisenmengera [41].

Charakterystyki populacji, metody przeprowadzenia oraz wyniki i wnioski uzyskane w poszczególnych badaniach o niższej wiarygodności zostały zaprezentowane w tabelach poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 11. niniejszego opracowania.

Ana za k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap a (sydenaf oraz oprost) w eczen u [] u pacjentów z tętnicznym nadciśn enem płucnym w III k ase czynnościowej NYHA według kasyf kacji WHO. Przeg ał systematyczny badań.

Tabela 85. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – badania bez grupy kontrolnej [20]-[27], [28]-[30], [31]-[34], [35]-[36], [37]-[39], [40], [41].

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
Ambrisentan stosowany w leczeniu zespołu Eisenmengera			
Badanie Zuckerman WA. et al., 2011 [41]			
Retrospektywne badanie kohortowe, w którym oceniano efekty kliniczne ambrisentanu w grupie pacjentów z []	Pacjenci z [] (N=17)	Ambrisentan w dawce 5 mg/dobę, a w przypadku dobrej tolerancji dawkę zwiększono do 10 mg/dobę	Skuteczność kliniczna U pacjentów przyjmujących ambrisentan przez okres ≤3 miesięcy zmiennej poprawie uległa wydolność wysiłkowa (oceniana na podstawie testu 6-MWD), klasa czynnościowa nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO oraz parametry hemodynamiczne Ponadto, w czasie długoterminowej terapii trwającej średnio 2,5 roku nie obserwowano żadnego przypadku istotnego pogorszenia objawów choroby w analizowanej kohordzie pacjentów Profil bezpieczeństwa: Ambrisentan był dobrze tolerowany przez pacjentów z [] a obserwowane działania niepożądane zostały określone jako słabo nasilone
Podtyp badania: IVC Sponsor: Brak danych			
Wnioski	Podsumowując, wyniki badania retrospektywnego [41] wskazały, że ambrisentan jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym u pacjentów z [] Ponadto, zastosowanie ambrisentanu w dawce 5 lub 10 mg/dobę w krótkim okresie czasu tj. wynoszącym średnio 163 dni wiązało się z poprawą wydolności wysiłkowej chorych, a w czasie długoterminowej terapii trwającej średnio 2,5 roku nie obserwowano żadnego przypadku istotnego pogorszenia objawów choroby w analizowanej kohordzie pacjentów		
Ambrisentan w terapii skojarzonej tętniczego nadciśnienia płucnego			
Badanie ATHENA-1; (Oudiz R. et al., 2012) [37], [38], [39]			
Otwarte badanie IV fazy, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ambrisentanu dodanego do terapii inhibitorami PDE-5, podczas której uzyskano suboptymalną odpowiedź na leczenie	Do badania włączono 33 pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej, wrodzonymi wadami serca, stosowaniem leków, zatruciem toksynami lub zakażeniem	Ambrisentan w dawce 5 mg/dobę podawany przez 4 pierwsze tygodnie, a następnie w dawce 10 mg/dobę przez kolejne 20 tygodni [37] lub dłużej [38] Pacjenci otrzymywali sylденаfil lub tadalafil w czasie co najmniej 12 ostatnich tygodni [39]	Skuteczność kliniczna Po upływie 24 tygodni leczenia ambrisentanem dodanym do stosowanej jednocześnie terapii syldenafilem raportowano istotną statystycznie poprawę parametrów hemodynamicznych w odniesieniu do wartości początkowych tj.: redukcję oporu w naczyńkach płucnych (p<0,0001), redukcję średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (p=0,0007) oraz wzrost wskaźnika sercowego (p=0,0011) Wykazano ponadto, że włączenie ambrisentanu do leczenia wiąże się z istotną statystycznie poprawą wydolności wysiłkowej pacjentów ocenianej za pomocą testu 6-MWD (+18 metry; 95% CI: 0,5; 36; p=0, 0437), zmniejszeniem nasilenia duszności w skali Borga (-0,9; 95% CI: -1,5; -0,2; p= 0,0097), a także redukcją stężenia peptydu natriuretycznego typu B (-31%; 95%
Podtyp badania: IVC			

20.7. Ana za wyn ków wn osków z badań o n zszej w arygodność

<p>Sponsor: Gilead Sciences Inc</p>	<p>wirusem HIV [39] w III klasie czynnościowej NYHA według WHO oraz wyjściowym oporem naczyń płucnych ≥ 400 dyny/sec /cm⁵</p>		<p>Ci: -49%; -17%; p=0,0216) względem stanu początkowego Nie raportowano żadnego przypadku zgonu, a u jednego pacjenta wystąpiło kliniczne pogorszenie przebiegu choroby w czasie 24 tygodni leczenia [37]</p> <p>Wyniki badania raportowane w 48 tygodniu leczenia oszacowane na podstawie krzywych Kaplan-Meiera wskazały na prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wynoszące 96% (95% CI: 89; 100%) oraz 80% (95% CI: 66; 94%) prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od klinicznego pogorszenia przebiegu choroby U niemal wszystkich pacjentów (97%) nastąpiła poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO [38]</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: zatkanie nosa (30%), bóle głowy (21%) oraz obrzęki obwodowe (18%) [37] W okresie leczenia wynoszącym 48 tygodni z dalszego udziału w badaniu wycofanych zostało 8 (24%) pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych [38]</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Dodanie ambrisentanu do terapii tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów wykazujących suboptymalną odpowiedź na leczenie sydenafilem lub tadalafilami wiązało się z uzyskaniem klinicznie istotnej poprawy w zakresie parametrów hemodynamicznych, takich jak: wskaźnik sercowy, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej oraz opór naczyń płucnych, a także poprawą wydolności wysiłkowej ocenianej na podstawie testu 6-MWD oraz zmniejszeniem nasilenia duszności w skali Borga w czasie 24 tygodni leczenia Korzystne efekty kliniczne zastosowanej terapii utrzymywały się również w 48 tygodniu leczenia W obserwacji długoterminowej raportowano ponadto wysoki odsetek przeżyć</p> <p>Leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez chorych, zarówno w krótkim, jak i długim okresie obserwacji</p>		
<p>Badanie McGoon M. et al., 2010 [40]</p>			
<p>Analiza <i>post-hoc</i> przeprowadzona po zakończeniu badania bez grupy kontrolnej o akronimie ARIES-3, w którym oceniano efekty kliniczne ambrisentanu</p> <p>Podtyp badania: IIIC</p> <p>Sponsor: Gilead Sciences Inc</p>	<p>Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym (w różnicowanej populacji - grupy 1, 3, 4, oraz 5 według klasyfikacji kliniczne) poddani terapii ambrisentanem dodanym do wcześniejszego leczenia za pomocą sydenafilu (N=58)</p>	<p>Ambrisentan w dawce 5 mg/dobę (N=58) w skojarzeniu z sydenafilem w dawce 20-100 mg/2x dobę (N=58)</p>	<p>Skuteczność kliniczna</p> <p>Wyniki oceny skuteczności klinicznej były porównywalne między obiema grupami za wyjątkiem sercowo-oddechowych parametrów hemodynamicznych, które były gorsze w grupie pacjentów poddanych terapii skojarzonej</p> <p>Po 24 tygodniach leczenia poprawie uległa wydolność wysiłkowa oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu względem wartości początkowej (+25 m; 95% CI: 11; 40 m) Spadek poziomu peptydu natriuretycznego typu B (BNP) wyniósł: -34% (95% CI: -48%; -16%) w przypadku zastosowania leczenia skojarzonego, natomiast w podgrupie pacjentów poddanych monoterapii ambrisentanem: -19% (95% CI: -37%; 5%) Oznacza to, że zastosowanie terapii skojarzonej wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu lub incydentu sercowo-naczyniowego niż w przypadku monoterapii ambrisentanem</p> <p>Zmiany w zakresie poprawy wartości wyjściowej w ocenie nasilenia duszności w skali Borga czy klasy</p>

Ana za k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap a (sydenaf oraz oprost) w eczen u [REDACTED] u pacjentów z tętnicznym nadcśn em płucnym w III k ase czynnościowej NYHA według kasyf kacj WHO. Przeg ad systematyczny badañ.

			<p>czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO względem wartości początkowej były porównywalne pomiędzy podgrupami</p> <p>Oszacowane w oparciu o krzywe Kaplan-Meiera prawdopodobieństwo przeżycia wyniosło 96% (95% CI: 86%; 99%) w subpopulacji chorych poddanych terapii skojarzonej oraz 98% (95% CI: 88%; 100%) w grupie pacjentów otrzymujących ambrisentan w monoterapii. Z kolei, ryzyko klinicznego pogorszenia przebiegu choroby wyniosło 17% (95% CI: 10%; 30%) w przypadku zastosowania terapii skojarzonej oraz 5% (95% CI: 2%; 15%) w subpopulacji pacjentów poddanych monoterapii ambrisentanem</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Nie oceniano</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Wyniki analizy wskazują, że skuteczność terapii skojarzonej obejmującej ambrisentan oraz sydenafil u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym jest porównywalna do tego obserwowanego w trakcie monoterapii ambrisentanem. Wykazano ponadto, że zastosowanie ambrisentanu w skojarzeniu z sydenafilem jest również bezpieczne, jak w przypadku monoterapii analizowanym preparatem</p>		
<p>Ambrisentan w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego ([REDACTED])</p>			
<p>ARIES-E; ambrisentan w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (Oudiz R.J. et al., 2009) [20], [21], [22], [24], [25], [26], [27]</p>			
<p>Wieloośrodkowe, długoterminowe badanie kliniczne o akronimie ARIES-E bez grupy kontrolnej, stanowiące kontynuację randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2, w którym oceniano efekty kliniczne ambrisentanu</p> <p>Podtyp badania: IVC</p> <p>Sponsor: Gilead Sciences Inc</p> <p>Przedstawione wyniki dotyczące</p>	<p>W badaniu uwzględniono 383 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II oraz III klasie czynnościowej według WHO, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Do badania o akronimie ARIES-E włączono również pacjentów, którzy w randomizowanej, 12-tygodniowej fazie badań o akronimach ARIES otrzymywali placebo</p>	<p>Ambrisentan w dawkach 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg na dobę podawany przez 2 lata</p> <p>Przez pierwsze 24 tygodnie trwania badania o akronimie ARIES-E, chorzy otrzymywali ambrisentan w takiej samej dawce jak w badaniach RCT (w sposób zamaskowany). Po upływie 24 tygodni dozwolone było modyfikowanie podawanej dawki preparatu</p>	<p>Zmiany analizowanych parametrów oceniano w odniesieniu do wartości początkowych (randomizacja w ramach badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2)</p> <p>Skuteczność kliniczna</p> <p>Po 2 latach terapii ambrisentanem średni dystans pokonywany w czasie 6-minutowego marszu (test 6-MWD) uległ wydłużeniu o 23 metry (95%CI: 9; 38 metrów) w grupie pacjentów otrzymujących preparat w dawce 5 mg/dobę. Z kolei w grupie chorych poddawanych terapii ambrisentanem w dawce 10 mg/dobę zmiana ta wyniosła średnio 28 metrów (95%CI: 11; 45 metrów). Raportowane zmiany wyniku testu 6-MWD były statystycznie istotne w odniesieniu do wartości początkowych. W długi okresie obserwacji wykazano również, że stosowanie ambrisentanu wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu oraz klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego. Oszacowana na podstawie krzywych Kaplan-Meiera przeżywalność w 1 roku terapii wyniosła 94%, natomiast po 2 latach – 88% (analiza dla wszystkich dawek łącznie). Odsetek pacjentów bez klinicznego pogorszenia objawów choroby wynosił odpowiednio: 83% oraz 72% w 1 oraz 2 roku leczenia. Po 3 latach terapii ambrisentanem 282 chorych (72%) pozostawało przy życiu, a oszacowana</p>

20.7. Ana za wyn ków wn osków z badań o n zszej w arygodność

<p>skuteczności klinicznej ambrisentanu obejmują okres od podania pierwszej dawki preparatu (w ramach badań o akronimach ARIES-1,2) do 2 lat aktywnego leczenia</p> <p>Zmiany analizowanych parametrów oceniano w odniesieniu do wartości początkowych (randomizacja w ramach badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2)</p>		<p>przeżywalność wyniosła 79% (95%CI: 75; 83%)</p> <p>Profil bezpieczeństwa</p> <p>Do najczęstszych działań niepożądanych raportowanych w okresie 2 lat leczenia należały: obrzęki obwodowe, bóle głowy, infekcje górnych dróg oddechowych oraz zawroty głowy. Większość obserwowanych obrzęków obwodowych charakteryzowała się łagodnym (21%) lub umiarkowanym nasileniem (16%), niemniej jednak u 5 (1,3%) chorych wystąpiły obrzęki o dużym nasileniu (u 1 pacjenta w grupie otrzymującej ambrisentan w dawce 2,5 mg, u 2 pacjentów otrzymujących ambrisentan w dawce 5 mg oraz 2 chorych otrzymujących dawkę 10 mg/dobę). Do działań niepożądanych, które były przyczyną zgonu lub wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu należały: niewydolność prawokomorowa serca (3,9%), nadciśnienie płucne (3,7%), ostra niewydolność oddechowa (1,0%) oraz zawał mięśnia sercowego (0,8%). We wszystkich analizowanych grupach, częstość i nasilenie działań niepożądanych były zbliżone niezależnie od dawki ambrisentanu. Obserwowano jednak, że odsetek pacjentów, którzy wycofali się z badania z powodu pogorszenia objawów nadciśnienia płucnego w grupie otrzymującej 2,5 mg ambrisentanu na dobę był wyższy (7,3%) niż w grupach otrzymujących ambrisentan w dawce 5 mg (2,1%) lub dawce 10 mg/dobę (3,1%). Oszacowane dla całej populacji pacjentów ryzyko wystąpienia nieprawidłowości w zakresie stężenia aminotransferaz wątrobowych w surowicy krwi (AlAT/AspAT $\geq 3x$ górnej granicy normy) wyniosło 1,8% (95%CI: 0,8; 3,9%) w czasie pierwszego roku leczenia oraz 3,9% (95%CI: 2,2; 6,8%) łącznie w czasie 2-letniej terapii ambrisentanem. W czasie 2 lat aktywnego leczenia, wzrost aktywności transaminazy alaminowej i/lub asparaginowej $\geq 3x$ górnej granicy normy raportowano u 12 pacjentów. W tej grupie pacjentów nie raportowano jednoczesnego wzrostu bilirubiny $\geq 2x$ górnej granicy normy, a jedynie 2 chorych zrezygnowało z dalszego leczenia ambrisentanem ze względu na hepatotoksyczność.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Wyniki obserwacji długoterminowej w badaniu o akronimie ARIES-E wykazały, że leczenie ambrisentanem przez okres, co najmniej 2 lat wiąże się ze stałą poprawą wydolności wysiłkowej, a także redukcją ryzyka wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby, jak i zmniejszeniem ryzyka zgonu w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Ocena bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu potwierdziła dobry profil bezpieczeństwa, szczególnie w zakresie oceny hepatotoksyczności analizowanego preparatu (wykazany już wcześniej w randomizowanych badaniach klinicznych o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2). Działania niepożądane będące przyczyną wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu były rzadko raportowane i najczęściej związane z progresją choroby. Najczęściej obserwowane i typowe dla antagonistów receptorów dla endoteliny działanie niepożądane tj. obrzęki obwodowe nie były przyczyną ograniczeń w kontynuacji leczenia, ponieważ raportowane przypadki cechowały się małym lub umiarkowanym nasileniem.</p>	

Ana za k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap ią (sydenaf oraz oprost) w eczen u [] u pacjentów z tętnicznym nadciśn enem płucnym w III k ase czynnościowej NYHA według kasyf kacj WHO. Przeg ąd systematyczny badań.

Bialock S.E. et al., 2010 (subanaliza badania ARIES-E) [27]		
<p>Badanie retrospektywne, opierające się o wyniki uzyskane przez pacjentów biorących udział w badaniach o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-E. W badaniu oceniano długoterminowe wyniki leczenia ambrisentanem w monoterapii</p> <p>Podtyp badania: IVC</p> <p>Sponsor: Gilead Sciences Inc</p>	<p>W badaniu uwzględniono pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II oraz III klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO</p> <p>Spośród 14 pacjentów zrekrutowanych do badania 5 osób otrzymywało ambrisentan oraz 9 osób otrzymywało placebo (z tej grupy 1 osoba wycofała się z badania oraz 1 osoba zmarła); ostatecznie w badaniu uwzględniono 12 pacjentów</p>	<p>W badaniu przeprowadzono retrospektywną analizę wyników cewnikowania serca, średniego dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu (test 6-MWD) oraz wyników rezonansu magnetycznego serca</p> <p>Skuteczność kliniczna</p> <p>Pacjenci otrzymywali ambrisentan przez cały okres badania oraz w trakcie podawania go jako monoterapii przez pierwsze 2 lata. W pierwszym roku leczenia ambrisentanem zaobserwowano istotną poprawę mediany: średniego ciśnienia płucnego ($p=0,02$), średniej pojemności minutowej serca (<i>ang. cardiac output</i>; $p=0,03$) oraz średniego oporu naczyń płucnych ($p<0,01$). Istotna poprawa w zakresie PVR utrzymywała się również w drugim roku leczenia. Ponadto w okresie 1 i 2 roku leczenia zaobserwowano również istotną poprawę w zakresie średniego dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu względem wartości początkowej (dystans początkowy: 350 m; dystans po 1 roku terapii: 397 m, $p<0,01$; dystans po 2 roku terapii: 393 m, $p=0,01$). Wyniki rezonansu magnetycznego serca były bardziej różnicowane. Odnotowano istotny ($p=0,02$) wzrost frakcji wyrzutowej prawej komory serca do 46% po dwóch latach leczenia względem wartości początkowej, która wynosiła 29%</p> <p>Profil bezpieczeństwa Nie oceniano</p>
Wnioski	Wnioski: Stosowanie ambrisentanu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym wiąże się z istotną poprawą parametrów odnoszących się do oceny skuteczności klinicznej zastosowanej terapii w zakresie: cewnikowania serca, testu 6-MWD oraz rezonansu magnetycznego serca a także daje nadzieję na efektywne długoterminowe leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego	
Badanie II fazy: ambrisentan w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (Galie N. et al., 2005) [28], [29], [30]		
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne II fazy z podwójnym zamaskowaniem, które miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu</p> <p>Sponsor: Myogen Inc</p>	<p>Do badania włączono 64 pacjentów z objawowym, tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II lub III klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO (idopatycznym, związanym z chorobami tkanki łącznej,</p>	<p>Skuteczność kliniczna</p> <p>W okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni u pacjentów we wszystkich 4 grupach obserwowano istotną poprawę wydolności wysiłkowej ocenianej na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (6-MWD), która uległa wydłużeniu o średnio 36,1 metrów ($p<0,0001$). Stała poprawa wydolności wysiłkowej utrzymywała się również w 24 tygodniu terapii (niezamaskowana faza kontynuacji leczenia ambrisentanem). W odniesieniu do oceny wydolności wysiłkowej nie obserwowano korelacji pomiędzy efektem klinicznym, a zastosowaną dawką. Analiza w podgrupach</p>

20.7. Ana za wyn ków wn osków z badań o n ższej w arygodność

<p>Podtyp badania: IVC</p>	<p>stosowaniem leków anorektycznych lub zakażeniem wirusem HIV), którzy zostali losowo przydzieleni do 4 grup, w których podawano ambrisentan w czterech różnych dawkach</p>	<p>wykazała porównywalny wynik testu 6-MWD, zarówno w populacji pacjentów z idiopatycznym, tętniczym nadciśnieniem płucnym, jak i z PAH o innej etiologii, a także w grupach chorych zakwalifikowanych do II, jak i do III klasy czynnościowej według WHO</p> <p>W okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni u pacjentów w każdej z analizowanych grup obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie uczucia duszności ocenianego na podstawie zmian w skali Borg'a w porównaniu z wartościami wyjściowymi (analiza łączna BDI: $-0,9 \pm 0,3$; $p=0,0015$)</p> <p>Efekt ten utrzymywał się w 24 tygodniu leczenia (BDI: $-1,3 \pm 0,3$; $p<0,0001$). Poprawa klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO była obserwowana we wszystkich grupach, niezależnie od zastosowanej dawki leku W czasie 12 tygodni leczenia u 18 (36,2) pacjentów raportowano zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności oddechowo-krażeniowej, o co najmniej jedną klasę z kolei, kliniczne pogorszenie przebiegu choroby stwierdzono u 13 (20,3%) chorych</p> <p>Profil bezpieczeństwa</p> <p>W okresie leczenia wynoszącym 12 tygodni z powodu wystąpienia działań niepożądanych z dalszego udziału w badaniu wycofanych zostało 6 pacjentów Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych w okresie 12 tygodni leczenia były: obrzęki obwodowe (25,0%), niedrożność przewodów nosowych (18,8%), infekcje górnych dróg oddechowych (18,8%), bóle głowy (15,6%), napady gorąca (12,5%) oraz nudności (12,5%) W trakcie badania nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy grupami odnośnie częstości występowania jakichkolwiek działań niepożądanych, stopnia ich nasilenia oraz związku z zastosowaną dawką ambrisentanu W czasie 12 tygodni leczenia u 7 chorych raportowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych, z których 2 przypadki zakończyły się nagłym zgonem (jeden z pacjentów stosował ambrisentan w dawce 1 mg/dobę, a drugi - w dawce 10 mg/dobę) W obu przypadkach nie stwierdzono związku zgonów z zastosowanym leczeniem U 2 pacjentów, którzy otrzymywali ambrisentan w dawce 5 mg obserwowano wzrost stężenia aminotransferaz w surowicy krwi W przypadku jednego chorego, u którego stężenie AspAT i/lub AlAT przekraczało 3 razy górną granicę normy, zredukowano dobową dawkę ambrisentanu w okresie leczenia wynoszącego 12 tygodni i pacjenta nie włączono do drugiej części badania trwającego 48 tygodni, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo preparatu ambrisentan na zasadzie otwartej próby U drugiego pacjenta raportowano wzrost stężenia aminotransferaz przekraczające 8 razy górną granicę normy i zdecydowano o wycofaniu chorego z dalszego udziału w badaniu</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Stosowanie ambrisentanu wiązało się ze z poprawą parametrów hemodynamicznych tj : wzrostem średniego wskaźnika sercowego, obniżeniem średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz zmniejszeniem średniego oporu naczyniowego w tętnicy płucnej Obserwowane w niniejszym badaniu niskie ryzyko wystąpienia oraz nasilenia nieprawidłowości odnośnie aktywności aminotransferaz wątrobowych, a także innych obserwowanych działań niepożądanych wskazuje na akceptowalny profil bezpieczeństwa ambrisentanu Co</p>	

Ana k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap a (sy denaf oraz oprost) w eczen u [] u pacjentów z tętnicznym nadcśn en em płucnym w III k ase czynnościowej NYHA według kasyf kacj WHO. Przeg ad systematyczny badañ.

	<p>istotne, ryzyko wzrostu stężenia AspAT/AlAT w surowicy krwi wydaje się być niezależne od dawki ambrisentanu, co jak podkreślają autorzy badania pozostaje w kontraście do wyników badañ, w których oceniano hepatotoksyczność innego antagonisty receptora dla endoteliny – bozentanu</p>	<p>do dawki ambrisentanu, co jak podkreślają autorzy badania pozostaje w kontraście do wyników badañ, w których oceniano hepatotoksyczność innego antagonisty receptora dla endoteliny – bozentanu</p>
<p>Badanie II fazy: ambrisentan w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (Yoshida S. et al., 2011) [31], [32], [33], [34]</p>		
<p>Otwarte badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej, w którym oceniano efekty kliniczne ambrisentanu</p> <p>Podtyp badania: IVC</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline</p>	<p>Do badania włączono 25 pacjentów narodowości japońskiej z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Odsetek chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II, III lub IV klasie czynnościowej według WHO wynosił odpowiednio: 60%, 36%, 4%. W czasie trwania badania 18 (72%) chorych stosowało jednocześnie teraporost</p>	<p>Skuteczność kliniczna</p> <p>Sredni dystans pokonywany w czasie 6-minutowego marszu po 12 oraz 24 tygodniach leczenia uległ wydłużeniu odpowiednio o 33,5 oraz 46,8 metrów w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Raportowano ponadto zmniejszenie nasilenia duszności ocenianej w skali Borga; wskaźnik BDI wynosił średnio: -0,6±2,2 pt oraz -0,7±1,9 pt w odniesieniu do stanu początkowego. U wszystkich analizowanych chorych obserwowano poprawę klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO, za wyjątkiem jednego pacjenta, u którego nasilenie objawów choroby wymagało włączenia do terapii innego preparatu. Poprawę wydolności wysiłkowej, jak i innych ocenianych punktów końcowych (zmiany klasy czynnościowej, nasilenia duszności, parametrów hemodynamicznych) wykazano zarówno w populacji chorych z idiopatycznym, tętnicznym nadciśnieniem płucnym, jak i w grupie chorych z PAH o innej etiologii, niemniej jednak w pierwszej z grup (IPAH) raportowane korzyści kliniczne były większe niż w porównaniu do pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o charakterze innym niż idiopatyczne</p> <p>Profil bezpieczeństwa</p> <p>Wśród pacjentów biorących udział w badaniu, u żadnego z nich nie było konieczności redukcji dawki ambrisentanu z 5 mg do 2,5 mg/dobę z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Z grupy 21 pacjentów, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres leczenia, 3 pacjentów pozostało przy dawce 5 mg/dobę, bez konieczności zwiększenia dawki do 10 mg/dobę. U 1 pacjenta konieczna była redukcja dawki ambrisentanu z 10 mg do 5 mg/dobę ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz apatia. Wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych raportowano u 88% pacjentów w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia oraz 68% chorych w czasie kolejnych 12 tygodni po dostosowaniu dawki leku. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia ambrisentanem należały bóle głowy (40%), natomiast w czasie kolejnych 12 tygodni - zapalenie śluzówki nosa oraz gardła (16%). W czasie 24 tygodni leczenia łącznie u 5 pacjentów raportowano wystąpienie 10 poważnych działań niepożądanych, takich jak: prawokomorowa niewydolność serca, infekcje bakteryjne, zapalenie płuc, odmienniczkowe zapalenie nerek, leukopenia, krwotok do ciała szklistego oka, wysięk opłucnowy, krwotok w obrębie płuc oraz wysypka. Prawokomorowa niewydolność serca była przyczyną zgonu 2</p>

20.7. Ana za wyników badań o niższej warygodności

			<p>pacjentów, jednak przypadki te zostały określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Wystąpienie krwotoku płucnego u 1 chorego oraz wysypki u innego pacjenta określono jako prawdopodobnie związane z terapią ambrisentanem. U żadnego z pacjentów nie raportowano wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych (AIAT/AspAT) $\geq 3x$ górnej granicy normy</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Leczenie za pomocą ambrisentanu w dawce 5 lub 10 mg/dobę wiąże się korzyściami klinicznymi w postaci poprawy wydolności wysiłkowej, klasy czynnościowej według WHO, a także poprawy parametrów hemodynamicznych oraz redukcji nasilenia duszności. Obserwowane wyniki są zbliżone w wynikami raportowanymi m.in. w badaniu [28]-[30], jednocześnie autorzy publikacji podkreślają ograniczenia badania, m.in. brak grupy kontrolnej oraz małą ilość pacjentów, co uniemożliwia wyciągnięcie definitywnych wniosków w zakresie efektywności klinicznej ambrisentanu. Leczenie za pomocą antagonistów receptora dla endoteliny związane jest z podwyższonym ryzykiem hepatotoksyczności oraz wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych. Dotyczy to w szczególności pochodnych sulfonamidowych. W niniejszym badaniu, u żadnego z pacjentów nie stwierdzono istotnego klinicznie wzrostu aktywności AspAT/AIAT w czasie stosowania ambrisentanu. Obserwacje te są zbliżone z wynikami badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2, których u żadnego z 261 chorych nie raportowano wzrostu stężenia aminotransferaz w surowicy krwi $\geq 3x$ górnej granicy normy w okresie 12 tygodni stosowania ambrisentanu. Ponadto, w długoterminowym badaniu o akronimie ARTES-E oszacowane, roczne ryzyko wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych wyniosło jedynie 2%. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, można wnioskować, że ambrisentan cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, szczególnie w zakresie hepatotoksyczności</p>	<p>Leczenie za pomocą ambrisentanu w dawce 5 lub 10 mg/dobę wiąże się korzyściami klinicznymi w postaci poprawy wydolności wysiłkowej, klasy czynnościowej według WHO, a także poprawy parametrów hemodynamicznych oraz redukcji nasilenia duszności. Obserwowane wyniki są zbliżone w wynikami raportowanymi m.in. w badaniu [28]-[30], jednocześnie autorzy publikacji podkreślają ograniczenia badania, m.in. brak grupy kontrolnej oraz małą ilość pacjentów, co uniemożliwia wyciągnięcie definitywnych wniosków w zakresie efektywności klinicznej ambrisentanu. Leczenie za pomocą antagonistów receptora dla endoteliny związane jest z podwyższonym ryzykiem hepatotoksyczności oraz wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych. Dotyczy to w szczególności pochodnych sulfonamidowych. W niniejszym badaniu, u żadnego z pacjentów nie stwierdzono istotnego klinicznie wzrostu aktywności AspAT/AIAT w czasie stosowania ambrisentanu. Obserwacje te są zbliżone z wynikami badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2, których u żadnego z 261 chorych nie raportowano wzrostu stężenia aminotransferaz w surowicy krwi $\geq 3x$ górnej granicy normy w okresie 12 tygodni stosowania ambrisentanu. Ponadto, w długoterminowym badaniu o akronimie ARTES-E oszacowane, roczne ryzyko wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych wyniosło jedynie 2%. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, można wnioskować, że ambrisentan cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, szczególnie w zakresie hepatotoksyczności</p>	<p>pacjentów, jednak przypadki te zostały określone jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Wystąpienie krwotoku płucnego u 1 chorego oraz wysypki u innego pacjenta określono jako prawdopodobnie związane z terapią ambrisentanem. U żadnego z pacjentów nie raportowano wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych (AIAT/AspAT) $\geq 3x$ górnej granicy normy</p>
<p>Badanie ARIES-3; ambrisentan w leczeniu nadciśnienia płucnego o różnej etiologii (Badesch D.B. et al., 2011) [35], [36]</p>			
<p>Długoterminowe, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej o akronimie ARIES-3, w którym oceniano efekty kliniczne ambrisentanu</p> <p>Podtyp badania: IVC</p> <p>Sponsor: Gilead Sciences Inc</p>	<p>Do badania włączono 224 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym idiopatycznym lub dziedzicznym (31%), związanym z chorobami tkanki łącznej (18%), przewlekłym niedotlenieniem (22%), przewlekłą chorobą zakrzepowo-zatorową (13%) lub o innej etiologii (16%). Leczenie za pomocą innych (poza ambrisentanem) preparatów otrzymywało łącznie 53% chorych</p>	<p>Ambrisentan w dawce 5 mg na dobę podawany przez 24 tygodnie</p>	<p>Skuteczność kliniczna</p> <p>Wykazano, że leczenie ambrisentanem w dawce 5 mg/dobę przez okres 24 tygodni w heterogenicznej populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii wiąże się z istotną statystycznie poprawą wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą testu 6-MWD. W czasie 24 tygodni dystans pokonywany w czasie testu 6-MWD uległ istotnemu statystycznie wydłużeniu o 21 metrów (95%CI: 12; 29 metrów) w odniesieniu do wartości początkowych. Istotnej statystycznie redukcji uległ również stopień nasilenia duszności określonej przez pacjentów w skali Borga (BDI - 0,5 pt.), a stężenie peptydu natriuretycznego B zostało zredukowane o 26% (95%CI: -34; -16%) w odniesieniu do stanu początkowego (w każdym przypadku; $p < 0,001$). Oszacowany na podstawie krzywych Kaplan-Meiera w 24 tygodniu terapii odsetek chorych bez wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby wyniósł 89% (95%CI: 84; 93%), a przeżywalność – 97% (95%CI: 94; 99%)</p> <p>Profil bezpieczeństwa</p> <p>Ambrisentan był dobrze tolerowany przez pacjentów, a obserwowane działania niepożądane charakteryzowały się małym lub umiarkowanym nasileniem. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych wymagających leczenia należały: obrzęki obwodowe, bóle głowy, duszności, infekcje górnych dróg oddechowych, niedrożność nosa, zmęczenie oraz nudności. Odsetek wycofań</p>

Ana k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap a (sy denaf oraz oprost) w eczen u [] u pacjentów z tętnicznym nadcśn enem płucnym w III k ase czynnościowej NYHA według kasyf kacj WHO. Przeg ad systematyczny badañ.

			<p>pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu ww działań niepożądanych był niski. Do poważnych działań niepożądanych obserwowanych w czasie trwania badania należały: prawokomorowa niewydolność serca (n=12), zapalenie płuc (n=9) oraz pogorszenie objawów nadciśnienia płucnego (n=6). Rodzaj i częstota działań niepożądanych były zbliżone w grupie pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym oraz grupach pacjentów z nadciśnieniem płucnym o innej etiologii, a obrzęki obwodowe oraz bóle głowy były najczęściej raportowane.</p> <p>U 4 z 6 pacjentów, którzy zrezygnowali z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia obrzęków obwodowych raportowano ponadto rozwój prawokomorowej niewydolności serca, duszności, wzrost masy ciała, wzrost poziomu peptydu natriuretycznego typu B (BNP), a także niewydolność nerek, stanowiących objawy progresji choroby.</p> <p>Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub asparaginowej (AspAT) $\geq 3 \times$ górnej granicy normy w czasie 24 tygodni leczenia stwierdzono u 6 (2,7%) pacjentów U 4 z 6 pacjentów raportowano przejściowy i odwracalny wzrost aktywności AlAT/AspAT $\geq 5 \times$ górnej granicy normy, a chorzy ci kontynuowali leczenie ambrisentanem. Jeden z tych przypadków miał miejsce w subpopulacji pacjentów, którzy wcześniej zrezygnowali z leczenia bozentanem lub/i sitaksentanem z powodu hepatotoksyczności terapii. Dwóch pacjentów raportowało wzrost aktywności AlAT/AspAT $\geq 8 \times$ górnej granicy normy i zostali oni wycofani z dalszego udziału w badaniu.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Wyniki niniejszego badania stanowią potwierdzenie obserwacji z wcześniej przeprowadzonych badań RCT (o akronimach ARIES-1, ARIES-2), w których wykazano, że stosowanie ambrisentanu wnosi istotne klinicznie korzyści u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym stanowiącym I grupę w ogólnej klasyfikacji klinicznej nadciśnienia płucnego. W badaniu o akronimie ARIES-3 wykazano, że ambrisentan jest również skuteczny u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia płucnego o innej etiologii. Wyniki oceny profilu bezpieczeństwa ambrisentanu podawanego w dawce 5 mg/dobę przez okres 24 tygodni w heterogenicznej populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii były zbliżone do obserwacji z randomizowanych badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2. Obrzęki obwodowe oraz bóle głowy stanowiły najczęściej raportowane działania niepożądane związane z zastosowaniem ambrisentanu. Pomimo, że wystąpienie obrzęków obwodowych stwierdzono u około 1/3 wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, charakteryzowały się one małym lub umiarkowanym nasileniem i były przyczyną wycofania z dalszego leczenia małej liczby chorych. W niniejszym badaniu u 2 (0,9%) pacjentów doszło do istotnego klinicznie wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych, co skutkowało wycofaniem tych pacjentów z dalszego udziału w badaniu. U obu pacjentów stwierdzono dodatkowe schorzenia współistniejące, sugerujące inną etiologię wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych, niemniej jednak, jak podkreślają autorzy badania, związek tych działań niepożądanych z terapią ambrisentanem nie może być wykluczony.</p>		

20.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)

Tabela 86. Charakterystyka opracowań wtórnych (badań wtórnych) [68]-[81].

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		Przeglądy systematyczne		
		<u>Kryteria włączenia badań:</u>		
		Przeszukano bazę danych MEDLINE (od 1966 r. do stycznia 2007 r.) za pomocą słów kluczowych: <i>pulmonary hypertension, randomised, ambrisentan, bosentan, sildenafil, sitaxsentan</i> Wyszukiwano publikacji w języku angielskim. Do przeglądu włączono badania kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, ze szczególnym uwzględnieniem badań randomizowanych przeprowadzonych z podwójnym zamaskowaniem. Do przeglądu włączono również otwarte badania stanowiące kontynuację badań RCT, a wykluczono przeglądy systematyczne i meta-analizy	Poniżej przedstawiono skrótoowo wyniki najważniejszych badań klinicznych III fazy przeprowadzonych z randomizacją oraz podwójnym zamaskowaniem i dotyczących monoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego. Przedstawione wyniki badań RCT wskazują, że wszystkie podawane doustnie preparaty (w tym m.in.: ambrisentan, sildenafil) stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego poprawiają wydolność wysiłkową ocenianą za pomocą testu 6-MWD. Niemniej jednak nie wszystkie omawiane preparaty charakteryzują się taką samą wysoką skutecznością w zakresie innych analizowanych punktów końcowych takich jak, m.in. ryzyko klinicznego pogorszenia przebiegu choroby lub zmiany klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO	
[76] Torres F., 2007	<p><u>Cel opracowania:</u></p> <p>Celem niniejszego opracowania było zestawienie i omówienie wyników badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną podawanych doustnie preparatów stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego</p> <p><u>Analizowana populacja:</u></p> <p>Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u></p> <p>Bozentan, sitaksentan, sildenafil, ambrisentan (vs placebo)</p>	Wykluczono również badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach, dotyczące właściwości farmakokinetycznych, badania, w którym preparat podano jednorazowo, a także badania, w których terapia trwała <3 tygodni	Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono badania kliniczne dotyczące ambrisentanu, które zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu (badaniu) wtórnym	
		<p><u>Badania włączone:</u></p> <p>Do przeglądu włączono łącznie 15 randomizowanych badań klinicznych, w których: 4 badania dotyczyły sildenafilu, 6 badań – bozentanu, 3 badania –</p>	<p>Autory publikacji podkreślają, że większość randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania doustnych preparatów w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego charakteryzuje się relatywnie małą liczebnością populacji, a także krótkim okresem leczenia. Wskazuje również na konieczność szerszego uwzględnienia w kolejnych, projektowanych badaniach punktów końcowych istotnych z klinicznego</p>	

Ana k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap a (sy denaf oraz oprost) w eczen u ■ u pacjentów z tętnicznym nadcśn en em płucnym w III k ase czynnościowej NYHA według k asyf kacj WHO. Przeg ad systematyczny badań.

		<p>sitaksentanu oraz 3 badania – ambrisentanu zidentyfikowano 1 badanie, w którym porównywano efekty kliniczne sylденаflu z bozentanem, a także 2 badania dotyczące terapii skojarzonej bozentanem z pochodnymi prostacykliny</p>	<p>punktu widzenia, bezpośrednio odzwierciedlających zachorowalność, śmiertelność w analizowanej populacji lub kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego</p>	
<p>[79] Galie N. et al., 2007</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> opracowania było zestawienie i omówienie wyników badań klinicznych oceniających efektywność różnych grup leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, zarówno w krótkim (<3-4 miesiące), jak i w długim okresie obserwacji (>6 miesięcy)</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Pochodne prostacykliny, inhibitory fosfodiesterazy 5, inhibitory tromboksanu oraz antagoniści receptorów dla endoteliny (w tym, ambrisentan)</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę danych MEDLINE (od 1990 r do 2007 r) w celu odnalezienia wszystkich dostępnych randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, w tym także długoterminowych badań obserwacyjnych dotyczących zastosowania nowych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu</p> <p><u>Badania włączone:</u> Do przeglądu włączono łącznie 17 randomizowanych badań klinicznych, z których: 7 badań dotyczyło stosowania pochodnych prostacykliny (epoprostenolu, treprostynilu, iloprostu lub beraprostu: Barst 1996, Rubin 1990, Badesch 2000, Simonneau 2002, Olsczewski 2002, Galie 2002 oraz Barst 2003), 1 badanie dotyczyło stosowania inhibitora tromboksanu (Langleben), 5 badań klinicznych dotyczyło antagonistów receptora dla endoteliny (bozentanu, ambrisentanu i sitaksentanu; Channick 2001, Rubin 2002, Barst 2004, Barst 2006, Galie 2006), 2 badania dotyczyły</p>	<p>Na podstawie wyników odnalezionych i przeanalizowanych badań klinicznych autorzy niniejszego przeglądu systematycznego wnioskują, że preparaty należące do grup leków będących pochodnymi prostacykliny, antagonistami receptora dla endoteliny oraz inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 charakteryzują się dużą skutecznością kliniczną mierzoną poprawą wydolności wysiłkowej pacjentów, poprawą jakości życia oraz redukcją nasilenia objawów choroby w krótkoterminowym leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego</p> <p>Wyniki kilku dostępnych, długoterminowych badań kohortowych sugerują, że korzyści kliniczne związane ze stosowaniem analizowanych preparatów raportowane w krótkoterminowych badaniach klinicznych mogą utrzymywać się w długim okresie obserwacji, wynoszącym maksymalnie 3-5 lat w przypadku wybranych leków</p> <p>Autorzy przeglądu podkreślili jednocześnie, że w pełni wiarygodna ocena długoterminowych efektów klinicznych wykazywanych przez analizowane preparaty nie jest aktualnie możliwa do oszacowania na podstawie</p>	<p>Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono badania kliniczne dotyczące ambrisentanu, które zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu (badaniu wtórnym)</p>

20.8. Analiza wyników wniosków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)

		<p>zastosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (sildenafil); Sastry 2004, Gallè 2005), natomiast 2 badania dotyczyły stosowania terapii skojarzonej (epoprostenol + bozentan; Humbert 2003, bozentan + iloprost; McLaughlin)</p>	<p>dostępnych dowodów naukowych (stan na rok 2007)</p>	
<p>[80] Gabler N.B et al., 2012</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Celem niniejszego opracowania była analiza zależności wyników zastosowanego leczenia antagonistami receptora dla endoteliny (ocena poprawy wydolności wysiłkowej) od płci oraz rasy pacjentów</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Antagoniści receptorów dla endoteliny (ambrisentan, bozentan, sitaksentan) vs placebo; czas terapii: 12 tygodni</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność antagonistów receptora dla endoteliny w porównaniu z placebo przez okres 12 tygodni terapii</p> <p><u>Badania włączone:</u> Do przeglądu włączono ostatecznie 6 randomizowanych badań klinicznych, z których: 2 dotyczyły ambrisentanu (ARIES-1, ARIES-2), 1 badanie dotyczyło bozentanu (BREATHE-1), a 3 badania dotyczyły zastosowania sitaksentanu (STRIDE-1, STRIDE-2, STRIDE-4) W ww badaniach uwzględniono łącznie 1.130 pacjentów, z których: 21% stanowili mężczyźni, 74% było rasy kaukaskiej, a 6% chorych - rasy czarnej</p>	<p>Przeprowadzona agregacja danych z 6 randomizowanych badań klinicznych wykazała, że dystans pokonywany w teście 6-MWD w wyniku terapii antagonistami receptora dla endoteliny względem placebo był o 29,7 metra dłuższy w populacji kobiet niż w grupie mężczyzn (95% CI: 3,7; 55,7 metra; p=0,03)</p> <p>Zmiana wydolności wysiłkowej mierzona w teście 6-MWD w grupach badanych względem placebo wyniosła +42,2 metra w subpopulacji pacjentów rasy białej oraz -1,4 metra w grupie pacjentów rasy czarnej. Raportowana różnica zmian wyniosła 43,6 metra (95% CI: 3,5; 90,7 metra) i nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej</p> <p>Podsumowując, w niniejszym badaniu wtórnym wykazano, że odpowiedź na leczenie za pomocą antagonistów receptora dla endoteliny jest istotnie statystycznie większa w przypadku kobiet niż u mężczyzn z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego. Ponadto pacjenci rasy kaukaskiej mogą uzyskać większe korzyści kliniczne z zastosowanej terapii niż pacjenci rasy czarnej, niemniej jednak raportowana różnica nie</p>	<p>Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono badania kliniczne dotyczące ambrisentanu, które zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu (badaniu) wtórnym</p>

Ana za k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap a (sy denaf oraz oprost) w eczen u [] u pacjentów z tętn czym nadcśn em płucnym w III k ase czynnościowej NYHA według k asyf kacj WHO. Przeg ad systematyczny badań.

			osiągnęła poziomu istotności statystycznej Autorzy niniejszego badania sugerują, że obserwowana zmienność stopnia odpowiedzi na leczenie mierzonej wydłużeniem dystansu pokonywanego w trakcie 6-minutowego marszu może odzwierciedlać patofizjologiczne różnice w zakresie płci lub rasy pacjentów lub wiązać się ze zróżnicowaniem fenotypowym analizowanej jednostki chorobowej	
Meta-analizy				
<p>[70] Ryerson C.J. et al., 2010</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Celem niniejszego opracowania było przedstawienie i agregacja wyników badań, w ramach których oceniano efektywność kliniczną preparatów stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, ze szczególnym uwzględnieniem analizy śmiertelności w analizowanych populacjach pacjentów</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Pochodne prostacykliny, antagoniści receptorów dla endoteliny, inhibitory fosfodiesterazy-5</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> W celu identyfikacji badań klinicznych dotyczących leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego przeszukano medyczne bazy danych: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (listopad 2009 roku) za pomocą słów kluczowych: „<i>pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, pulmonary artery hypertension, pulmonary vascular disease, pulmonary heart disease, and pulmonary cardiac disease</i>”. Przeszukano również bibliografie odnalezionych doniesień naukowych Do analizy włączono badania randomizowane, przeprowadzone z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które trwały co najmniej 8 tygodni, a także badania niezamaskowane dotyczące oceny efektywności preparatów podawanych doustnie w porównaniu z grupą kontrolną</p> <p>Z analizy wykluczono badania, które były</p>	<p>Śmiertelność w grupach kontrolnych wynosiła 4,2%, a średni czas trwania badań – 14,9 tygodnia Agregacja danych wykazała, że stosowanie pochodnych prostacyklin wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu w porównaniu do grup kontrolnych (placebo) (RR=0,49; 95%CI: 0,29; 0,82; p<0,05) Największy stopień redukcji śmiertelności obserwowano w przypadku pochodnych prostacyklin podawanych drogą dożylną (RR=0,30; 95%CI: 0,14; 0,63; p<0,05) Meta-analiza wyników badań, w których oceniano efekty kliniczne antagonistów receptora dla endoteliny nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami odnośnie ryzyka zgonu (RR=0,58; 95%CI: 0,21; 1,60; p>0,05) Brak znamiennej różnicy w zakresie redukcji ryzyka zgonu stwierdzono również w przypadku stosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (RR=0,30; 95%CI: 0,08; 1,08; p>0,05) Wyniki meta-analizy wykazały natomiast, że wszystkie trzy klasy leków w istotny statystycznie sposób</p>	<p>Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono badania kliniczne dotyczące ambrisentanu, które zostały uwzględnione w opracowaniu (badaniu) wtórnym</p>

20.8. Ana za wyn ków wn osków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)

		<p>przeprowadzone bez randomizacji oraz bez kontroli placebo</p> <p>Badania włączone:</p> <p>Do analizy włączono 24 badania kliniczne obejmujące łącznie 3 758 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym</p> <p>Agregacja danych z poszczególnych badań klinicznych została przeprowadzona dla 3 różnych klas leków stosowanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego tj</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnych prostacyklin (1 404 pacjentów, 11 badań dotyczących epoprostenolu, treprostynilu, iloprostu lub beraprostu: Barst R J , 1996, Galiè N , 2002, Barst R J , 2003, Rubin L J , 1990, Badesch D B , 2000, Olschewski H , 2002, McLaughlin V V , 2006, McLaughlin V V , 2008, Wade M , 2007, Simonneau G , 2002, McLaughlin V V , 2003), • antagonistów receptora dla endoteliny (1 273 pacjentów, 8 badań dotyczących bozentanu, ambrisentanu i sitaksentanu; Galiè N , 2008, Channick R N , 2001, Rubin L J , 2002, Humbert M , 2004, Galiè N , 2006, Galiè N , 2008, Barst R J , 2004, Barst R J , 2006), • inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (950 pacjentów; 3 badania dotyczące sydenafilu lub tadalafilu: Galiè N , 2005, Simonneau G , 2008, Galiè N , 2009) 	<p>wpływają na poprawę wydolności wysiłkowej pacjentów (ocena za pomocą testu 6-MWD), a także poprawę klasy czynnościowej oraz parametrów hemodynamicznych w porównaniu z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo</p> <p>Działania niepożądane, które raportowano istotnie częściej w grupach badanych obejmowały: bóle żuchwy, biegunkę, obrzęki obwodowe oraz nudności w przypadku stosowania pochodnych prostacyklin oraz zaburzenia widzenia, niestrawność, uderzenia gorąca, bóle głowy oraz bóle kończyn w przypadku stosowania inhibitorów fosfodiesterazy-5 Z kolei, stosowanie preparatów będących antagonistami receptora dla endoteliny nie wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w porównaniu z placebo</p> <p>Podsumowując, w niniejszym opracowaniu wykazano, że leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego za pomocą prostacyklin oraz jej pochodnych wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem śmiertelności wśród pacjentów z PAH Preparaty będące antagonistami receptorów dla endoteliny oraz inhibitory 5-fosfodiesterazy wpływają na znaczne zwiększenie wydolności wysiłkowej chorych, zmniejszenie objawów niewydolności krążeniowo-oddechowej oraz poprawiają parametry hemodynamiczne (analogicznie jak pochodne prostacyklin) lecz nie wykazują</p>	
--	--	--	--	--

Ana k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Traceer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap a (sydenaf oraz oprost) w eczen u [] u pacjentów z tętnicznym nadcśn em płucnym w III k ase czynnościowej NYHA według k asyf kacj WHO. Przeg ad systematyczny badañ.

	<p><u>Cel opracowania:</u></p> <p>Celem niniejszego opracowania było przedstawienie i agregacja wyników badañ, w ramach których oceniano efektywność kliniczną preparatów należących do grupy antagonistów receptora dla endoteliny w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego</p> <p><u>Analizowana populacja:</u></p> <p>Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z tętnicznym nadciśnieniem płucnym</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u></p> <p>Antagoniści receptorów dla endoteliny</p>	<p><u>Kryteria włączenia badañ:</u></p> <p>Przeszukano bazy danych: CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), Medline oraz Embase</p> <p>Przeszukano również bibliografie odnalezionych publikacji. Data ostatniego wyszukiwania: luty 2008 roku</p> <p>Do przeglądu włączono badania kliniczne przeprowadzone z randomizacją lub pseudorandomizacją dotyczące leczenia pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym za pomocą antagonistów receptorów dla endoteliny</p> <p><u>Badania włączone:</u></p> <p>W wyniku przeglądu systematycznego 3</p>	<p>istotnego wpływu na redukcję ryzyka zgonu w analizowanej populacji</p> <p>Jak podkreślają autorzy opracowania, niezbędne są dalsze badania, których wyniki pozwolą na ocenę długoterminowych efektów klinicznych wykazanych przez wszystkie trzy klasy leków stosowanych powszechnie w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego</p> <p>Jednocześnie, podkreślono, że leki z grupy antagonistów receptora dla endoteliny oraz inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 znajdują uzasadnione zastosowanie w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o umiarkowanie nasilonych objawach, z kolei, pochodne prostacykliny, szczególnie te podawane drogą dożylną są wskazane i stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego o poważnym i ciężkim przebiegu</p>	<p>U pacjentów leczonych antagonistami receptora dla endoteliny raportowano istotne statystycznie wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu średnio o 33,71 metry (95%CI: 24,9; 42,5 metra) w porównaniu do placebo W porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo w grupie pacjentów leczonych aktywnie wykazano istotną statystycznie poprawę klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA/WHO (OR=1,60; 95%CI: 1,20; 2,10) Stosowanie preparatów ERA wiązało się również z redukcją ryzyka wystąpienia pogorszenia klasy czynnościowej według NYHA/WHO (OR=0,26; 95%CI: 0,21;</p>
<p>[71] Liu Ch. et al., 2009</p>				<p>Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono badania kliniczne dotyczące ambrisentanu, które zostały uwzględnione w opracowaniu (badaniu) wtórnym</p>

20.8. Ana za wyn ków wn osków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)

	<p>(ERA) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym</p>	<p>baz danych zidentyfikowano 1 068 tytułów i abstraktów. Ostatecznie do analizy włączono 11 randomizowanych badań klinicznych obejmujących łącznie 1 457 pacjentów: BREATHE-1; BREATHE-2; BREATHE-5; Channick 2001 oraz EARLY (porównanie bozentanu z placebo), ARIES-1; ARIES-2 (porównanie ambrisentanu z placebo), STRIDE-1; STRIDE-2 oraz STRIDE-4 (porównanie sitaksentanu z placebo), BREATHE-2 (porównanie bozentanu stosowanego w skojarzeniu z epoprostenolem z epoprostenolem podawanym z placebo), Wilkins 2005 (porównanie bozentanu z sydenafilem)</p> <p>Wszystkie badania kliniczne charakteryzowały się krótkim okresem leczenia (12 – 16 tygodni)</p>	<p>1,09), niemniej jednak różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej</p> <p>Przeprowadzona analiza na podstawie ograniczonych danych z badań wykazała, że antagoniści receptora dla endoteliny wpływają na istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia duszności ocenianej w skali Borga (MD= -0,64; 95CI: -0,96; -0,32), a także poprawiają parametry hemodynamiczne u pacjentów z objawowym, tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Wykazano również trend na korzyść tej grupy leków w porównaniu z placebo w zakresie redukcji ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn, niemniej jednak brak jest wystarczającej mocy statystycznej aby móc wyznaczyć istotną różnicę między grupami (OR=0,48; 95%CI: 0,21; 1,09)</p> <p>Raportowano, że zarówno bozentan, ambrisentan, jak i sitaksentan były dobrze tolerowane przez pacjentów, w hepatotoksyczność nie występowała często</p> <p>Podsumowując, agregacja wyników badań RCT wykazała, że antagoniści receptora dla endoteliny wpływają na poprawę wydolności wysiłkowej, poprawę klasy czynnościowej w klasyfikacji NYHA/WHO, zapobiegają pogorszeniu klasy czynnościowej, zmniejszają stopień nasilenia duszności ocenianej skali Borga, a także poprawiają parametry hemodynamiczne u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Obserwowano, że największe korzyści kliniczne z terapii antagonistami receptora dla endoteliny</p>
--	---	---	---

Ana za k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap ą (sydenaf oraz oprost) w eczen u [] u pacjentów z tętnicznym nadcśn en em płucnym w III k ase czynnościowej NYHA według k asyf kacj WHO. Przeg ąd systematyczny badań.

Raporty HTA			
			odnoszą pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o charakterze idiopatycznym
<p>[77] Martinez L. et al., 2010 (CAHIAQ).</p> <p>[78] National Horizon Scanning Centre (NHSC), 2007</p> <p>[81] Health Canada, 2008</p>	<p><u>Cel opracowania:</u></p> <p>Celem niniejszym raportów opracowanych przez hiszpańską agencję CAHIAQ [77], brytyjski <i>National Institute for Health Research</i> [78] oraz kanadyjskie Health Canada [81] było zebranie i podsumowanie dostępnych dowodów naukowych dotyczących oceny efektywności klinicznej ambrisentanu stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. W opracowaniach przedstawiono również najważniejsze informacje w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego</p> <p><u>Analizowana populacja:</u></p> <p>Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym [77]</p> <p>Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II lub III klasie czynnościowej NYHA według WHO [78], [81]</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u></p> <p>Ambrisentan (vs placebo)</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>W celu identyfikacji wszystkich dostępnych doniesień naukowych przeszukano podstawowe medyczne bazy danych i wyodrębniono badania kliniczne III oraz II fazy dotyczące analizowanej interwencji. W dokumencie [81] przedstawiono ponadto wyniki badań przedklinicznych oraz na zdrowych ochotniach</p>	<p>Na podstawie dostępnych badań klinicznych wykazano, że ambrisentan jest preparatem skutecznym w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego. Raportowano, że analizowany preparat wpływa na istotną statystycznie poprawę wydolności wysiłkowej pacjentów w porównaniu do placebo w przypadku badań RCT lub stanem początkowym w badaniach bez grupy kontrolnej (ocena za pomocą testu 6-minutowego marszu). Podkreślono też istnienie pewnej zmienności wyników w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, które zostały poddane analizie w badaniach klinicznych, takich jak: kliniczne pogorszenie przebiegu choroby, poprawa jakości życia, poprawa klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO, zmniejszenie nasilenia duszności w skali Borga. Niemniej jednak udokumentowane, istotne korzyści wynikające ze stosowania ambrisentanu odnoszą się również do ww. wymienionych efektów klinicznych</p> <p>Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych związanych z terapią ambrisentanem należą obrzęki obwodowe oraz niedrożność nosa. Rzadko stwierdza się również występowanie zaburzeń funkcji wątroby manifestujących się wzrostem aktywności aminotransferaz wątrobowych</p>

Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono badania kliniczne dotyczące ambrisentanu, które zostały uwzględnione w niniejszych raportach HTA

20.8. Ana za wyn ków wn osków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)

			<p>(AspAT/AIAT) oraz zmniejszenie poziomu hemoglobiny we krwi</p> <p>Ambrisentan jest metabolizowany na innej drodze niż pozostałe preparaty będące antagonistami receptorów dla endoteliny, stąd też jego stosowanie wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia interakcji lekowych oraz nasilonej hepatotoksyczności</p> <p>Autorzy raportów podkreślają, że na podstawie dostępnych doniesień naukowych wnioskuje się o wysokiej skuteczności ambrisentanu oraz jego korzystnym profilu bezpieczeństwa w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego. Jednocześnie, określenie wyższości efektywności klinicznej ambrisentanu w odniesieniu do innych preparatów stosowanych w analizowanym wskazaniu jest aktualnie niemożliwe ze względu na brak jakichkolwiek badań porównawczych w tym zakresie</p>	
Opracowania przeglądowe				
<p>[68] ASSESSMENT REPORT FOR Volibris[®], 2009</p>	<p><u>Cel opracowania:</u></p> <p>Celem opracowania jest weryfikacja danych klinicznych oraz ekonomicznych dotyczących produktu leczniczego Volibris[®], które zostały przedłożone przez Podmiot odpowiedzialny (Glaxo Group Limited) w związku z ubieganiem się o rejestrację produktu leczniczego na terenie Unii Europejskiej we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i>, PAH)</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>W raporcie przedstawiono dane dotyczące farmakokinetyki ambrisentanu, dane z badań przedklinicznych oraz badań prowadzonych w warunkach klinicznych (krótko- i długoterminowych)</p> <p><u>Badania włączone:</u></p> <p>AMB-220, ambrisentan w dawce 1 lub 2,5 lub 5 lub 10 mg, N=64 (czas: 12 tygodni),</p> <p>AMB-220-E (przedłużenie badania AMB-</p>	<p>Randomizowane badania kliniczne</p> <p>Przeprowadzono dwa randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, kontrolowane placebo, kluczowe badania fazy III ARIES-1 (AMB-320) oraz ARIES-2 (AMB-321). W obu badaniach leczenie każdą z dawek produktu leczniczego Volibris[®] powodowało istotną poprawę 6MWD. W badaniu ARIES-2 (analiza dla wszystkich dawek) leczenie produktem leczniczym Volibris[®] było związane z istotnym wydłużeniem czasu do wystąpienia klinicznego</p>	<p>Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono badania kliniczne dotyczące ambrisentanu, które zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu przeglądowym</p>

Ana k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap a (sydenaf oraz oprost) w eczen u ■ u pacjentów z tętnicznym nadciśn em płucnym w III k ase czynnościowej NYHA według k asyf kacj WHO. Przeg a d systematyczny badañ.

	<p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Ambrisentan (lub vs placebo)</p>	<p>220), ambrisentan w dawce 1mg, 2,5mg, 5mg, 10 mg, N=54 (czas: obserwacja długoterminowa),</p> <p>AMB-222, ambrisentan w dawce 5mg, N=36 (czas: 12 tygodni + obserwacja długoterminowa),</p> <p>AMB-320, ambrisentan w dawce 5 lub 10 mg vs placebo, N=134 (czas: 12 tygodni),</p> <p>AMB-321, ambrisentan w dawce 2,5 lub 5 mg vs placebo, N=127 (czas: 12 tygodni),</p> <p>AMB-320/321-E, ambrisentan w dawce 2,5 lub 5 lub 10 mg vs placebo, N=383 (czas: obserwacja długoterminowa)</p>	<p>pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego w porównaniu z placebo (p<0,001) oraz ze zmniejszeniem ryzyka względnego o 80% [95% CI: 47%; 92%]. Analizując wpływ wszystkich stosowanych dawek stwierdzono statystycznie istotną (3,41 ± 6,96) poprawę czynnościową względem placebo (-0,20 ± 8 14; p=0,005), ocenianą na podstawie skali funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia SF-36 Stosowanie produktu leczniczego Volibris[®] istotnie poprawiało wynik w skali oceny duszności według Borga (BDI) po 12 tygodniach leczenia (BDI -1,1 vs placebo; 95% CI: -1,8 to -0,4; p=0,019; dane dla wszystkich dawek)</p> <p>W badaniu ARIES-C, przeprowadzono połączoną analizę (<i>pre-specified</i>) badań III fazy W porównaniu do placebo średnia poprawa wyniku 6MWD wynosiła 44,6 m [95% CI: 24,3; 64,9]; p<0,0001 w grupie dawki 5 mg oraz 52,5 m [95% CI: 28,8; 76,2 m]; p<0,001 w grupie dawki 10 mg</p> <p>Dane z obserwacji długoterminowych</p> <p>Pacjentów uczestniczących w badaniach ARIES-1 i ARIES-2 włączano do długoterminowego badania ARIES-E, które było prowadzone na zasadzie próby otwartej (N=383) Wpływ stosowania produktu leczniczego Volibris[®] na dalszy przebieg choroby pozostaje nieznanym W 1 roku obserwacji przeżycie w grupie pacjentów otrzymujących wszystkie badane dawki produktu leczniczego Volibris[®] wynosiło 95%,</p>	
--	--	---	--	--

20.8. Ana za wyn ków wn osków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)

			<p>zaś po 2 latach wynosiło 84%</p> <p>W prowadzonym również na zasadzie otwartej próby badaniu <u>AMB-222</u> oceniano wpływ stosowania produktu leczniczego Volibris® na zwiększenie aktywności aminotransferaz u 36 pacjentów, u których uprzednio przerwano leczenie innymi lekami z grupy ERA (antagoniści receptora endoteliny) z powodu nieprawidłowości w aktywności tych enzymów. W okresie leczenia produktem leczniczym Volibris® trwającym średnio 53 tygodnie u żadnego z pacjentów zakwalifikowanych do tego badania nie wystąpiło potwierdzone podwyższone stężenie ALT w surowicy > 3 razy górna granica normy, które wymagałoby trwałego odstawienia leczenia. U 50% pacjentów w tym czasie dawkę produktu leczniczego Volibris® zwiększono z 5 mg do 10 mg</p> <p><u>Dodatkowe dane kliniczne</u></p> <p>W badaniu fazy 2 (<u>AMB-220</u>) u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym po 12 tygodniach zaobserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych (n=29). Leczenie produktem leczniczym Volibris® było związane ze wzrostem średniego wskaźnika sercowego, obniżeniem średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz zmniejszeniem średniego oporu naczyniowego w tętnicy płucnej</p> <p><u>Informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu na podstawie wyżej przedstawionych badań zostały omówione w</p>
--	--	--	--

Ana za k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap a (sydenaf oraz oprost) w eczen u [] u pacjentów z tętnicznym nadciśn enem płucnym w III k ase czynnościowej NYHA według k asyf kacj WHO. Przeg ał systematyczny badañ.

			<p>rozdziale o dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa ambrisentanu w niniejszym opracowaniu</p> <p>Podsumowanie</p> <p>Na podstawie przedstawionych dowodów Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Volibris[®] przewyższają związane z tym ryzyko i dnia 21 kwietnia 2008 roku wydał pozytywną decyzję dotyczącą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Volibris[®] na terenie Unii Europejskiej we wskazaniu rejestracyjnym: leczenie pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym zaliczonym według WHO do klasy czynnościowej II oraz III w celu poprawienia wydolności wysiłkowej. Skumulowana częstość występowania nieprawidłowych wyników aktywności aminotransferaz >3 razy górna granica normy we wszystkich badaniach fazy II i III (w tym w otwartych badaniach długoterminowych) wynosiła 17 z 483 pacjentów ze średnim okresem ekspozycji wynoszącym 79,5 tygodni. Odpowiada to częstości 2,3 zdarzeń na 100 lat ekspozycji na Volibris[®] na pacjenta</p>	
<p>[69] Frampton J.E., 2011,</p> <p>[72] Croxtall J.D. et al., 2008,</p> <p>[73] Cheng J.W., 2008,</p> <p>[74] Hrometz S.L. et al., 2008,</p>	<p><u>Cel opracowania:</u></p> <p>Przedstawienie właściwości fizycznych i farmakokinetycznych cząsteczki ambrisentanu, mechanizmu działania leku oraz przedstawienie wyników dostępnych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>W referencyjnych opracowaniach wtórnych przedstawiono dostępne dane zarówno z badań przedklinicznych, jak i badań klinicznych (krótko- i długoterminowych) w celu identyfikacji dostępnych doniesień naukowych</p>	<p>Ambrisentan został zarejestrowany m.in. w USA, Kanadzie oraz krajach Unii Europejskiej do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów zakwalifikowanych do II lub III klasy czynnościowej według WHO. Krótkotrwałe leczenie ambrisentanem w dawce 5 mg lub 10</p>	<p>Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono badania kliniczne dotyczące ambrisentanu, które zostały uwzględnione w niniejszych opracowaniach przeglądowych</p>

20.8. Ana za wyn ków wn osków z opracowań wtórnych (badań wtórnych)

<p>[75] Barst R.J., 2007</p>	<p>bezpieczeństwa ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Ambrisentan (lub vs placebo)</p>	<p>przeprowadzono przeszukiwanie medycznych baz danych: [69] Frampton 2011: Medline, Embase oraz AdisBase Data ostatniego wyszukiwania: 29 kwiecień 2011 roku, [72] Croxtall 2008, [75] Barst 2007: brak danych,</p> <p>[73] Cheng 2008: Medline oraz Current Contents w okresie od 1966 do 15 stycznia 2008 roku za pomocą słowa kluczowego „<i>ambrisentan</i>” (przeszukano również bibliografie w odnalezionych publikacjach, a także zwerfikowano abstrakty konferencyjne ze spotkań dotyczących tematyki nadciśnienia płucnego, które odbyły się w latach od 2005 do 2007 roku),</p> <p>[74] Hrometz S L 2008: Medline (przedział czasowy: 1950 - czerwiec 2008 roku), <i>Iowa Drug Information Service</i> (1966 - marzec 2008 roku), Embase (1966 - czerwiec 2008 roku) Przeszukano ponadto bibliografie odnalezionych publikacji, a niepublikowane dane dostarczone zostały przez agencję <i>Food and Drug Administration</i></p> <p><u>Badania włączone:</u> W opracowaniach uwzględniono wyniki m in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badań RCT III fazy dotyczących zastosowania ambrisentanu w leczeniu [redacted] tętniczego nadciśnienia płucnego: ARIES-1: ambrisentan w dawce 5 lub 10 mg vs 	<p>mg/dobę (dawki zarejestrowane) charakteryzuje się wysoką skutecznością kliniczną mierzoną m in poprawą wydolności wysiłkowej, co wykazano w 2 dużych badaniach RCT (ARIES-1, ARIES-2) Raportowane korzyści kliniczne utrzymują się w okresie, co najmniej 2 lat terapii (ARIES-E), w czasie których redukcji ulega ryzyko klinicznego pogorszenia przebiegu choroby, a także ryzyko zgonu, a obserwowane działania niepożądane są mało lub umiarkowanie nasilone Ambrisentan stosowany w dawce 5 mg/dobę wykazuje również skuteczność kliniczną w zakresie poprawy wydolności wysiłkowej oraz redukcji nasilenia duszności w zróżnicowanej populacji chorych z nadciśnieniem płucnym, zarówno tętnicznym, jak i nadciśnieniem płucnym o innym charakterze (ARIES-3) Należy również podkreślić korzystny profil bezpieczeństwa ambrisentanu udokumentowany w każdym z powyższych badań, a także niski potencjał preparatu do wywołania interakcji lekowych oraz rozwoju hepatotoksyczności Dodatkową korzyścią w trakcie terapii jest sposób dawkowania ambrisentanu tj możliwość podawania leku raz na dobę</p> <p>Dostępne dowody naukowe sugerują, że ambrisentan jest preparatem o wysokiej skuteczności klinicznej oraz dobrym profilem bezpieczeństwa w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego Jak podkreślają autorzy opracowania nie zbędne jest</p>	<p>mg/dobę (dawki zarejestrowane) charakteryzuje się wysoką skutecznością kliniczną mierzoną m in poprawą wydolności wysiłkowej, co wykazano w 2 dużych badaniach RCT (ARIES-1, ARIES-2) Raportowane korzyści kliniczne utrzymują się w okresie, co najmniej 2 lat terapii (ARIES-E), w czasie których redukcji ulega ryzyko klinicznego pogorszenia przebiegu choroby, a także ryzyko zgonu, a obserwowane działania niepożądane są mało lub umiarkowanie nasilone Ambrisentan stosowany w dawce 5 mg/dobę wykazuje również skuteczność kliniczną w zakresie poprawy wydolności wysiłkowej oraz redukcji nasilenia duszności w zróżnicowanej populacji chorych z nadciśnieniem płucnym, zarówno tętnicznym, jak i nadciśnieniem płucnym o innym charakterze (ARIES-3) Należy również podkreślić korzystny profil bezpieczeństwa ambrisentanu udokumentowany w każdym z powyższych badań, a także niski potencjał preparatu do wywołania interakcji lekowych oraz rozwoju hepatotoksyczności Dodatkową korzyścią w trakcie terapii jest sposób dawkowania ambrisentanu tj możliwość podawania leku raz na dobę</p> <p>Dostępne dowody naukowe sugerują, że ambrisentan jest preparatem o wysokiej skuteczności klinicznej oraz dobrym profilem bezpieczeństwa w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego Jak podkreślają autorzy opracowania nie zbędne jest</p>
-------------------------------------	---	--	---	---

Ana za k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap a (sydenaf oraz oprost) w eczen u [] u pacjentów z tętn czym nadcśn em płucnym w III k ase czynności owej NYHA według k asyf kacj WHO. Przeg ał systematyczny badañ.

		<p>placebo, N=134, 12 tygodni; badanie ARIES-2: ambrisentan w dawce 2,5 lub 5 mg vs placebo, N=127, 12 tygodni [3]-[7],</p> <ul style="list-style-type: none"> • otwartego badania ARIES-E, będące kontynuacją badań ARIES-1,2: ambrisentan w dawce 2,5 lub 5 lub 10 mg, N=383; obserwacja długoterminowa, do dwóch lat [20]-[27], • otwartego badania ARIES-3 przeprowadzonego w heterogenicznej populacji z nadcśnieniem płucnym; ambrisentan w dawce 5 mg, 24 tygodnie [35]-[36], • randomizowanego badania II fazy bez grupy kontrolnej typu <i>dose-ranging</i>; ambrisentan w dawce 1 lub 2,5 lub 5 lub 10 mg/dobę, 12 tygodni [28]-[30], • otwartego badania bez grupy kontrolnej dotyczącego zastosowania ambrisentanu w leczeniu [] tętniczego nadcśnienia płucnego; ambrisentan w dawce 2,5 mg (4 tygodnie), a następnie 5 mg/dobę (8 tygodni) [1]-[2] 	<p>przeprowadzenie dalszych badań o długim okresie bezpieczeństwa, które pozwolą na pełną ocenę bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu, a przede wszystkim na ocenę skuteczności ambrisentanu w bezpośrednim porównaniu z innymi preparatami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadcśnienia płucnego</p>
--	--	---	---

Ana za k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap a (sy denaf oraz oprost) w eczen u [redacted] u pacjentów z tętn czym nadc śn en em płucnym w III k ase czynność owej NYHA według k asyf kacji WHO. Przeg ąd systematyczny badań.

Po 3 miesiącach terapii bozentanem raportowano wzrost parametru 6-MWD o 49,5 metra (95%CI: 28-71 metry; p<0,001) względem wartości wyjściowych Poprawa wydolności wysiłkowej tj poprawa w zakresie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu utrzymywała się do 6 miesiąca terapii (47,2 metry; 95%CI: 25-69 metra; p<0,001) Jakość życia pacjentów oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 uległa istotnej statystycznie poprawie względem stanu wyjściowego w zakresie: funkcjonowania fizycznego (z 29,2 do 42,7 punktów; p<0,0004), aktywności (z 19,9 do 39,1 punktów; p<0,003) oraz funkcjonowania społecznego (z 53,4 do 69,9 punktów; p<0,0005) Istotnej statystycznie poprawy nie wykazano w przypadku oceny: dolegliwości bólowych (p<0,19), ogólnego poczucia stanu zdrowia (p<0,4), zdrowia psychicznego (p<0,4), funkcjonowania emocjonalnego (p<0,21) oraz vitalności (p<0,1)

W zakresie wszystkich parametrów z kwestionariusza SF-36, za wyjątkiem zdrowia psychicznego stwierdzono istotną statystycznie korelację z wynikami testu 6-MWD (dolegliwości bólowe, p<0,0001; ogólne poczucie stanu zdrowia, p=0,0015; funkcjonowanie emocjonalne, p<0,0001; funkcjonowanie fizyczne, p<0,0001; aktywność, p<0,0001; vitalność, p<0,0001; funkcjonowanie społeczne, p<0,0001) Pacjenci z najniższymi wynikami uzyskanymi w teście 6-MWD wykazywali jednocześnie najniższe oceny jakości życia

W czasie 6 miesięcy terapii, w przypadku 80% pacjentów, u których uzyskano poprawę w zakresie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu względem wartości wyjściowych, raportowano poprawę klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO (53%) lub brak zmian klasy czynnościowej (27%) U 6 pacjentów obserwowano zmniejszenie dystansu pokonywanego w teście 6-MWD w czasie 6 miesięcy stosowania bozentanu Jednocześnie, u 4 z nich stwierdzono poprawę klasy czynnościowej według WHO, a u 2 kolejnych pacjentów pozostała ona bez zmian [141]

Profil bezpieczeństwa:

Z powodu działań niepożądanych z dalszego udziału w badaniu wycofanych zostało 20 (11,3%) pacjentów U 19 pacjentów raportowano wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych >3x górnej granicy normy Klinicznie istotny wpływ podwyższonego poziomu aminotransferaz raportowano u 14 (7,9%) pacjentów, którzy wycofani zostali z dalszego leczenia bozentanem Większość (80%) obserwowanych działań niepożądanych w trakcie całego okresu trwania badania została określona jako niezwiązana z zastosowanym leczeniem Raportowane działania niepożądane prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem bozentanem, które wystąpiły u >5% pacjentów były podobne do tych obserwowanych w pierwotnych badaniach typu RCT (Channick et al , 2001; Rubin et al , 2002) W trakcie trwania badania raportowano 13 zgonów, z

20.9. Analiza wyników badań o nierzeczywistości dotyczących komparatorów (refundowanych technologii) w leczeniu tętniczym nadciśnieniu

			<p>czego 10 pacjentów charakteryzowało się nasileniem objawów PAH w IV klasie czynnościowej według WHO, a większość przypadków zgonu związana była z pogorszeniem przebiegu choroby [140]</p>
Fruhwald F.M. et al., 2005 [142]			
<p>Opis dwóch przypadków, w których oceniano zmiany parametrów hemodynamicznych w wyniku zmiany terapii z iloprostu podawanego drogą wziewną na bozentan podawany doustnie. Parametry hemodynamiczne mierzono za pomocą metody IHM tj. wszczepialnego systemu monitorowania hemodynamicznego w tętnicy płucnej</p> <p>Podtyp badania: IVD</p>	<p>Pacjentka 1 z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego po urodzeniu pierwszego dziecka. W trakcie cewnikowania prawego serca wykazano ciśnienie skurczowe w prawej komorze serca na poziomie 43 mmHg, a kapilarne ciśnienie zaklinowania – 7 mmHg. Pomimo łagodnego przebiegu choroby u chorej rozpoczęto terapię iloprostem podawanym w postaci wziewnej w dawce 100 µg w 5 dawkach na dobę (bezpośrednio po pierwszej inhalacji ciśnienie w tętnicy uległo redukcji z 43 do 27 mmHg). Po kilku latach od diagnozy pacjentka poddana została zabiegowi wszczepienia systemu IHM</p> <p>Pacjentka 2 z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego z ciśnieniem skurczowym w prawej komorze serca - 62 mmHg oraz ciśnieniem zaklinowania wynoszącym 6 mmHg. Rok po rozpoczęciu</p>	<p>W momencie wprowadzenia bozentanu do leczenia, pacjentki poddawane były terapii iloprostem w stałej dobowej dawce wynoszącej 100 µg, dodatkowo otrzymywały one doustne leki antykoagulacyjne oraz diltazem</p> <p>Pacjentka 1 otrzymywała iloprost w inhalacji przez okres 37 miesięcy, natomiast pacjentka 2 - przez 55 miesięcy</p> <p>Po upływie 2 godzin od ostatniej inhalacji iloprostem pacjentki otrzymały pierwszą dawkę bozentanu (62,5 mg)</p>	<p>Po upływie 150 minut od podania pierwszej dawki bozentanu raportowano redukcję skurczowego ciśnienia w prawej komorze serca u obu analizowanych pacjentek</p> <p>Podawanie bozentanu w dawce 62,5 mg kontynuowano co 12 godzin. W okresie kolejnych 24 godzin stopień hemodynamicznej na bozentan pozostawał stabilny, a pacjentki nie wymagały dalszego stosowania iloprostu w inhalacji. Pacjentka 1 zgłaszała bóle głowy po rozpoczęciu terapii bozentanem ale nie stanowiły one przyczyny przerwania dalszego leczenia</p> <p>Po upływie 1 tygodnia od rozpoczęcia terapii, analiza danych z IHM wykazała, że wartości ciśnienia skurczowego w prawej komorze serca w trakcie ostatniego tygodnia stosowania iloprostu były porównywalne do tych raportowanych w czasie pierwszego tygodnia podawania bozentanu</p>
Wnioski			
<p>Podsumowując, bozentan w istotny statystycznie sposób wpływa na poprawę jakości życia pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej lub związanej z chorobami tkanki łącznej [140]. Wyniki analizy retrospektywnej [141] wykazały, że terapia bozentanem wiąże się z poprawą jakości życia pacjentów, jak i poprawą wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą testu 6-MWD w czasie 6 miesięcy trwania leczenia. W każdym z punktów pomiarowych wykazano ścisłą korelację pomiędzy jakością życia, a wydolnością wysiłkową analizowanych pacjentów</p>			

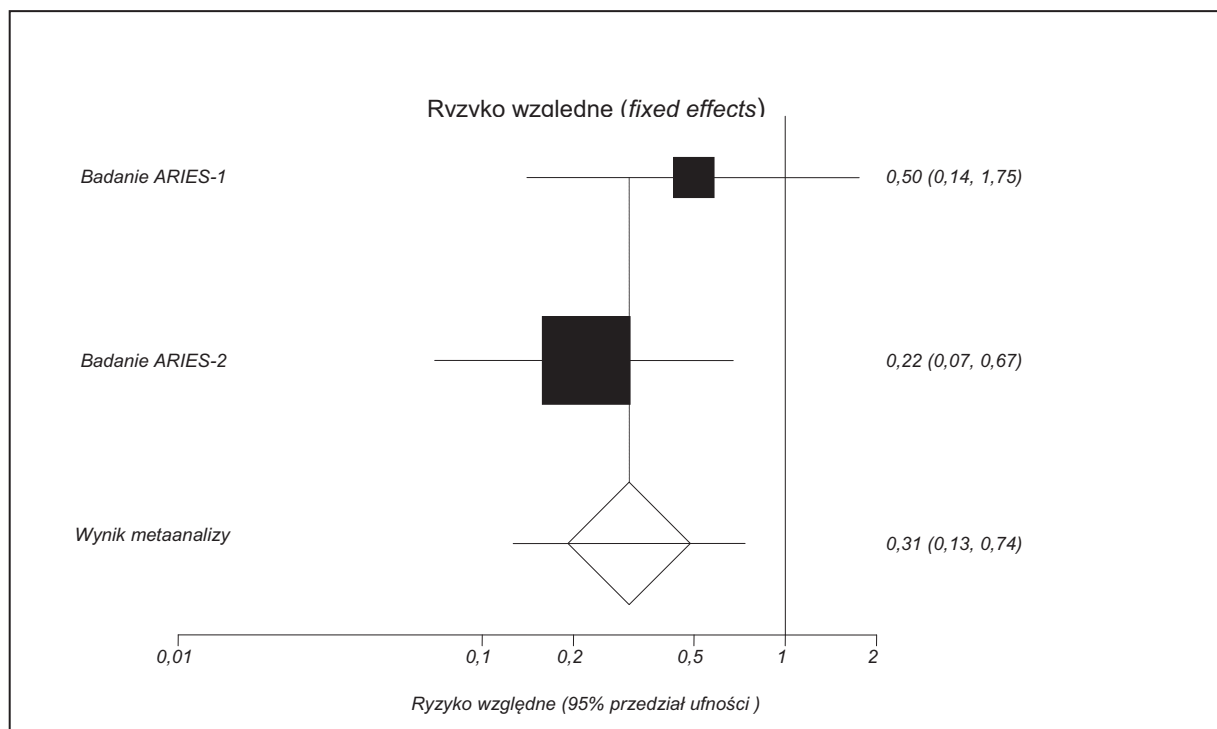
Ana za k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap a (sy denaf oraz oprost) w eczen u [redacted] u pacjentów z tętn czym nadc śn en em płucnym w III k ase czynność owej NYHA według k asyf kacj WHO. Przeg aą systematyczny badań.

	<p>terapii iloprostem w postaci wziewnej w dawce 100 µg/dobę (w wyniku której średnie ciśnienie w tętnicy płucnej uległo redukcji z 62 do 39 mmHg) pacjentkę poddano zabiegowi wszczępienia systemu IHM</p>		
<p>Wnioski</p>	<p>Niniejszy opis przypadków sugeruje, że podawany doustnie bozentan wykazuje bezpośredni wpływ na ciśnienie w prawej komorze serca oraz w tętnicy płucnej. Zmniejszenie skurczowego ciśnienia w prawej komorze serca raportowano już po upływie mniej niż 150 minut od podania pierwszej dawki bozentanu u obu analizowanych pacjentek. Stopień redukcji skurczowego ciśnienia prawo komorowego był najbardziej zauważalny po upływie 1 tygodnia terapii bozentanem, a u żadnej z pacjentek nie zaszła konieczność ponownego podawania iloprostu drogą wziewną</p>		
<p>Ahmadi-Simab K. et al., 2005 [139]</p>			
<p>Raport przypadku dotyczący pacjentki z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej o ciężkim przebiegu</p> <p>Podtyp badania: IVD</p>	<p>Pacjentka w wieku 64 lat z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego trafiła na oddział szpitalny z dusznościami występującymi w spoczynku. Badania wykazały zmiany zanikowe skóry i tkanki podskórnej (<i>dermatosclerosis</i>), zespół Raynauda oraz obrzęki w dolnej części nóg, a także zmiany zwłóknieniowe mięjszu płuc będące przyczyną upośledzonej zdolności dyfuzyjnej płuc</p>	<p>Średnia dawka iloprostu wynosiła 30 mg w 6-9 inhalacjach na dobę</p>	<p>Objawy tętniczego nadciśnienia płucnego uległy nasileniu w trakcie stosowania konwencjonalnej terapii za pomocą antagonistów kanału wapniowego oraz tlenoterapii. Dotychczasową terapię kontynuowano i rozpoczęto leczenie bozentanem w dawce 62,5 mg/2x dobę przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie zwiększonej do 125 mg/2x dobę. Po upływie 28 tygodni terapii bozentanem stwierdzono istotne zmniejszenie wydolności wysiłkowej ocenianej za pomocą testu 6-MWD oraz wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, co stanowiło przyczynę zaprzestania dalszego podawania bozentanu. Pacjentka została następnie poddana terapii iloprostem podawanym drogą wziewną za pomocą atomizera. Po upływie 8 tygodni leczenia iloprostem w postaci wziewnej raportowano u pacjentki wzrost wydolności wysiłkowej ocenianej w czasie testu 6-minutowego marszu (wzrost odległości pokonywanej w czasie 6 minut o 18 metrów). Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej nie wzrosło w trakcie leczenia iloprostem</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Niniejszy opis przypadku wskazał, że pacjenci z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego opornego na terapię bozentanem mogą być efektywnie leczeni za pomocą iloprostu podawanego drogą wziewną. Autorzy publikacji wskazują jednocześnie na konieczność przeprowadzenia dalszych badań umożliwiających identyfikację czynników ryzyka pierwotnej oporności na bozentan oraz określenie populacji pacjentów wymagających innego rodzaju terapii (iloprost, sildenafil) lub strategii leczenia skojarzonego</p>		

20.10. Wykresy uzupełniające analizę kliniczną

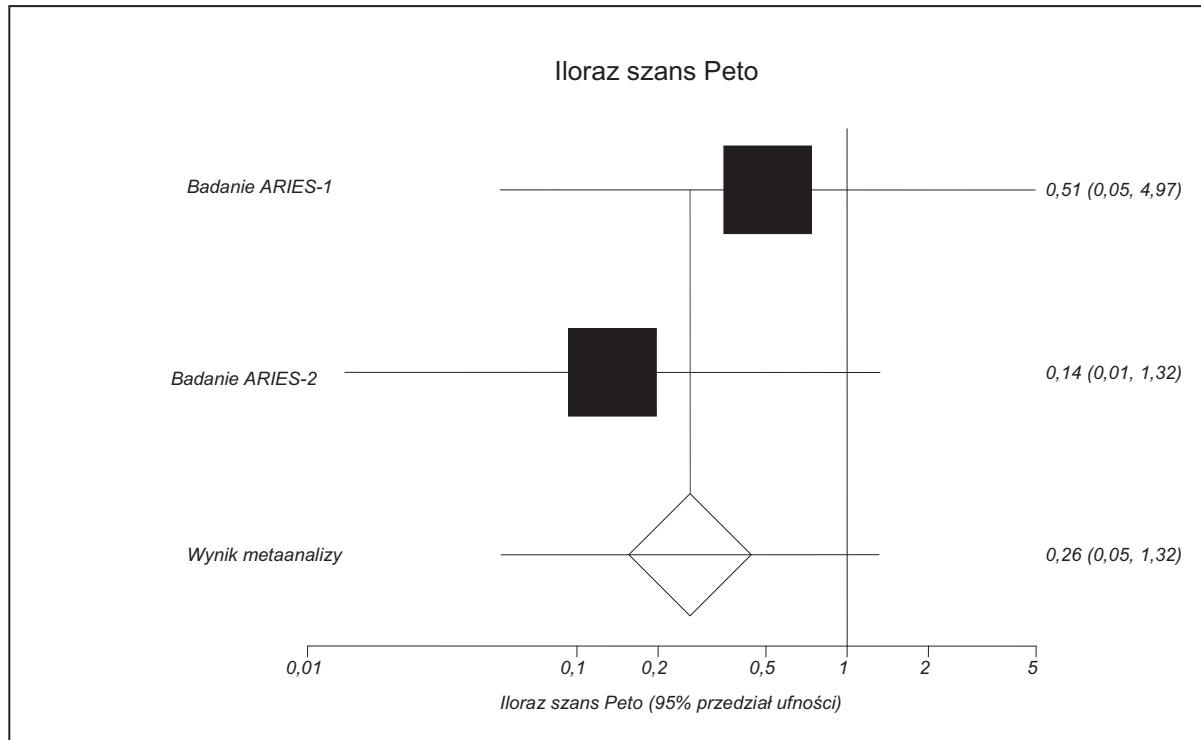
20.10.1. Wykresy dla meta-analiz (ambrisentan w dawce 5 mg/dobę)

Wykres 1. Ryzyko względne wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].

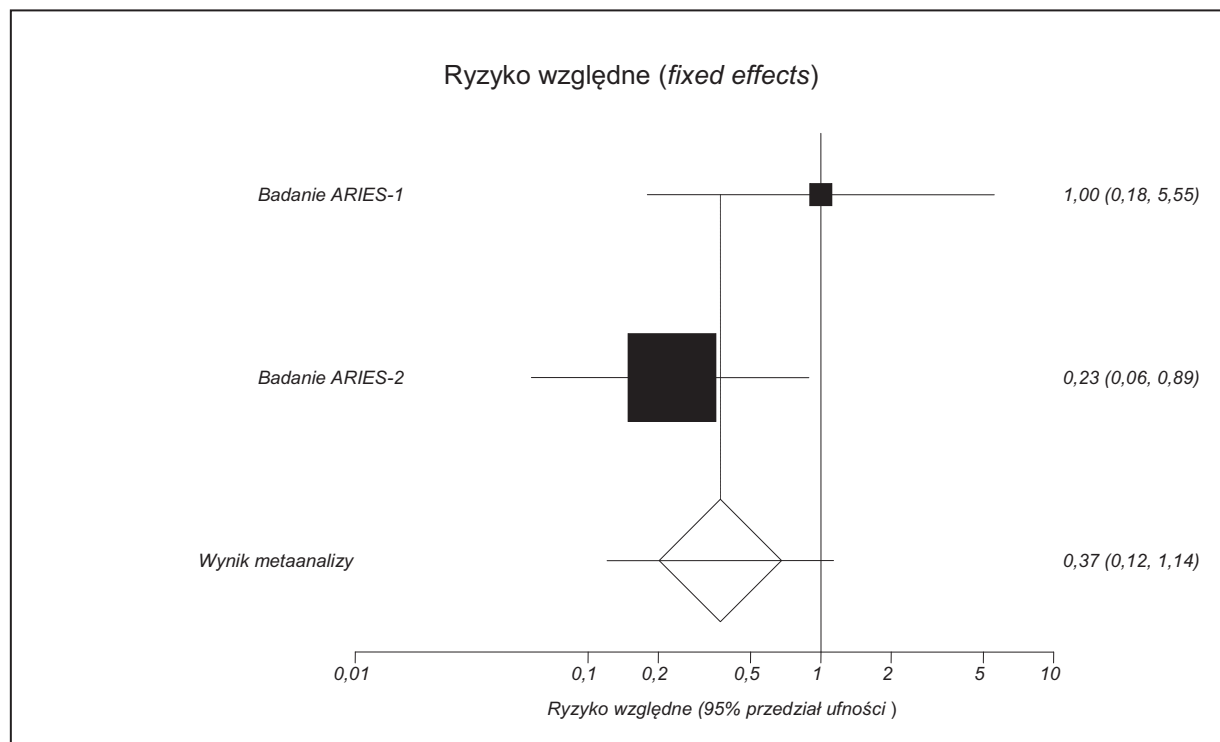


Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

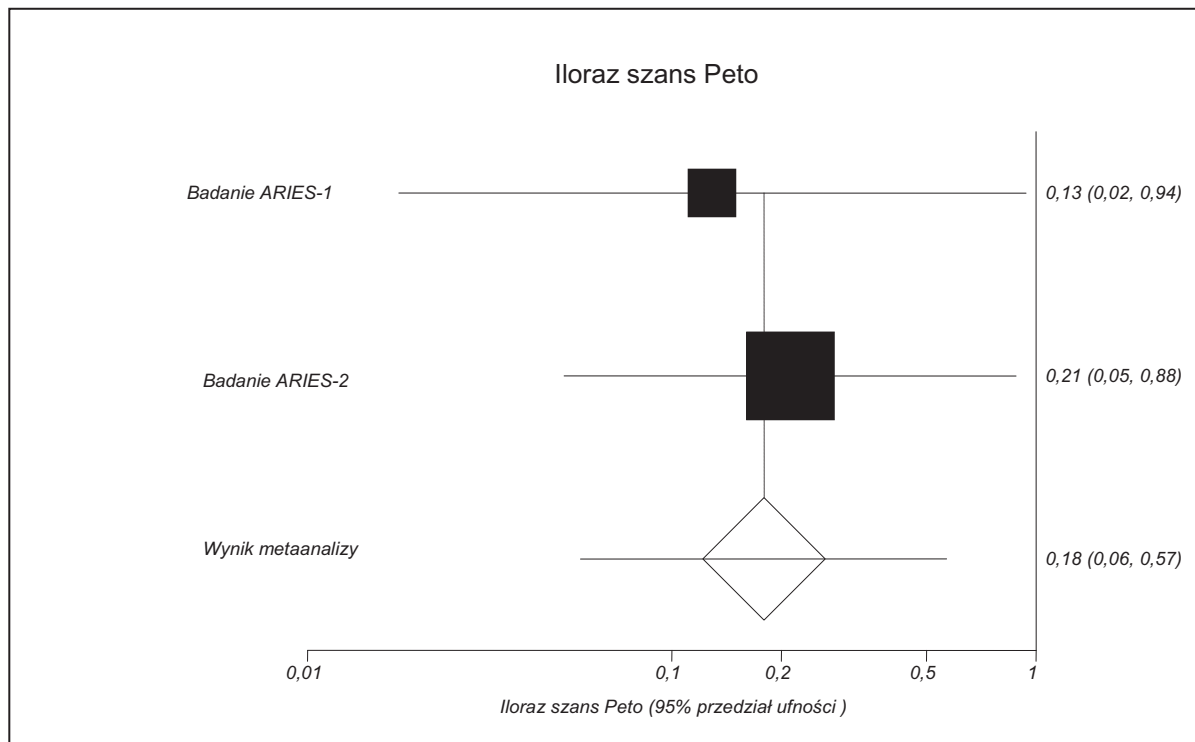
Wykres 2. Ryzyko względne wystąpienia zgonu w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].



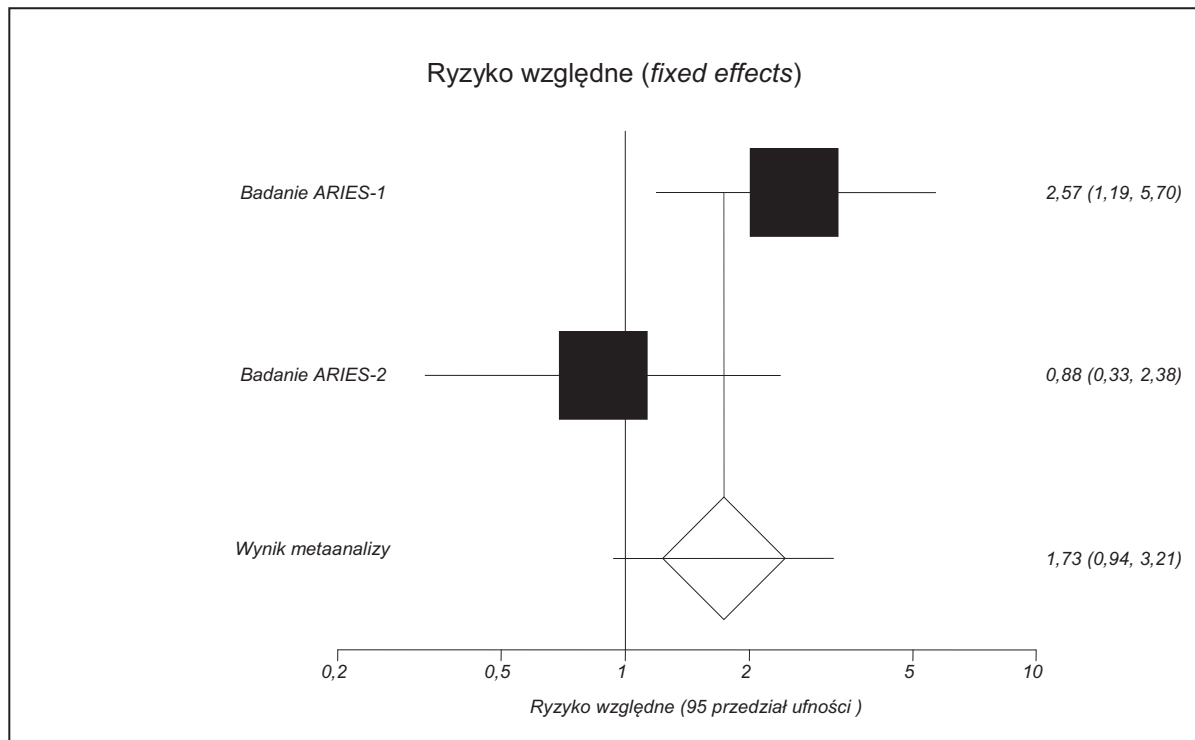
Wykres 3. Ryzyko względne hospitalizacja z powodu pogorszenia objawów choroby w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].



Wykres 4. Ryzyko względne wystąpienia wczesnego przerwania terapii w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].

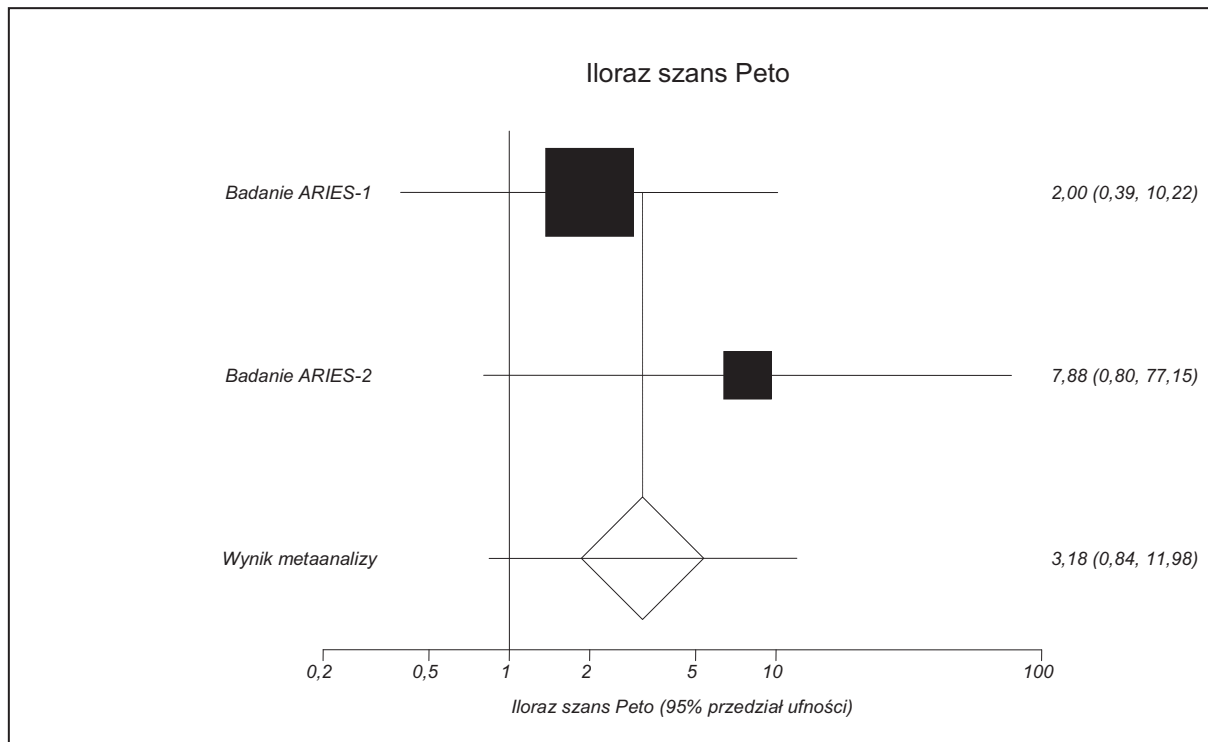


Wykres 5. Ryzyko względne wystąpienia obrzęków obwodowych w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].

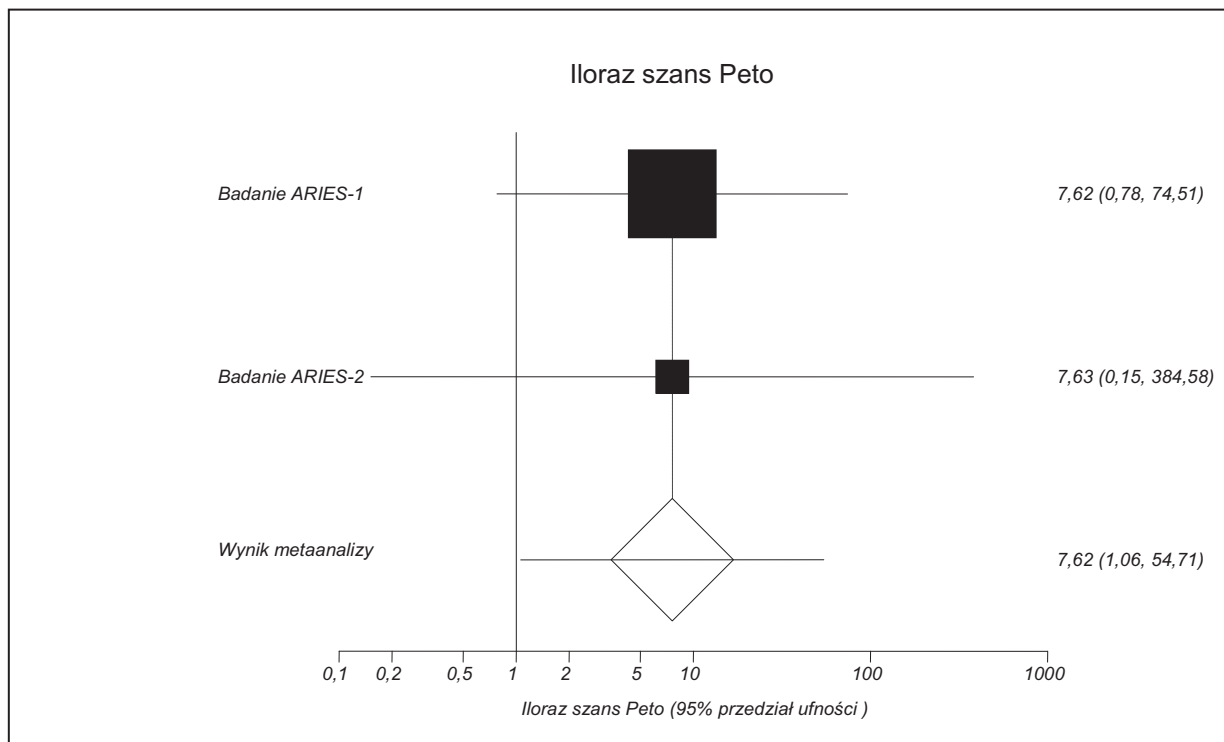


Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

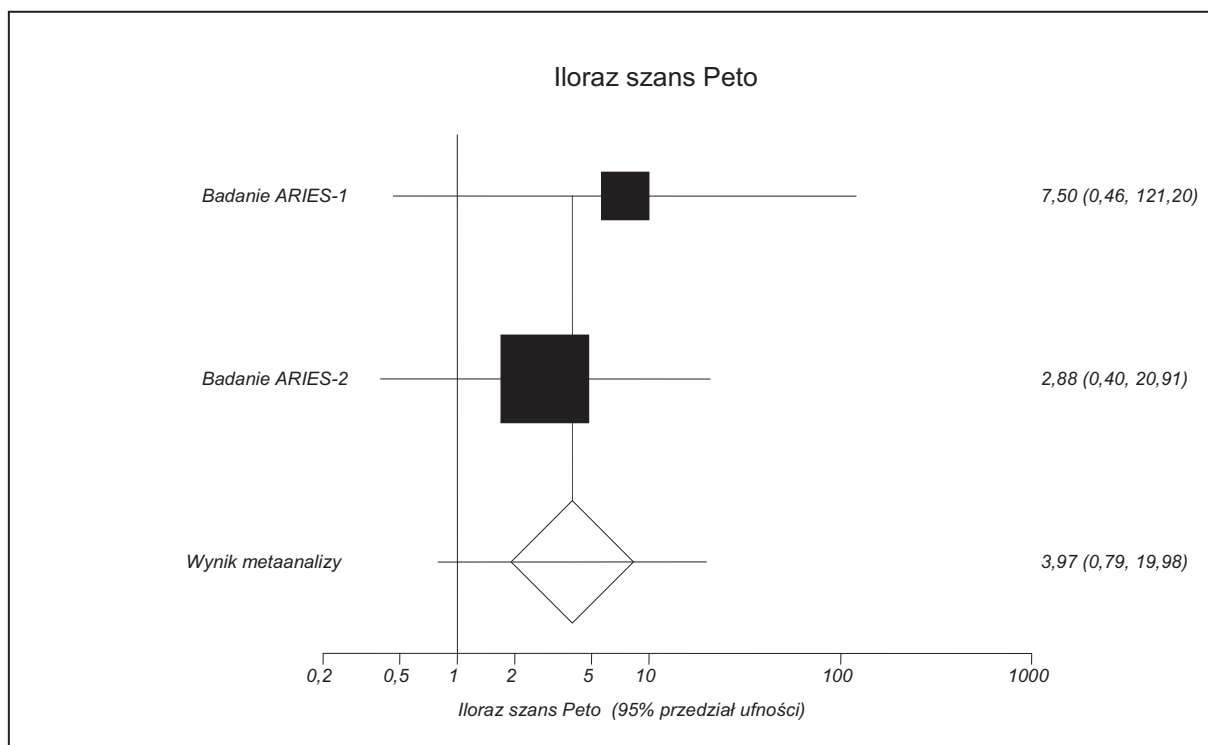
Wykres 6. Ryzyko względne wystąpienia niedrożności nosa w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].



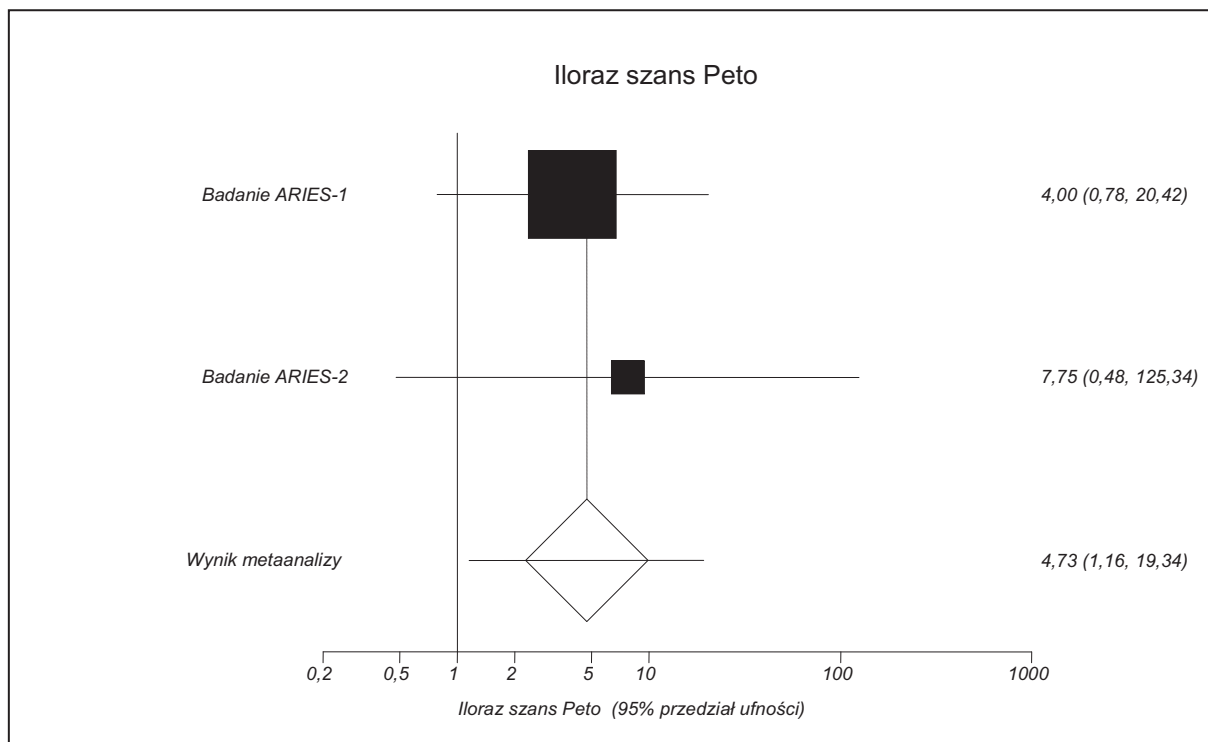
Wykres 7. Ryzyko względne wystąpienia zapalenia zatok w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].



Wykres 8. Ryzyko względne wystąpienia napadów gorąca w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].

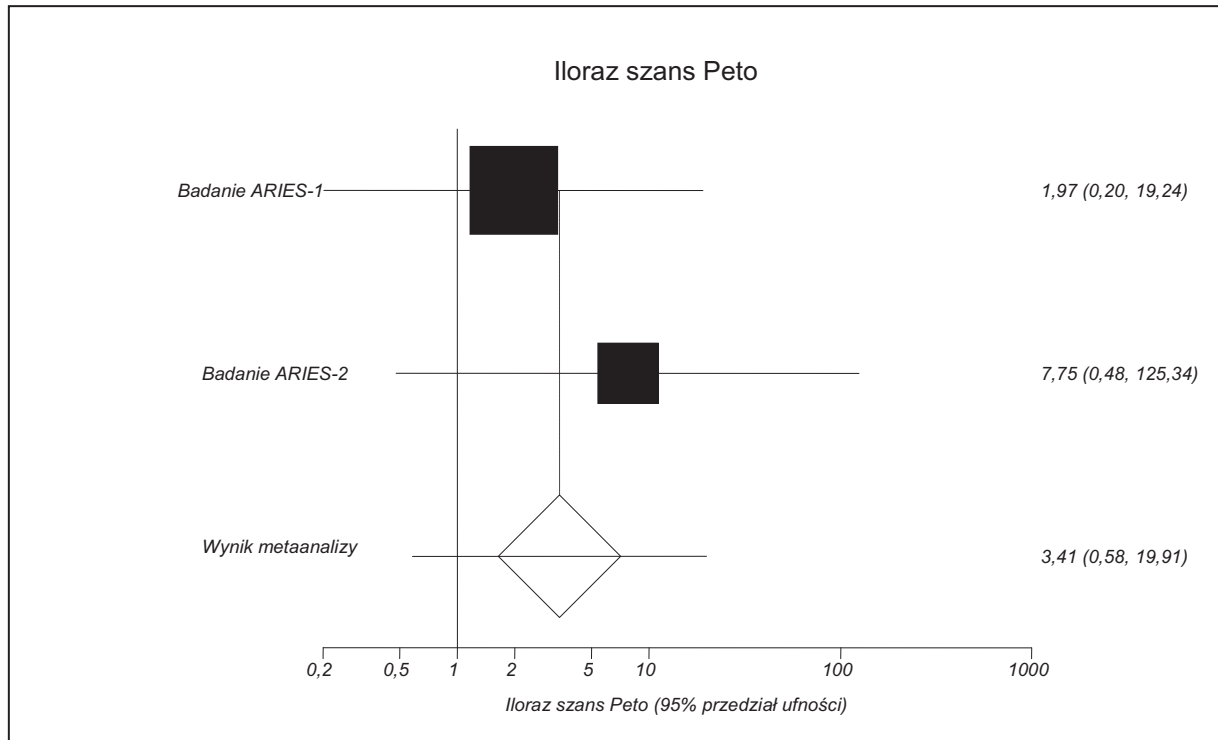


Wykres 9. Ryzyko względne wystąpienia zapalenia gardła w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].

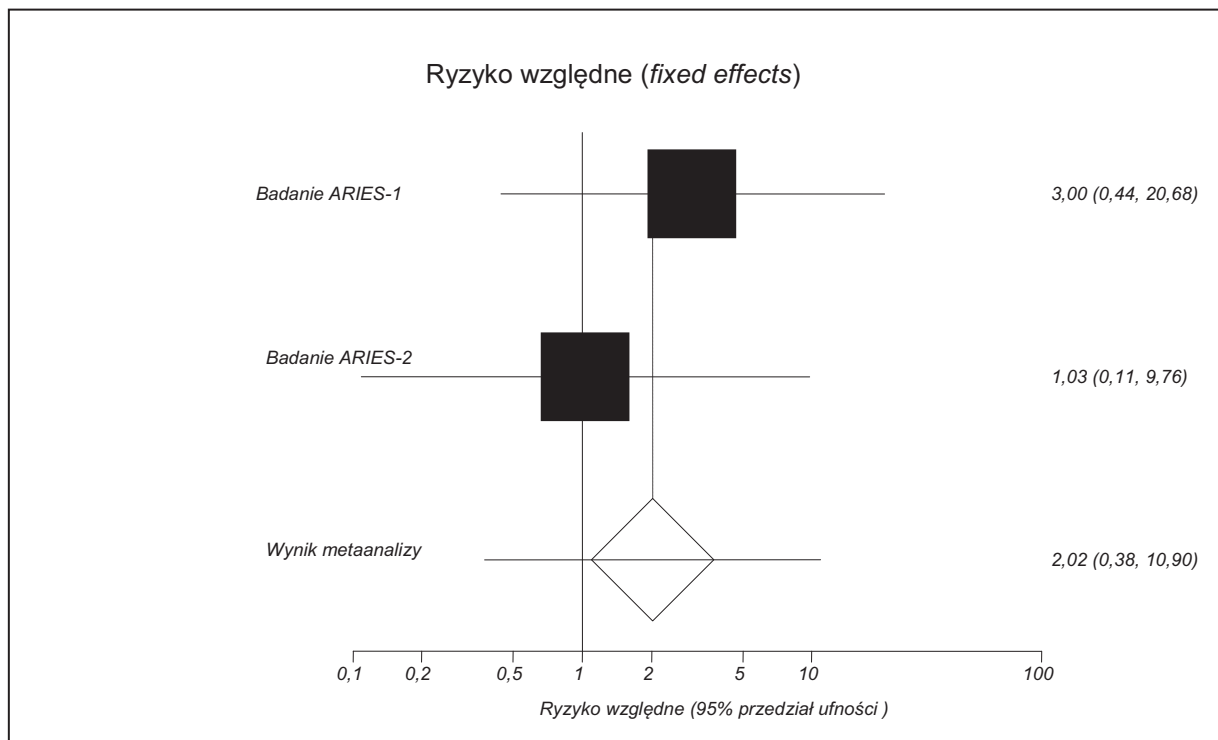


Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprestem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [redacted] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

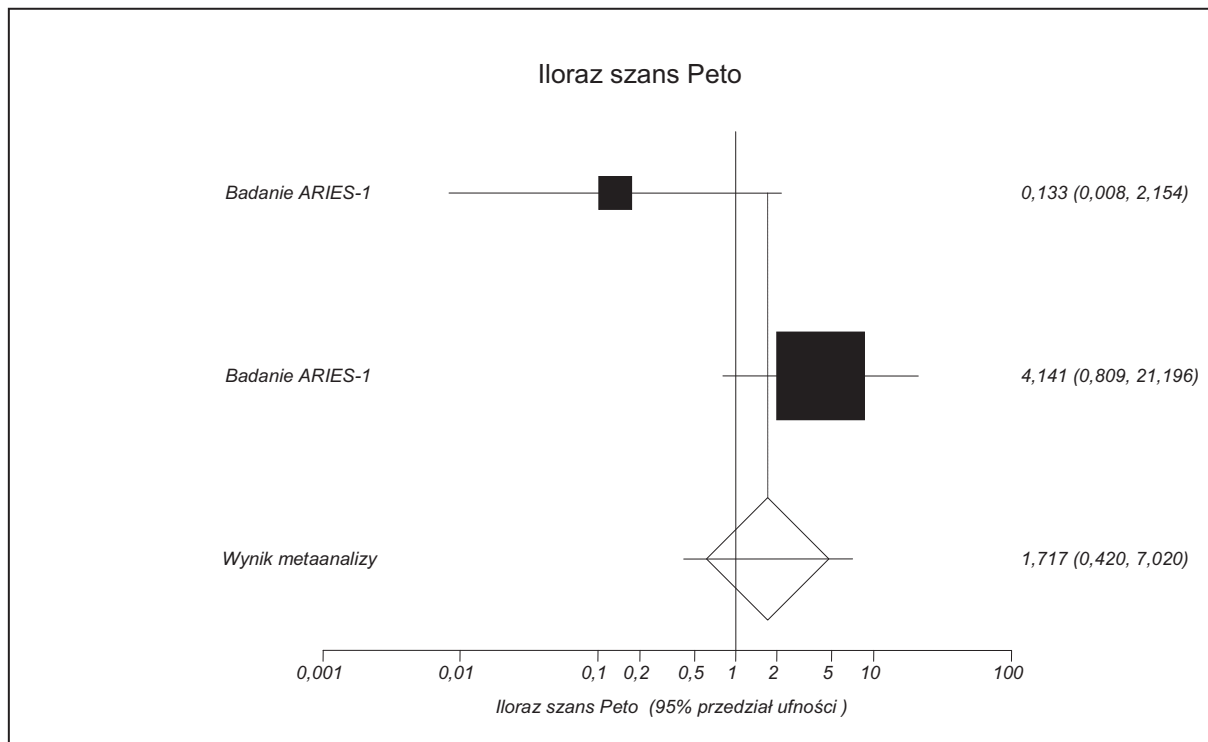
Wykres 10. Ryzyko względne wystąpienia bólu brzucha w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].



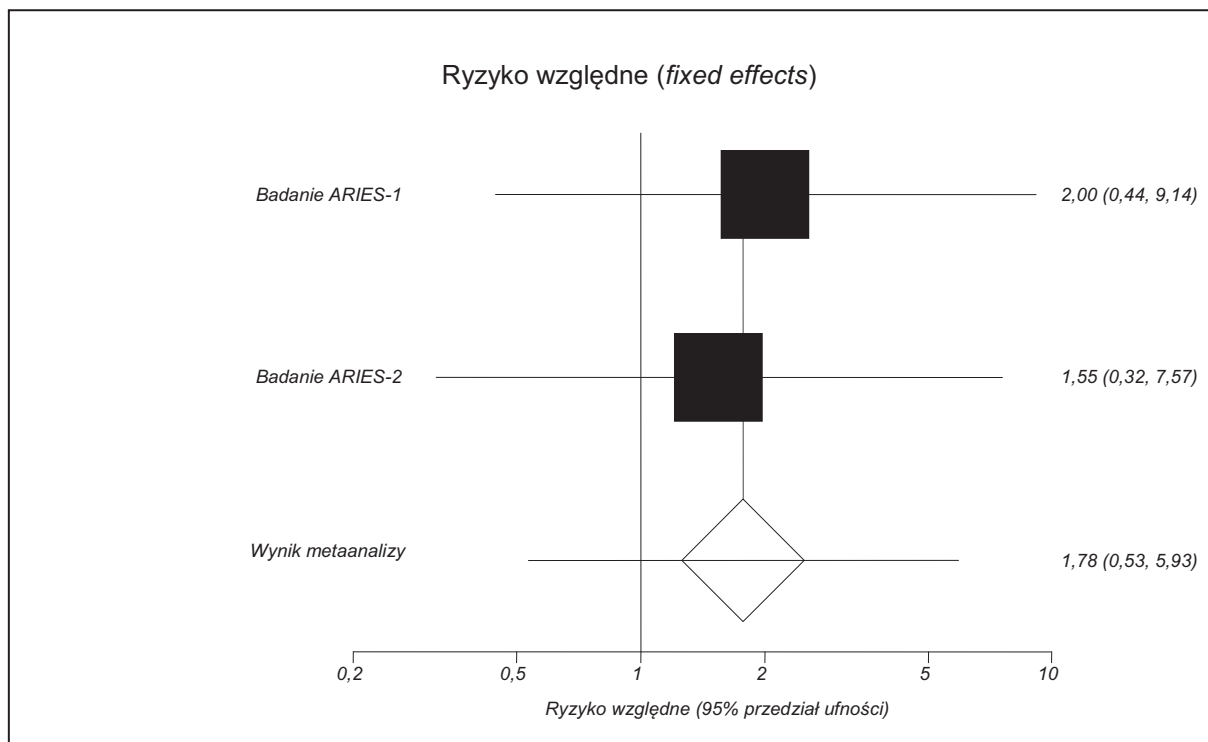
Wykres 11. Ryzyko względne wystąpienia zaparcia w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].



Wykres 12. Ryzyko względne wystąpienia kołatania serca w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].

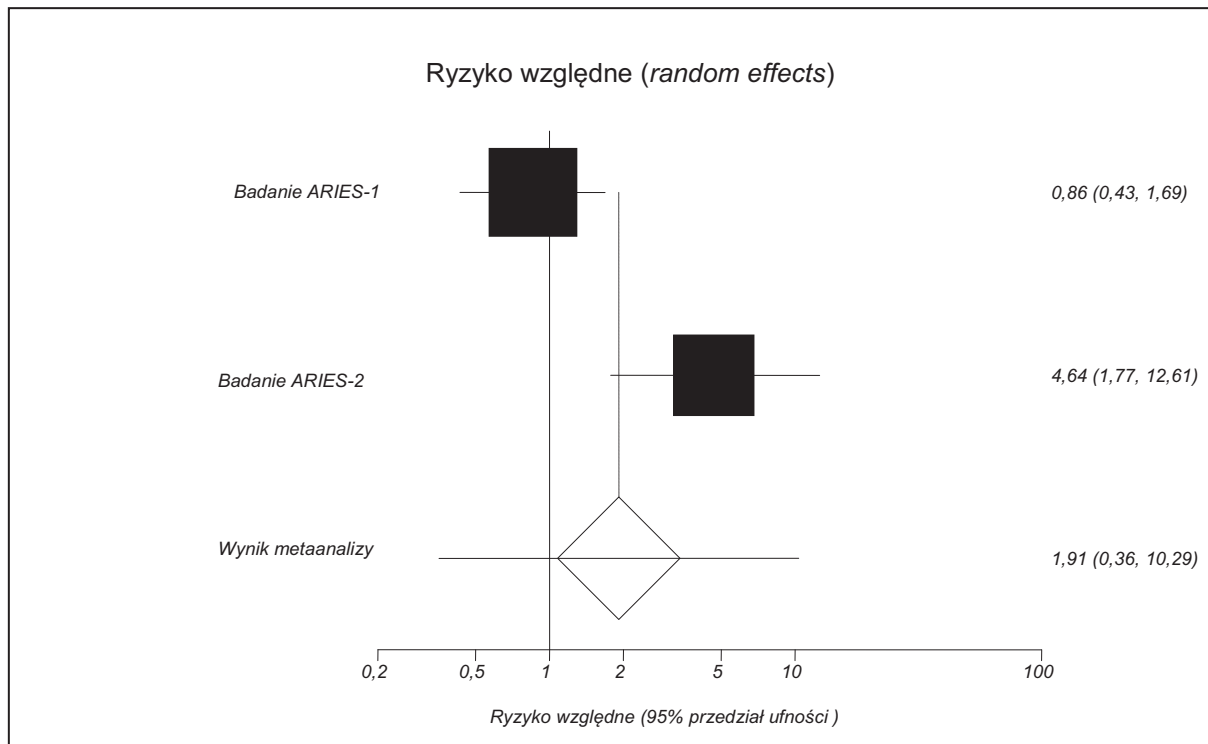


Wykres 13. Ryzyko względne wystąpienia duszności w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].



Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [redacted] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

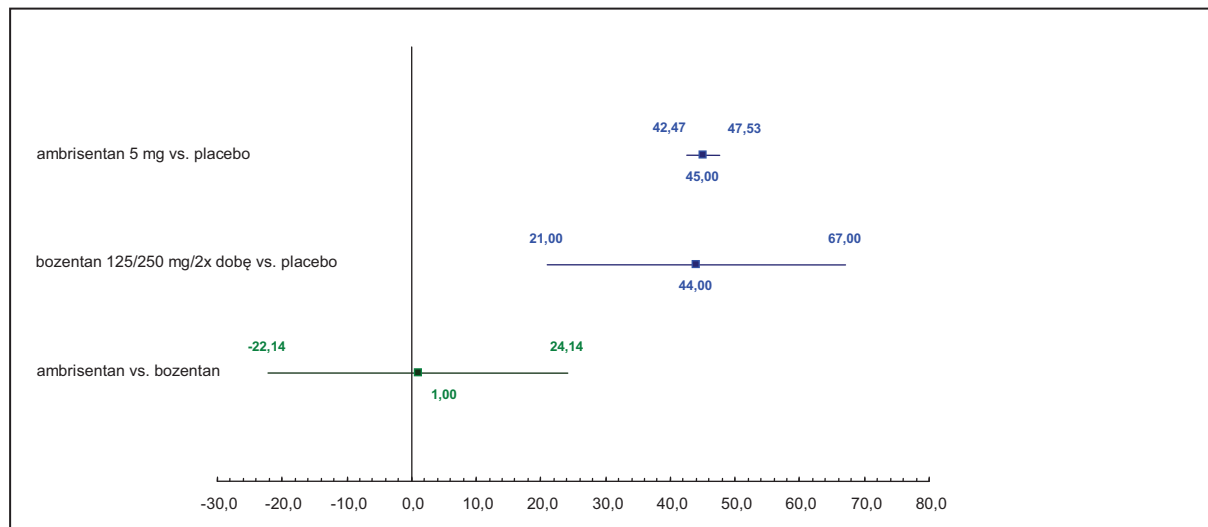
Wykres 14. Ryzyko względne wystąpienia bólu głowy w czasie 12 tygodni leczenia; meta-analiza wyników badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę [3]-[7].



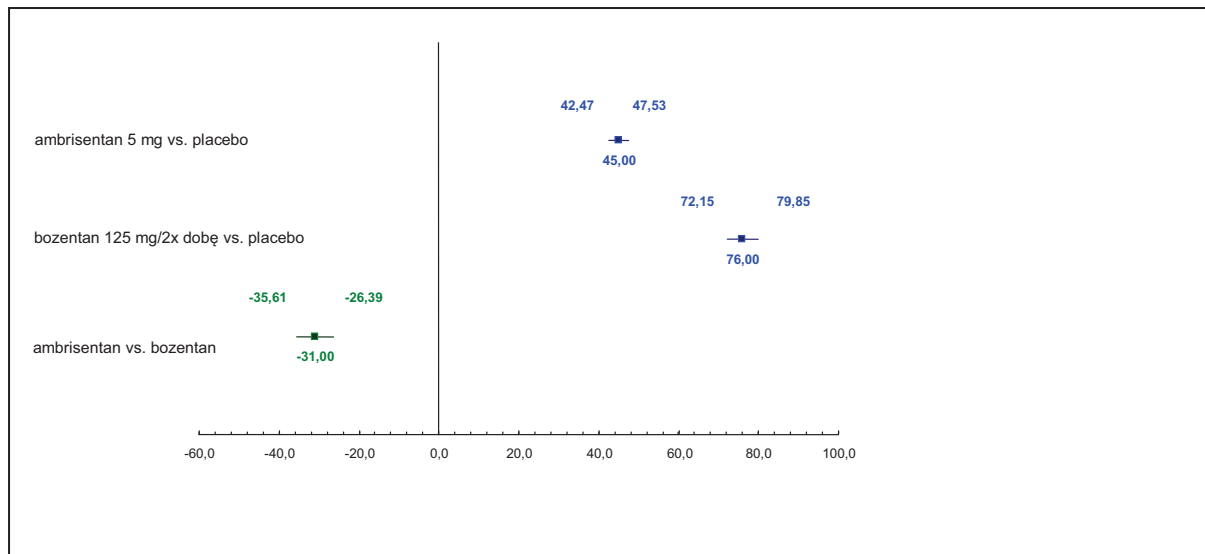
20.10.2. Wykresy dla porównań pośrednich

Ambrisentan vs bozentan (poprzez wspólny komparator placebo)

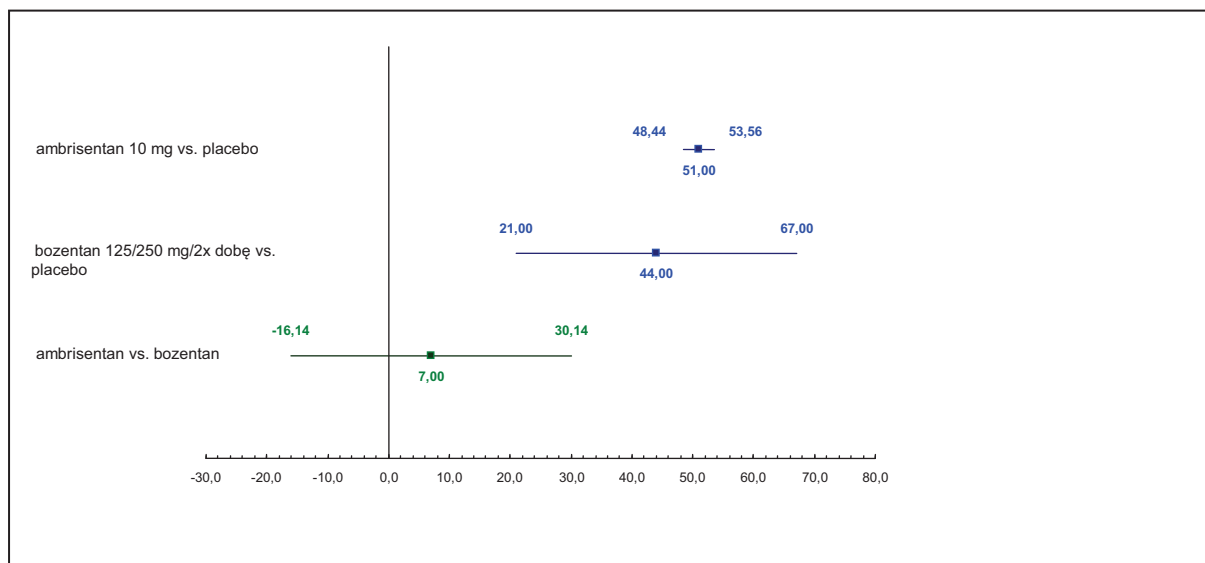
Wykres 15. Wydłużenie dystansu pokonywanego w teście 6-MWD; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].



Wykres 16. Wydłużenie dystansu pokonywanego w teście 6-MWD; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].

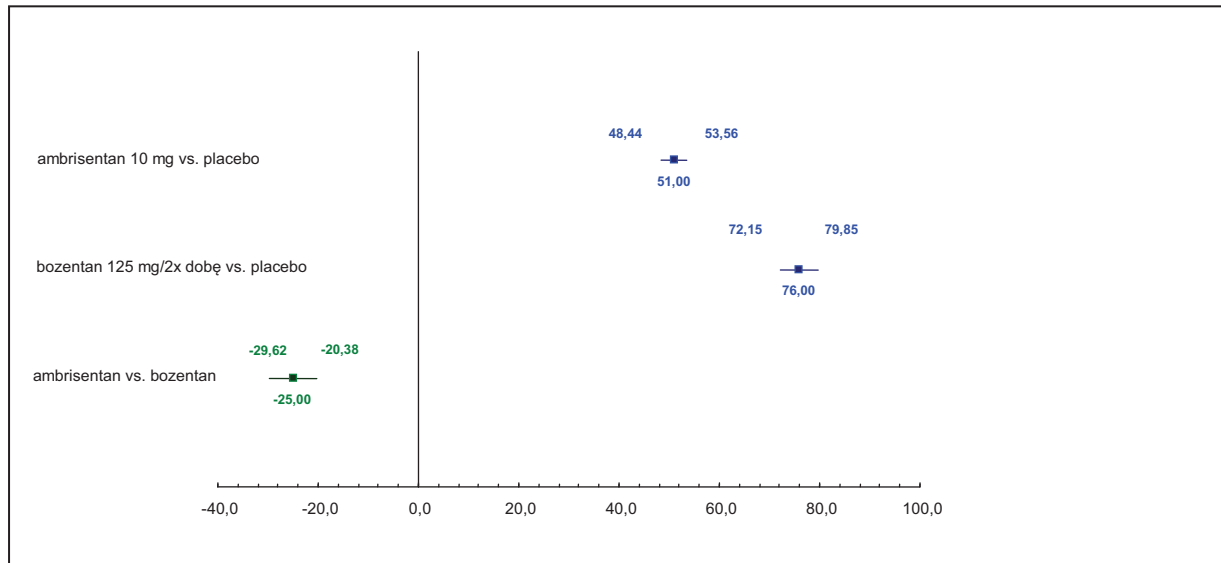


Wykres 17. Wydłużenie dystansu pokonywanego w teście 6-MWD; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].

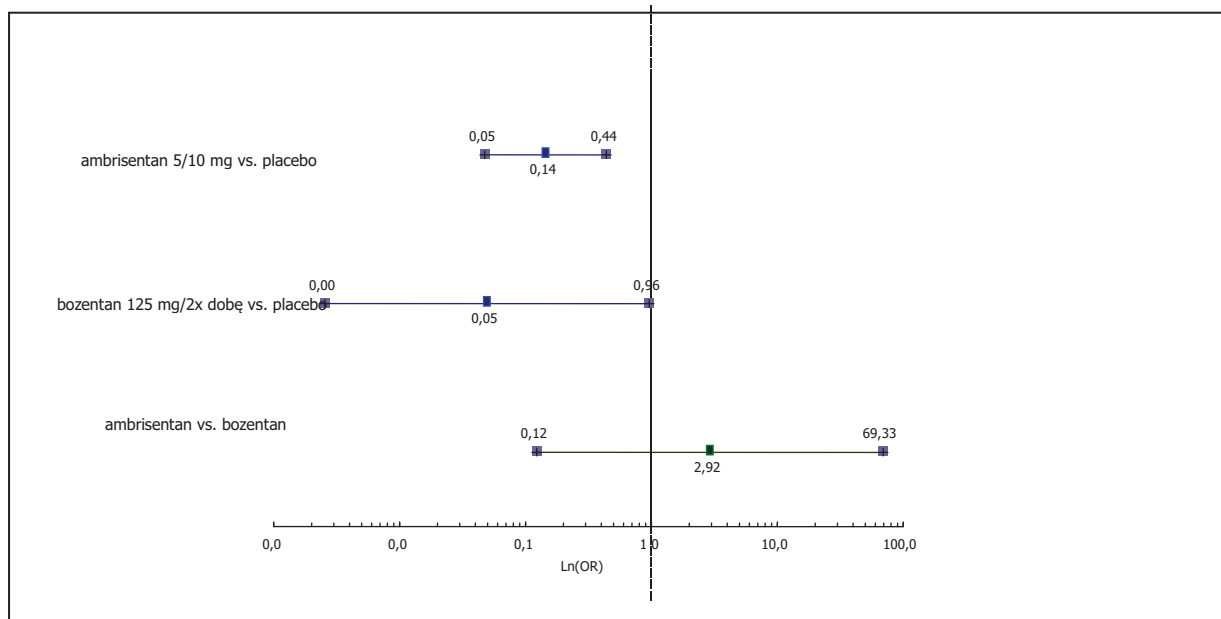


Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [redacted] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

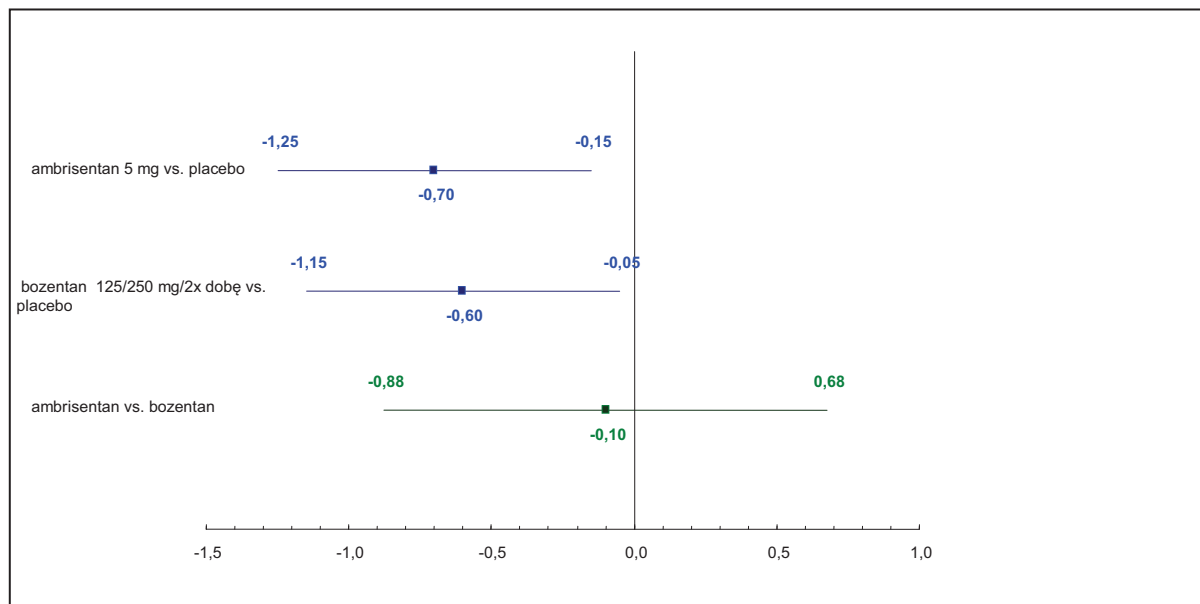
Wykres 18. Wydłużenie dystansu pokonywanego w teście 6-MWD; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].



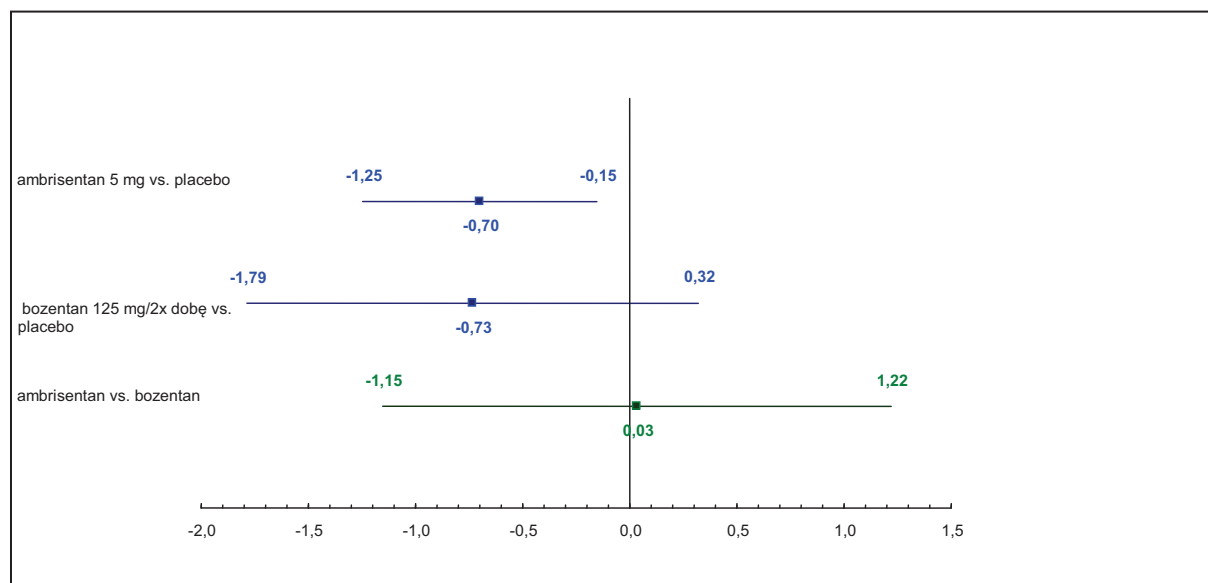
Wykres 19. Ryzyko pogorszenia klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5/10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].



Wykres 20. Redukcja nasilenia duszności w skali Borga; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].

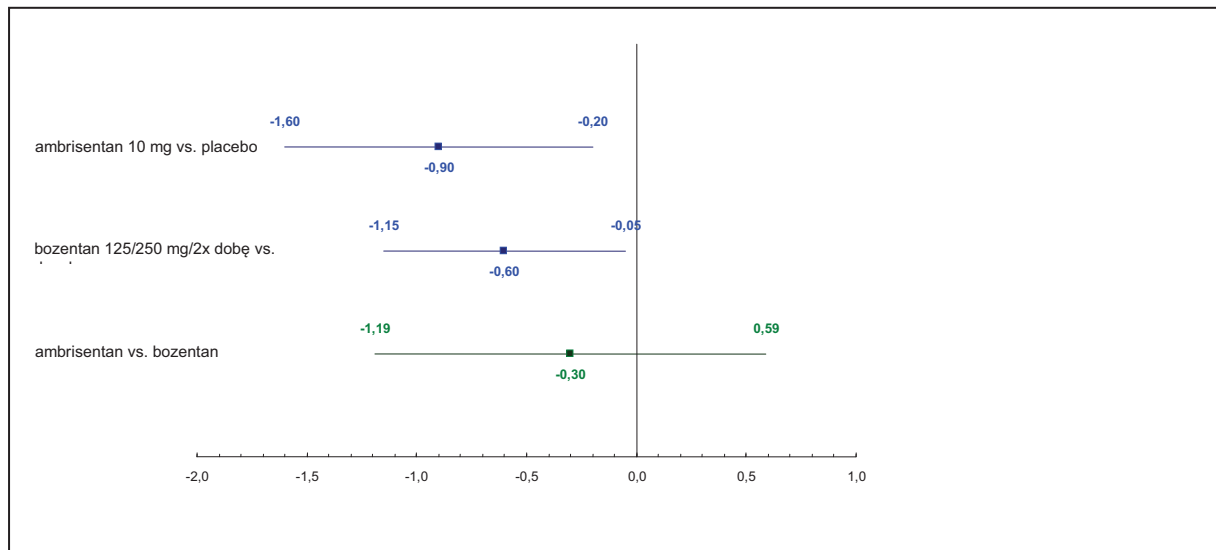


Wykres 21. Redukcja nasilenia duszności w skali Borga; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].

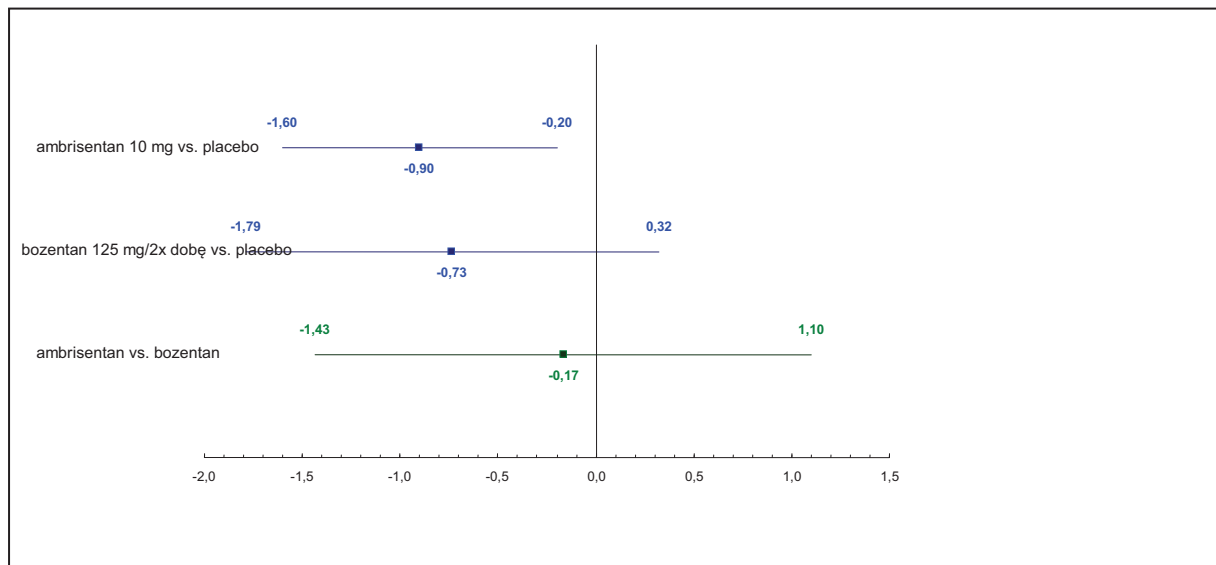


Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (sydenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDAKTOWANE] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

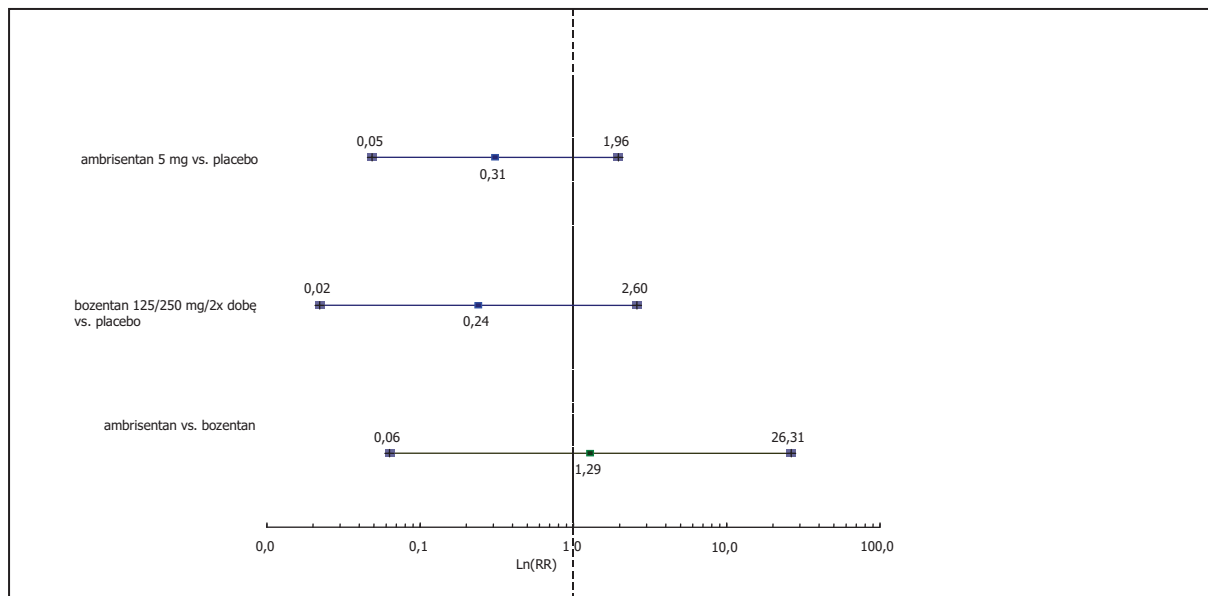
Wykres 22. Redukcja nasilenia duszności w skali Borga; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].



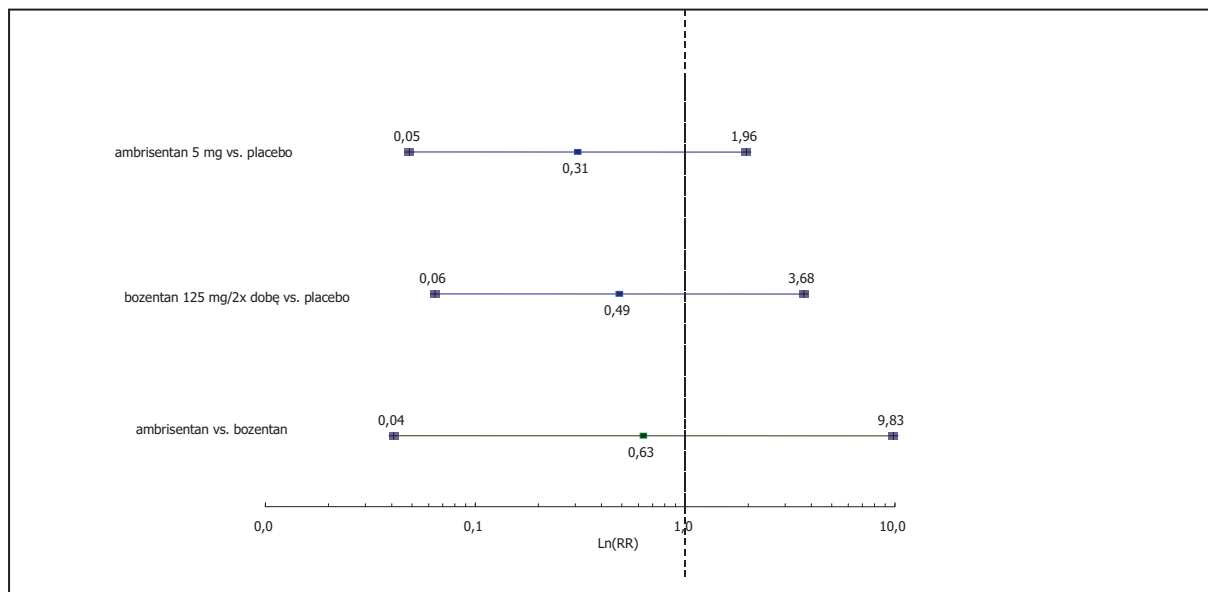
Wykres 23. Redukcja nasilenia duszności w skali Borga; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].



Wykres 24. Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].

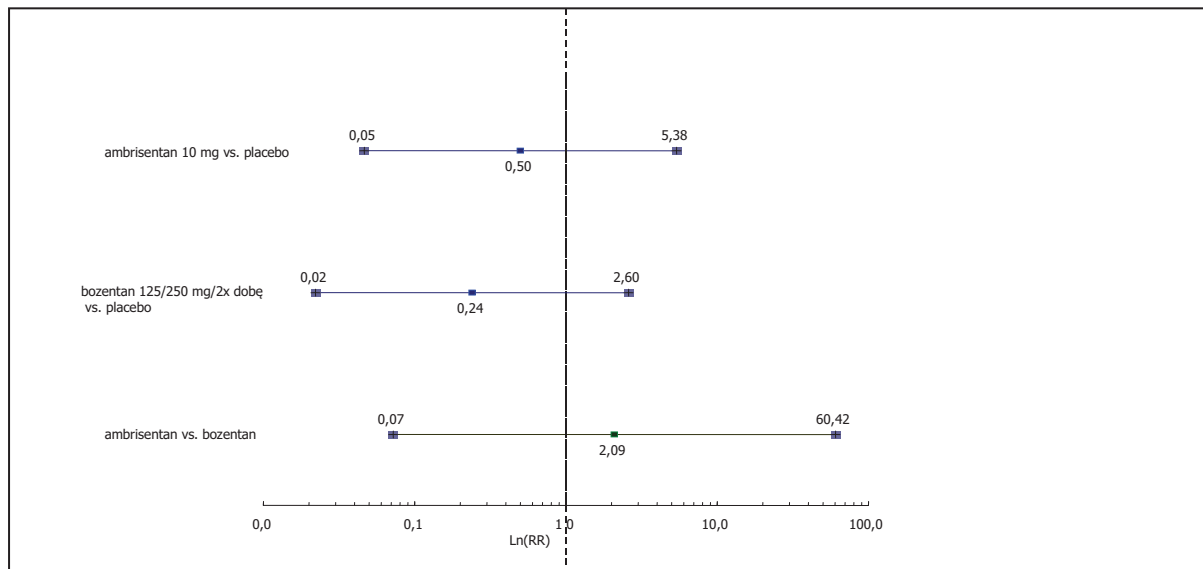


Wykres 25. Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].

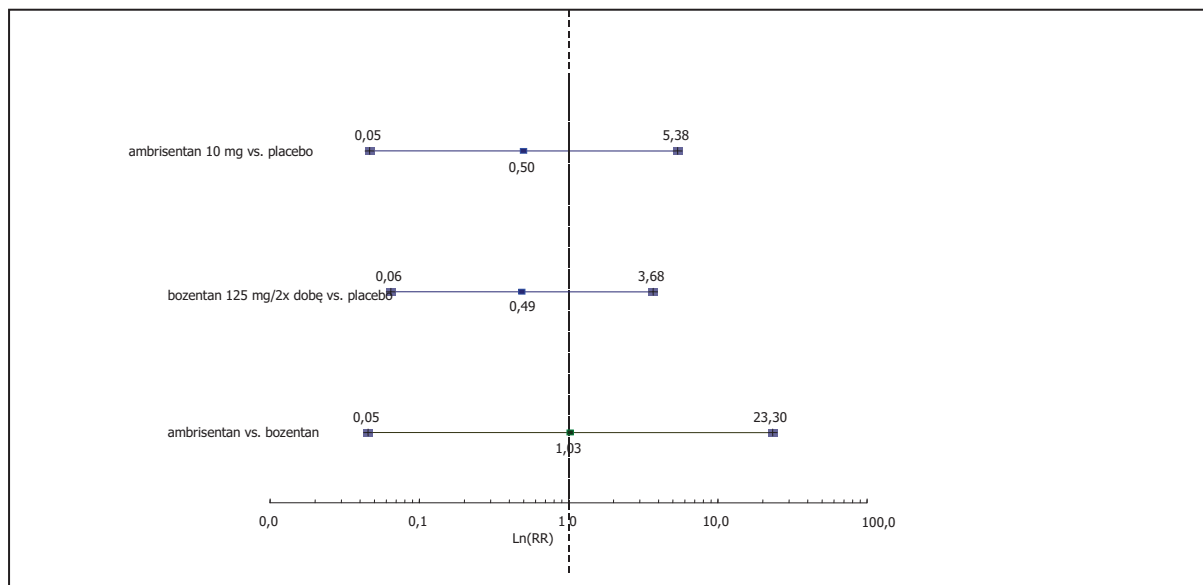


Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [redacted] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

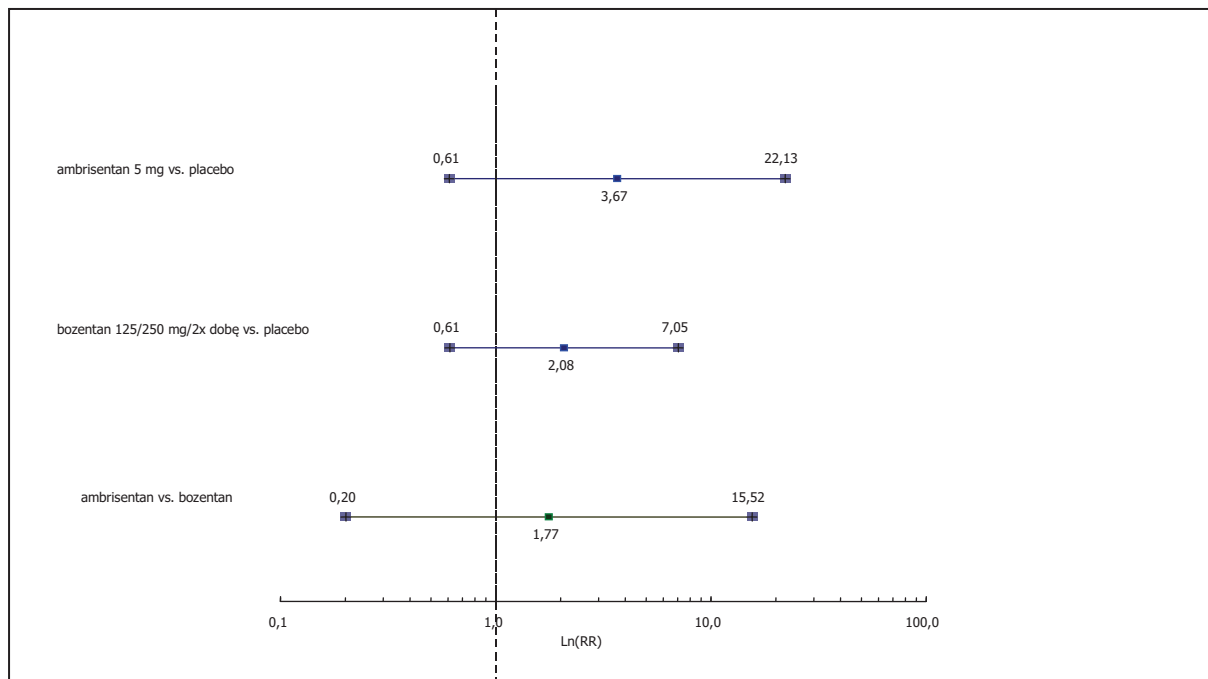
Wykres 26. Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].



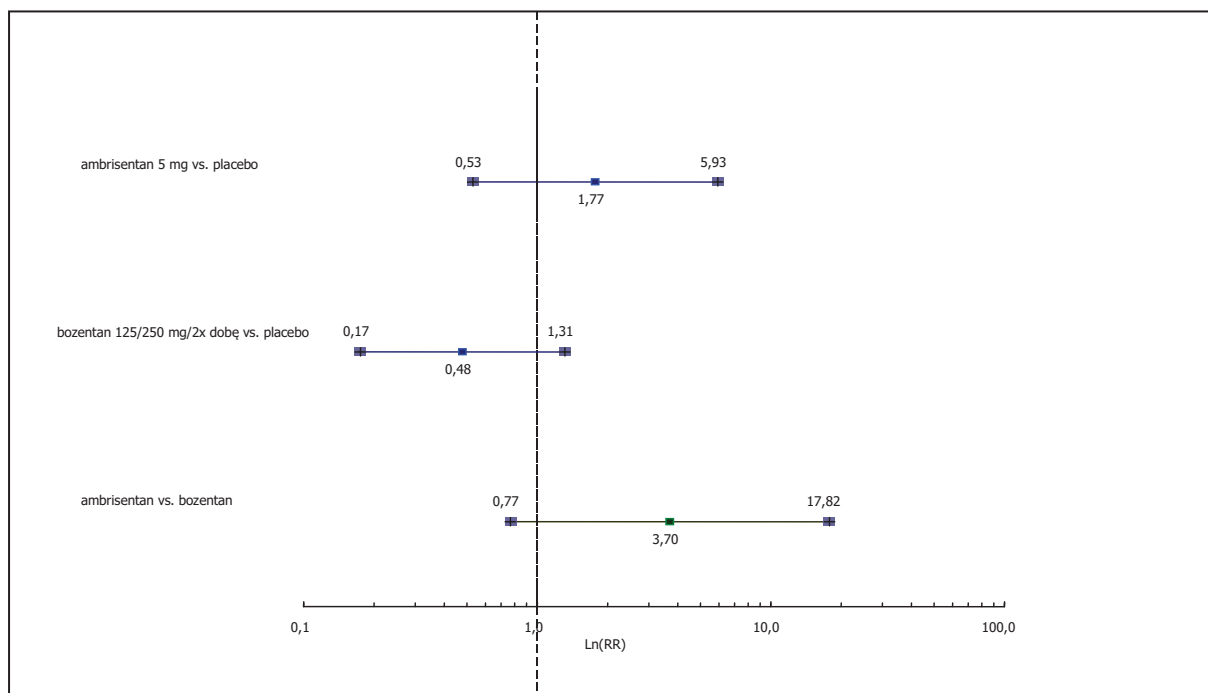
Wykres 27. Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].



Wykres 28. Ryzyko względne wystąpienia uderzeń gorąca; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].

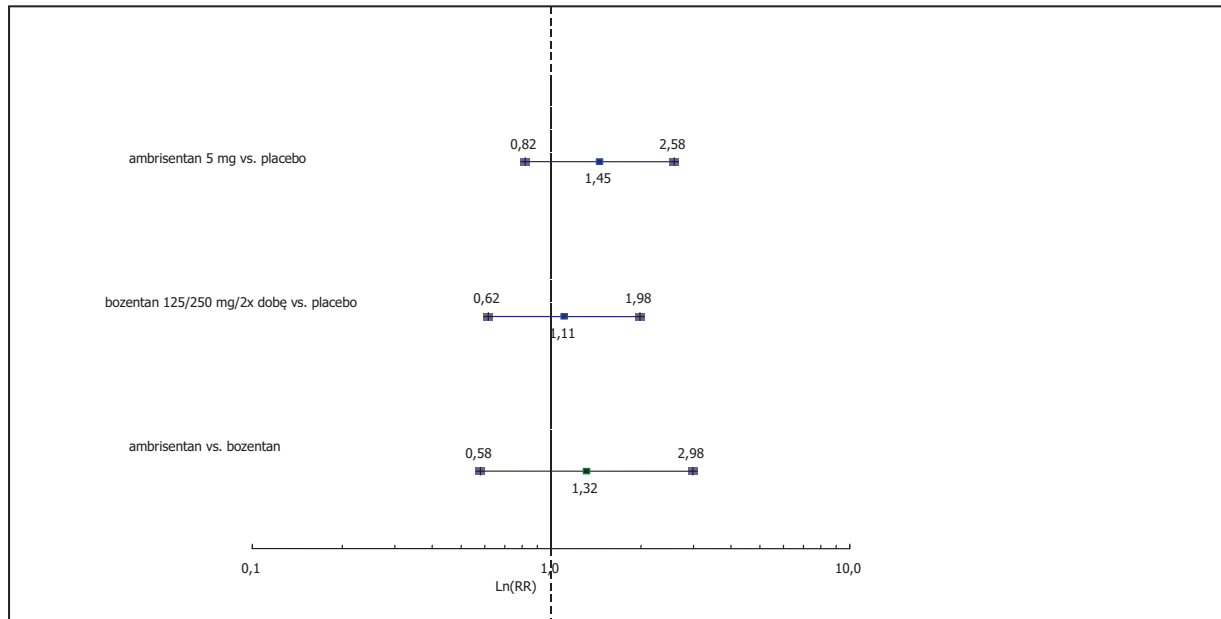


Wykres 29. Ryzyko względne wystąpienia duszności; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].

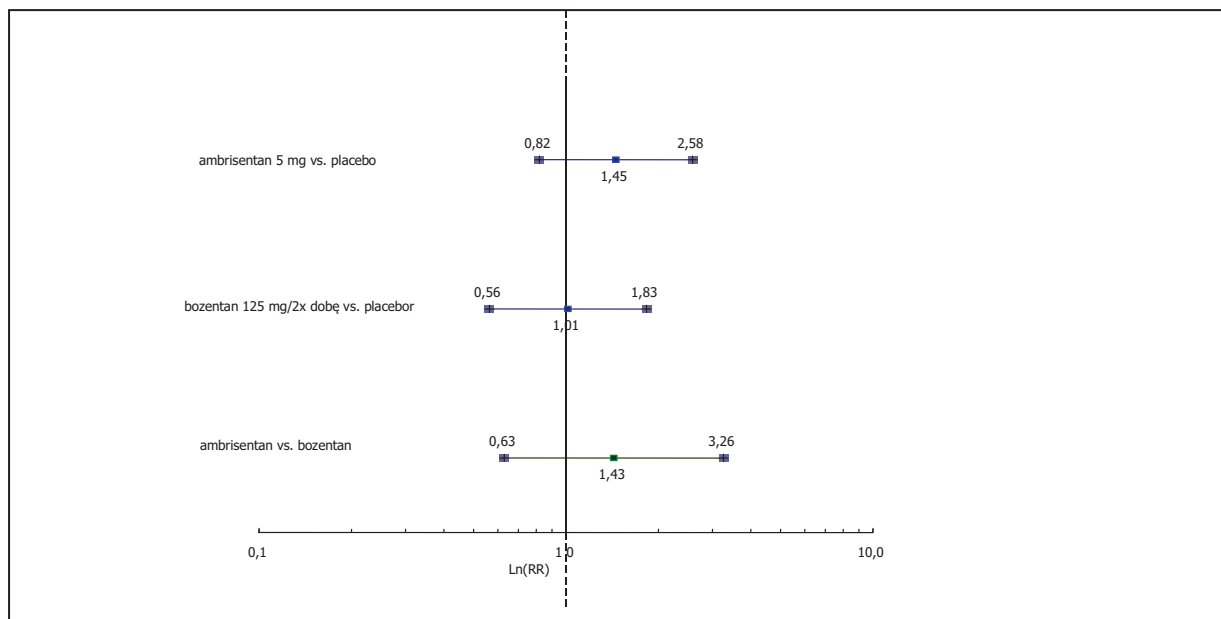


Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprestem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

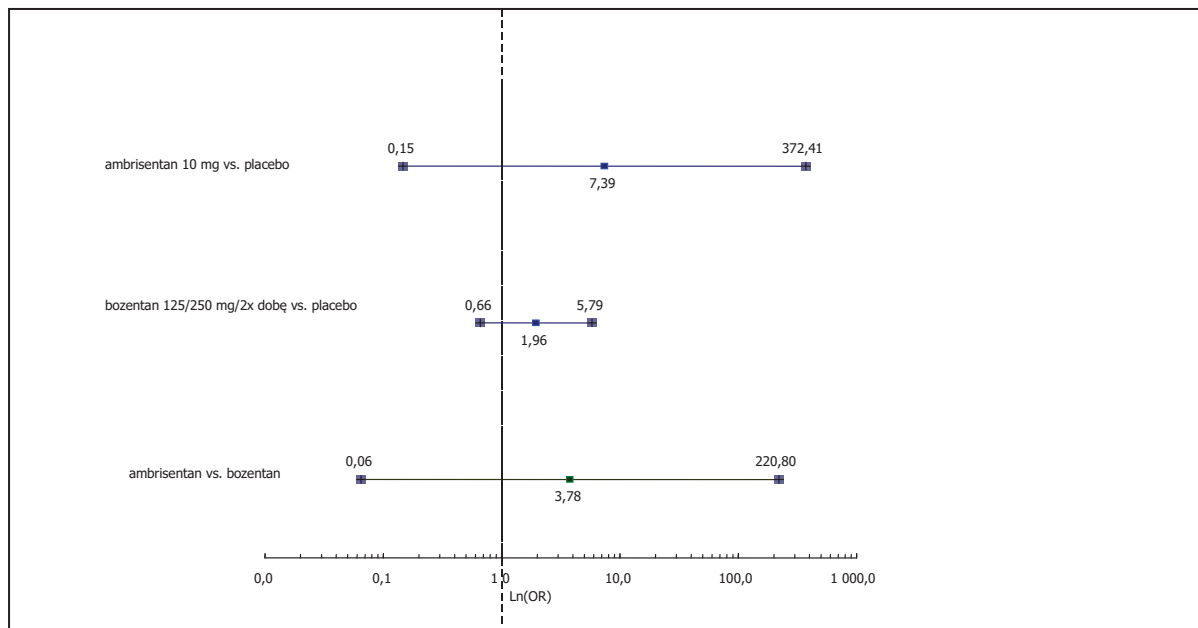
Wykres 30. Ryzyko względne wystąpienia bólów głowy; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].



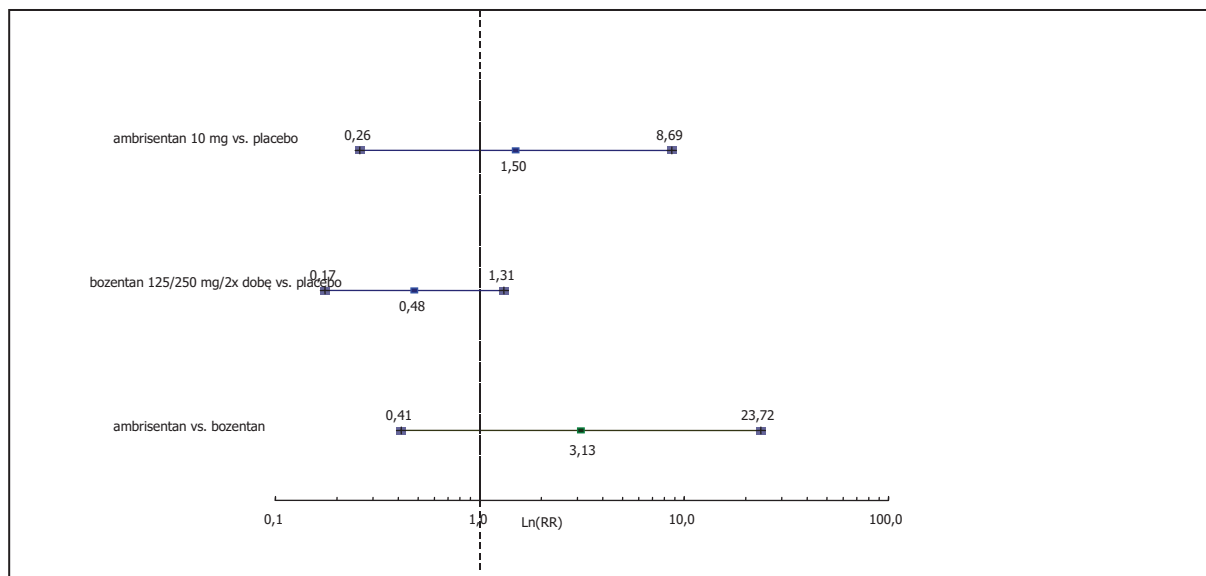
Wykres 31. Ryzyko względne wystąpienia bólów głowy; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].



Wykres 32. Ryzyko względne wystąpienia napadów gorąca; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].

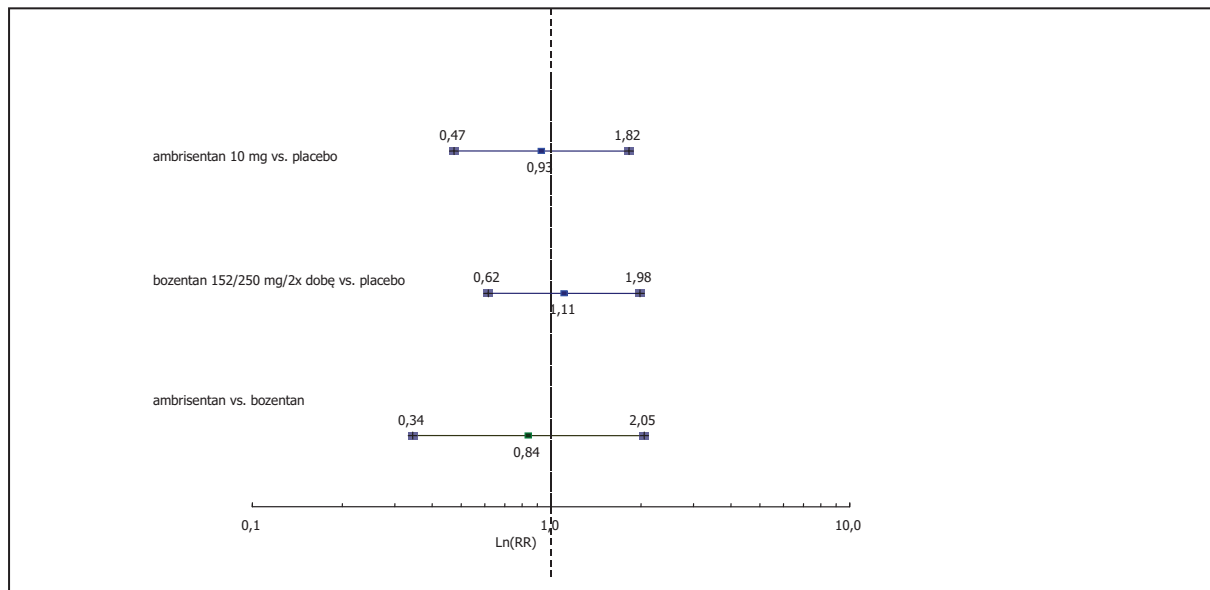


Wykres 33. Ryzyko względne wystąpienia duszności; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].

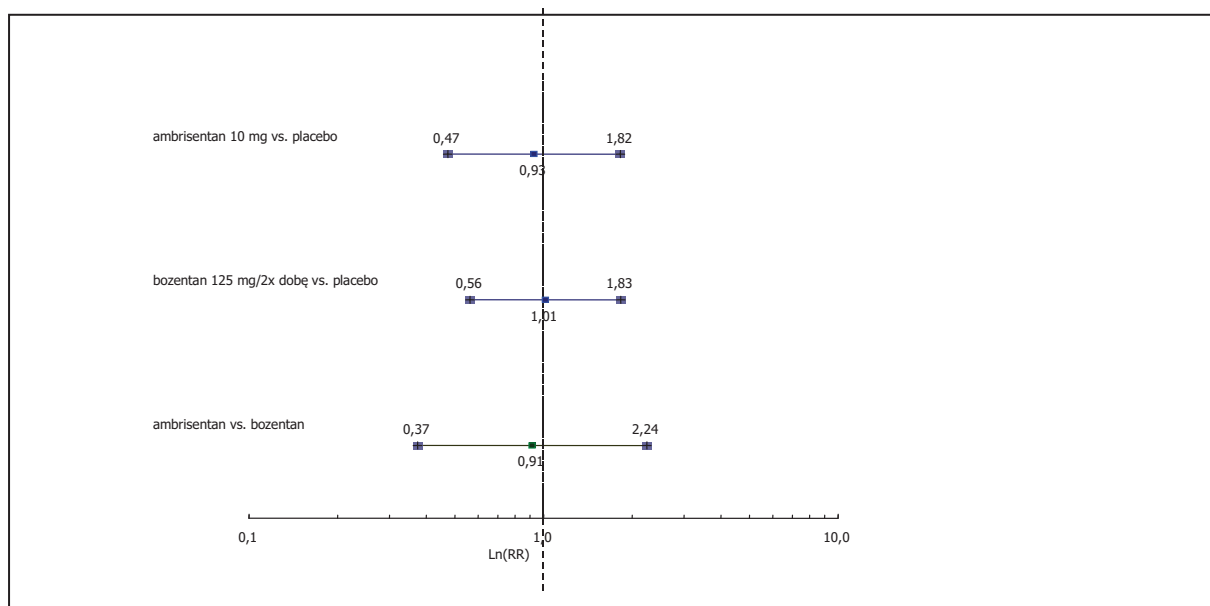


Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu ████████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Wykres 34. Ryzyko względne wystąpienia bólów głowy; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8].

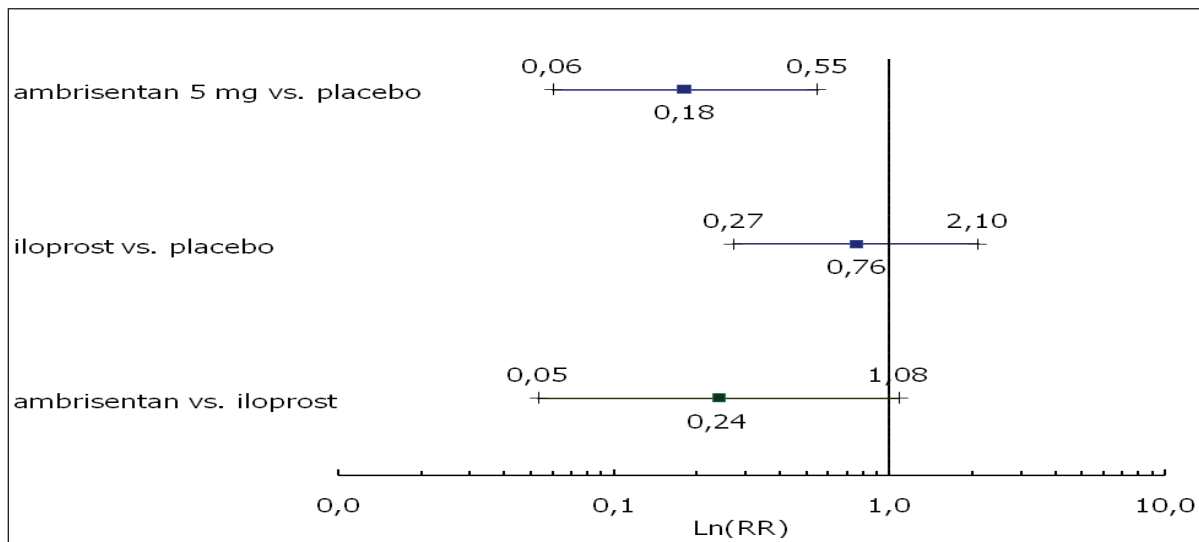


Wykres 35. Ryzyko względne wystąpienia bólów głowy; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10].

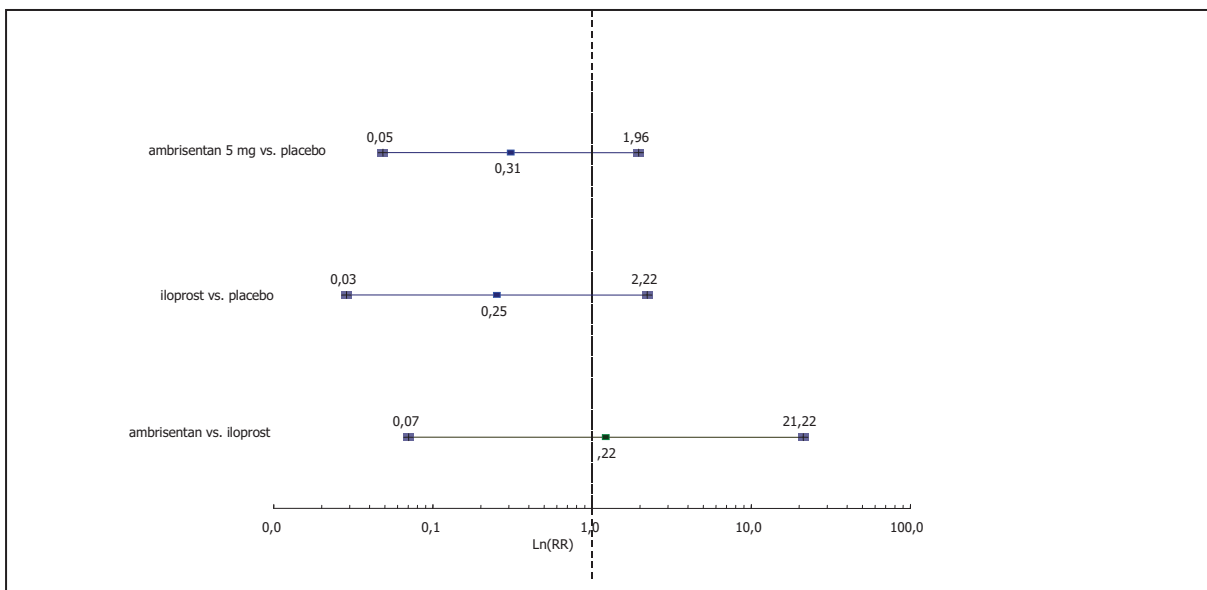


Ambrisentan vs. Iloprost (poprzez wspólny komparator placebo)

Wykres 36. Pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5/10 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem [16]-[17].

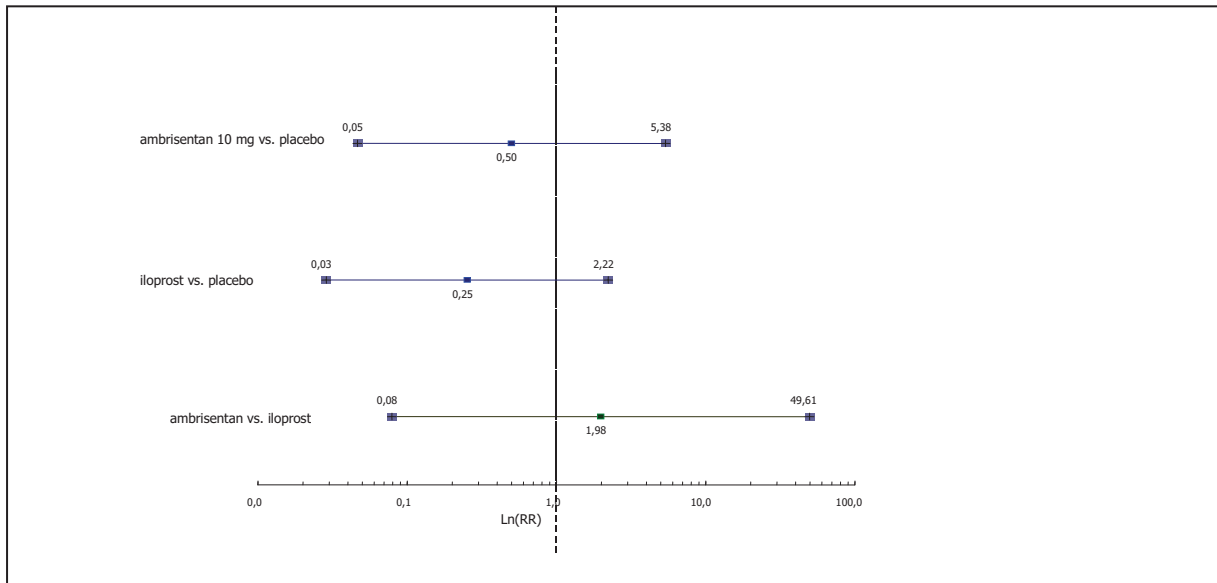


Wykres 37. Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem [16]-[17].

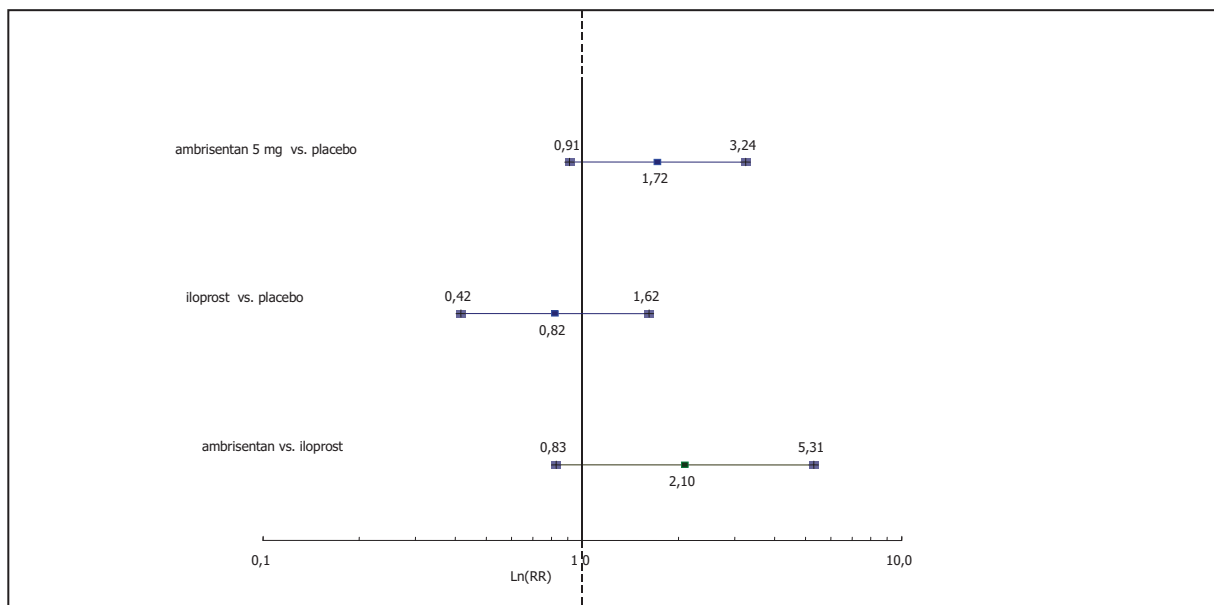


Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprestem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

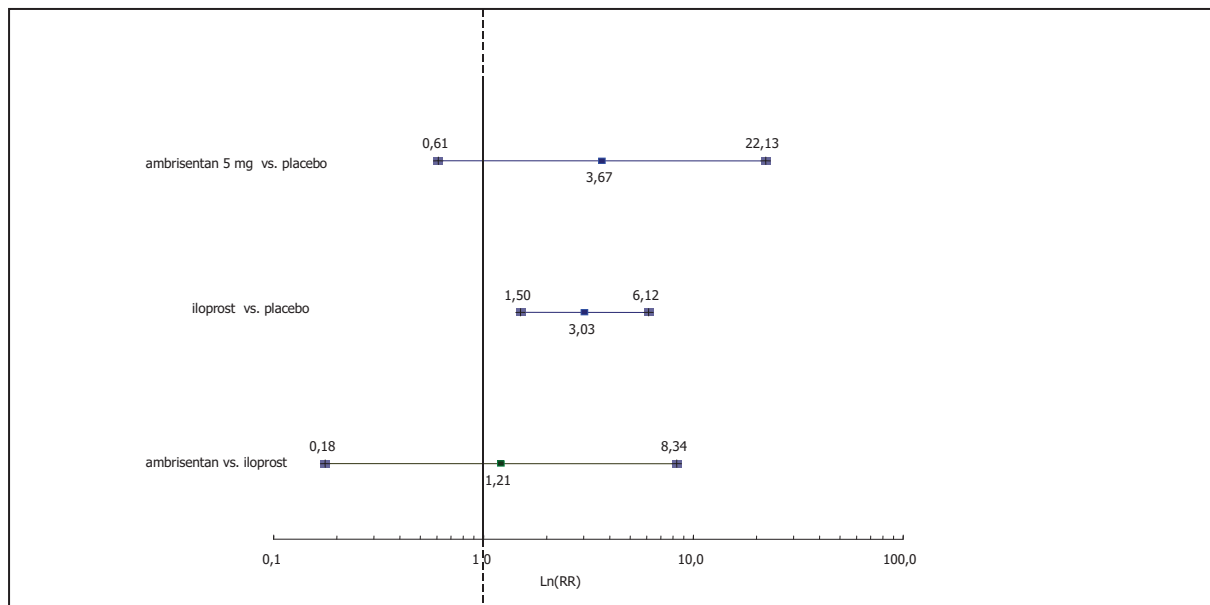
Wykres 38. Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z iloprestem [16]-[17].



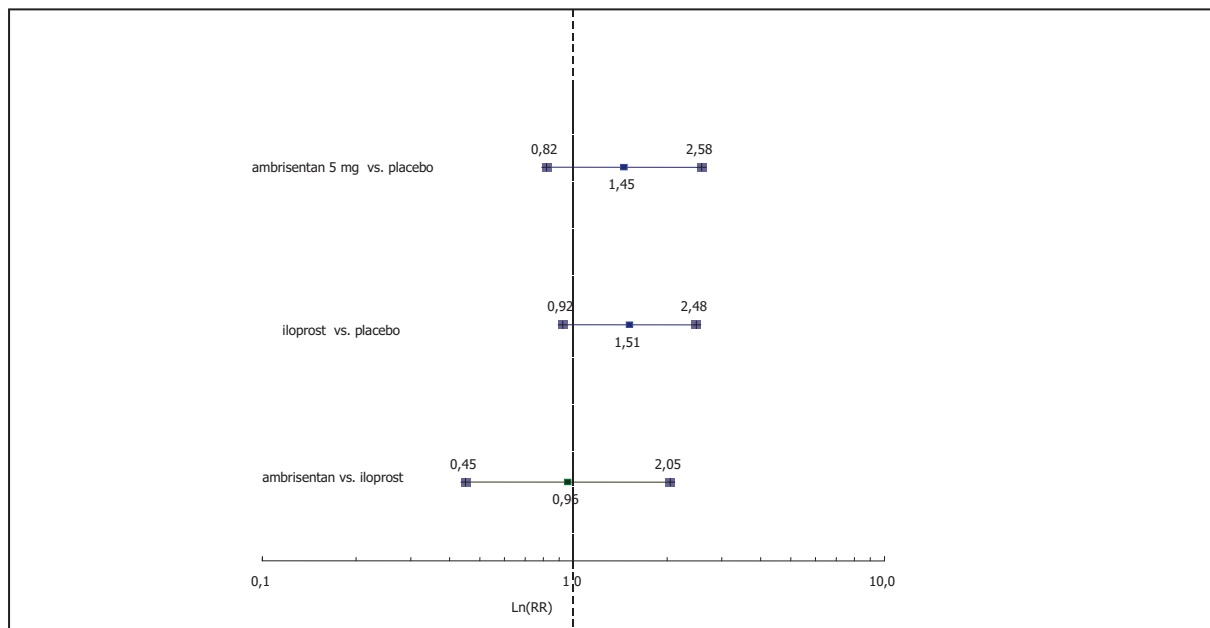
Wykres 39. Ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z iloprestem [16]-[17].



Wykres 40. Ryzyko wystąpienia napadów gorąca; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem [16]-[17].

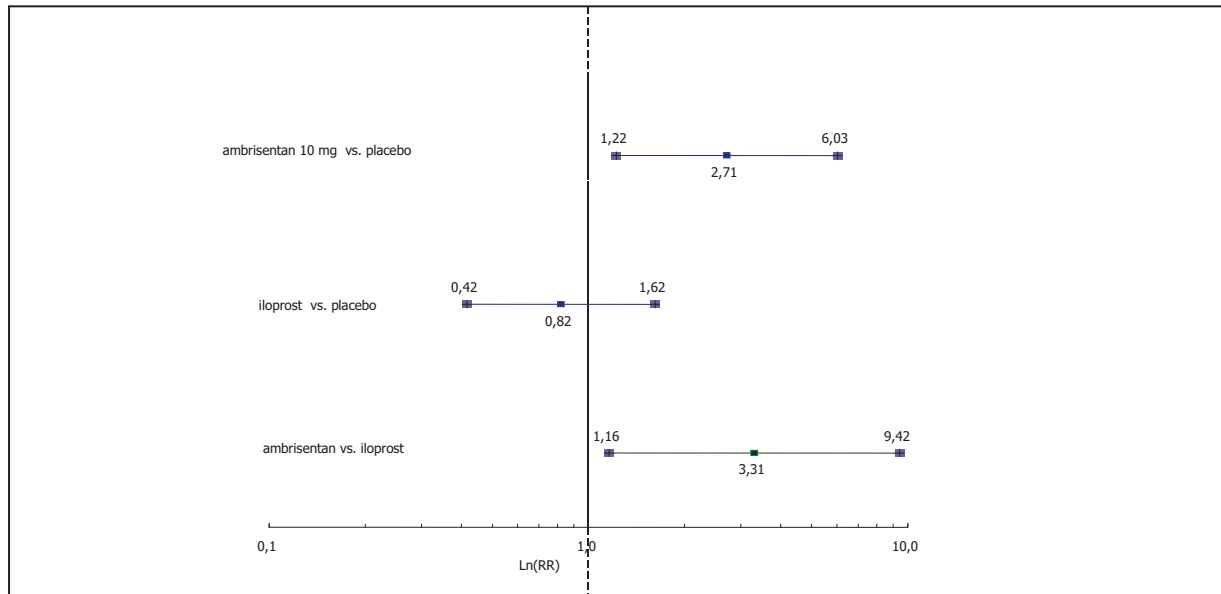


Wykres 41. Ryzyko wystąpienia bólów głowy; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem. [16]-[17]

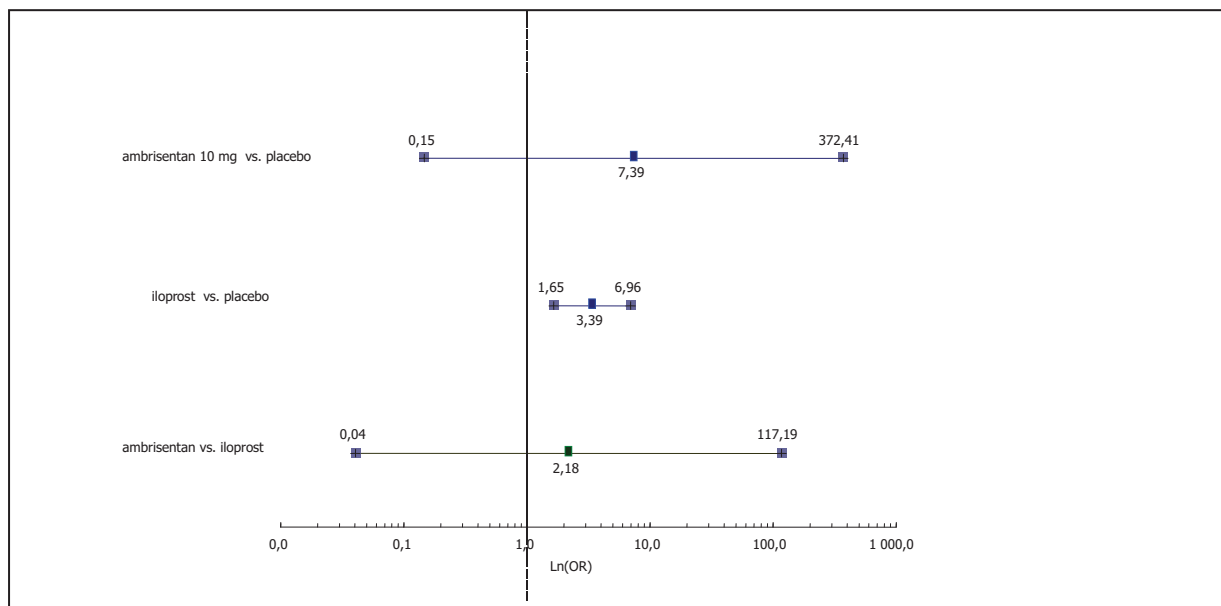


Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [redacted] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

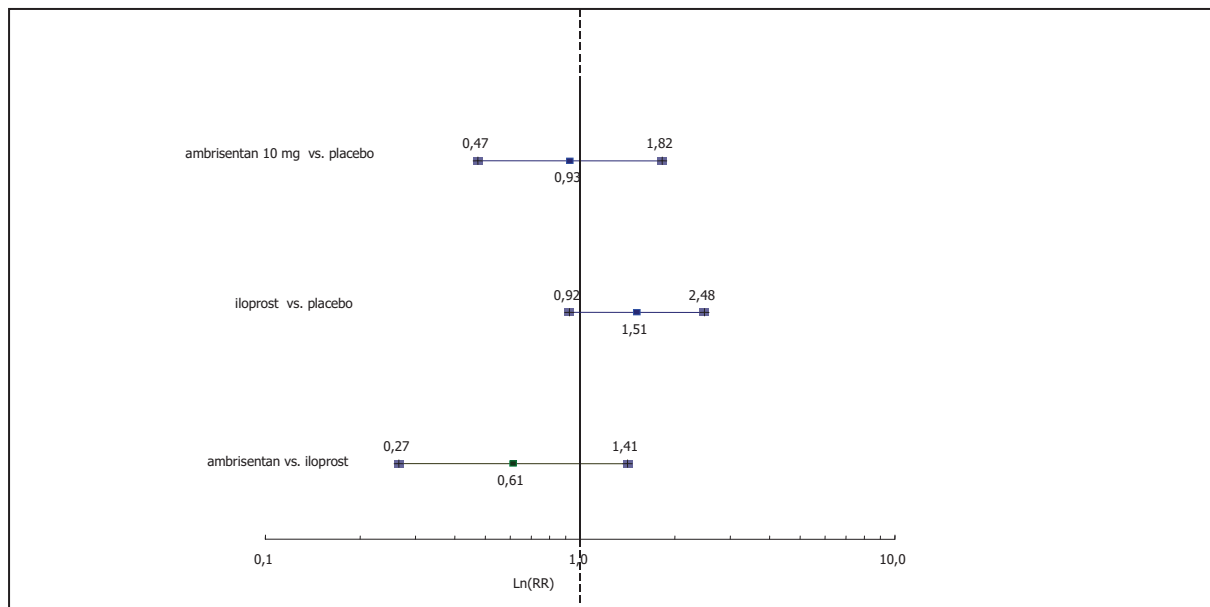
Wykres 42. Ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem [16]-[17].



Wykres 43. Ryzyko wystąpienia napadów gorąca; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem [16]-[17].

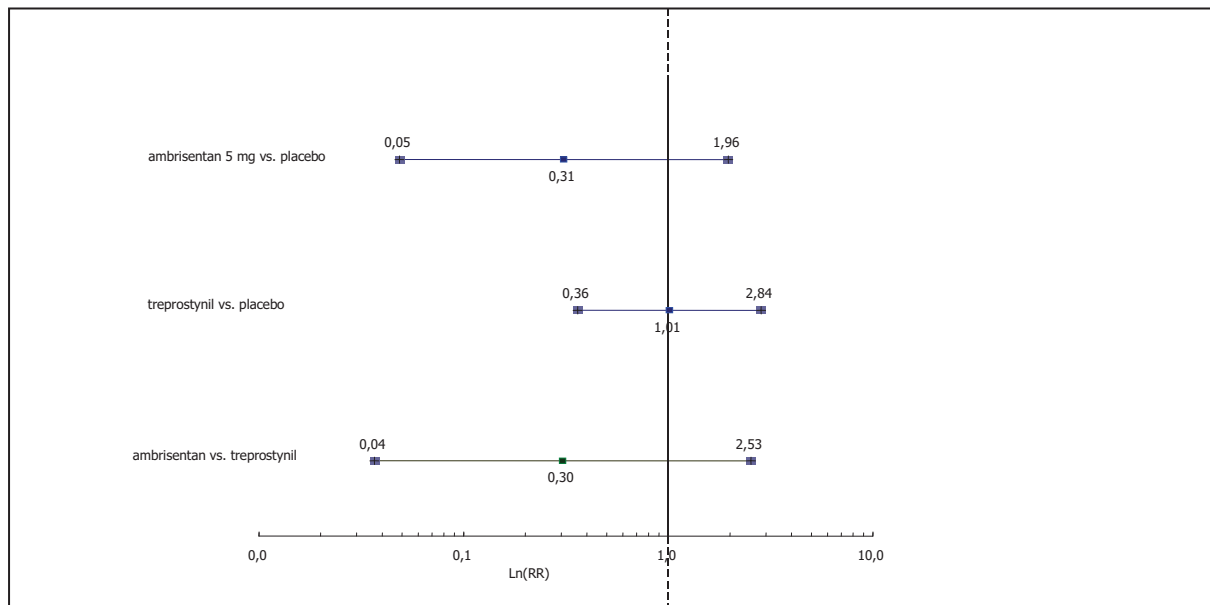


Wykres 44. Ryzyko wystąpienia bólów głowy; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem [16]-[17].



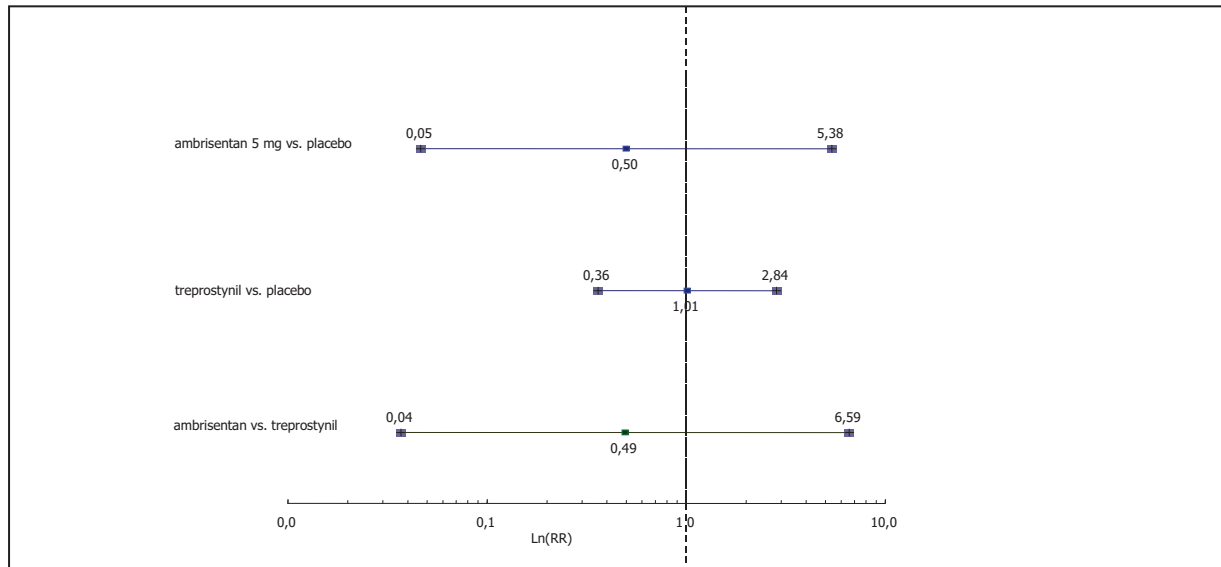
Ambrisentan vs. Treprostynil (poprzez wspólny komparator placebo)

Wykres 45. Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z treprostynilem [18].

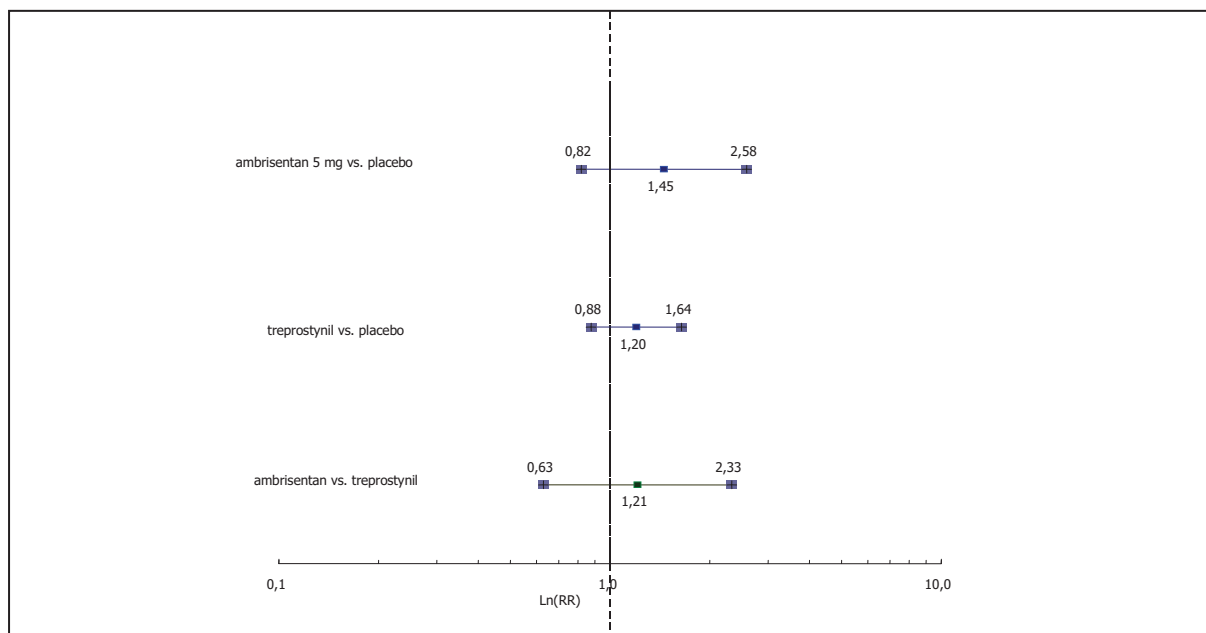


Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprestem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

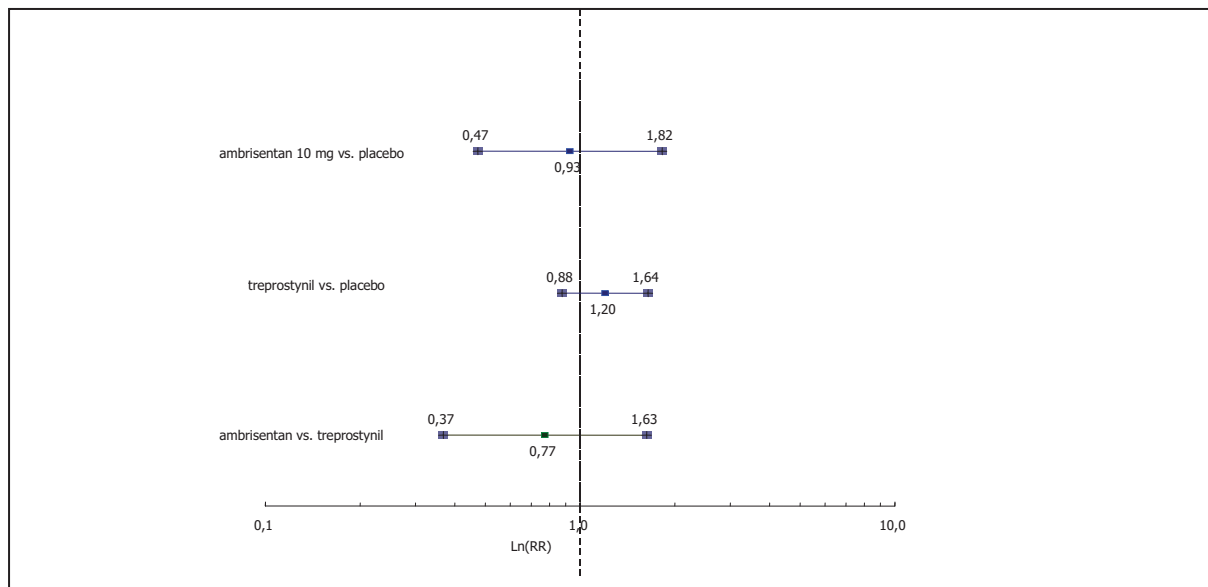
Wykres 46. Ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z treprostynilem [18].



Wykres 47. Ryzyko wystąpienia bólów głowy; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę [3]-[7] z treprostynilem [18].



Wykres 48. Ryzyko wystąpienia bólów głowy; porównanie pośrednie ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę [3]-[7] z treprostynilem [18].



Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

20.11. Zestawienie danych dla wyników badań przydatnych do porównania pośredniego ambrisentanu z wybranymi, refundowanymi technologiami opcjonalnymi ([REDACTED])

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie pozostałych wyników z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa dla badań wykorzystanych w ramach przeprowadzonych porównań pośrednich ambrisentanu oraz: bozentanu, iloprostu i treprostynilu z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (terapia [REDACTED] u). Przedstawione poniżej wyniki dotyczą tych punktów końcowych, dla których przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe (przeciwwskazane).

Tabela 88. Wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa bozentanu w bezpośrednim porównaniu z placebo raportowane w badaniu klinicznym o akronimie BREATHE-1 [8] oraz badaniu Channick et al. [9]-[10].

Badanie kliniczne o akronimie BREATHE-1 [8]	Grupa badana bozentan 125/250 mg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy	NNT (95% CI)*
Kliniczne pogorszenie przebiegu PAH (zgon, konieczność przeszczepu płuc lub septosomii przedsińkowej, hospitalizacja z powodu PAH, brak klinicznej poprawy lub pogorszenie przebiegu PAH prowadzące do przerwania badania oraz konieczność terapii epoprostenolem)	9/144 (6%)	14/69 (20%)	0,31 (0,14; 0,67)	p=0,004	8 (4; 21)
Czas do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby	Brak danych	Brak danych	-	p=0,002	-
Wycofanie z badania z powodu klinicznego pogorszenia przebiegu choroby	5/144 (3%)	5/69 (7%)	0,48 (0,15; 1,51)	p=0,30	-
Pogorszenie objawów choroby	11/144 (8%)	13/69 (19%)	0,41 (0,20; 0,85)	p=0,02	9 (5; 51)
Zawroty głowy	16/144 (11%)	13/69 (19%)	0,59 (0,31; 1,15)	p=0,14	-
Kaszel	8/144 (6%)	8/69 (12%)	0,48 (0,19; 1,19)	p=0,16	-
Omdlenia	13/144 (9%)	4/69 (6%)	1,56 (0,56; 4,44)	p=0,59	-
Zaburzenia funkcji wątroby	13/144 (9%)	2/69 (3%)	3,11 (0,82; 12,20)	p=0,15	-

20.11. Zestawienie danych dla wyników badań przydatnych do porównania pośredniego ambrisentanu z wybranymi, refundowanymi technologiami opcjonalnymi (I rzut)

Badanie kliniczne Channick et al. [9]-[10]	Grupa badana bozentan 125 mg n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/OR _{Peto} (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy	NNT (95% CI)*
Kliniczne pogorszenie przebiegu PAH (rozwoj niewydolności prawokomorowej lub zaostrzenie nadciśnienia płucnego)	0/21 (0%)	3/11 (27,3%*)	OR _{Peto} 0,045 (0,004; 0,524)	p<0,05*	4 (2; 12)
Zmiana nasilenia duszności w skali Borga	W 12. tygodniu leczenia stopień nasilenia duszności był 1,6 razy (95% CI: 0,0; 3,1) niższy w przypadku pacjentów leczonych bozentanem niż w przypadku podawania placebo.			p<0,05	-
Czas do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby	Brak danych	Brak danych	-	p=0,033	-
Jakiegokolwiek działania niepożądane	9/21 (42,9%)	7/11 (63,6%)	0,67 (0,35; 1,38)	p>0,05*	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	4/21 (19,0%)	2/11 (18,2%)	1,05 (0,27; 4,52)	p>0,05*	-
Zapalenie oskrzeli	3/21 (14,3%)	1/11 (9,1%)	1,57 (0,26; 10,50)	p>0,05*	-
Bóle stawów	3/21 (14,3%)	0/11 (0,0%)	OR _{Peto} 5,10 (0,43; 59,87)	p>0,05*	-
Niestrawność	3/21 (14,3%)	0/11 (0,0%)	OR _{Peto} 5,10 (0,43; 59,87)	p>0,05*	-
Objawy grypopodobne	3/21 (14,3%)	0/11 (0,0%)	OR _{Peto} 5,10 (0,43; 59,87)	p>0,05*	-
Nudności	2/21 (9,5%)	3/11 (27,3%)	0,35 (0,08; 1,57)	p>0,05*	-
Bóle kończyn	1/21 (4,8%)	2/11 (18,2%)	0,26 (0,04; 1,86)	p>0,05*	-
Niewyraźne widzenie	1/21 (4,8%)	2/11 (18,2%)	0,26 (0,04; 1,86)	p>0,05*	-
Wymioty	1/21 (4,8%)	2/11 (18,2%)	0,26 (0,04; 1,86)	p>0,05*	-
Omdlenia	0/21 (0,0%)	3/11 (27,3%)	OR _{Peto} 0,045 (0,004; 0,524)	p<0,05*	4 (2; 12)
Pogorszenie objawów choroby	0/21 (0,0%)	3/11 (27,3%)	OR _{Peto} 0,045 (0,004; 0,524)	p<0,05*	4 (2; 12)

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Tabela 89. Wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa iloprostu podawanego drogą wziewną w bezpośrednim porównaniu z placebo raportowane w badaniu klinicznym o akronimie AIR [16]-[17].

Badanie kliniczne o akronimie AIR [16]-[17]	Grupa badana iloprost 30 µg/dobę n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR/OR _{Peto} (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy	NNT (95% CI)*
Kliniczne pogorszenie przebiegu PAH (oporna skurczowa hipotensja: <85 mmHg, pogorszenie niewydolności prawokomorowej, szybko postępująca niewydolność kardiogenna, niewydolność wątroby lub nerek,	5*/101 (4,9%)	9*/102 (8,8%*)	0,56 (0,20; 1,54)	p>0,05	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu ████████ u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

zmniejszenie o co najmniej 30% dystansu w teście 6-MWD, pogorszenie parametrów hemodynamicznych, takich jak: ciśnienie żyłne, saturacja mieszanej krwi żyłnej)					
Poprawa wydolności wysiłkowej oceniana za pomocą testu 6-MWD	W 12. tygodniu wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu było większe o 36,4 metra w przypadku terapii iloprostem względem placebo; w subpopulacji pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym wynik testu 6-MWD był większy o 58,8 metra w grupie badanej niż w przypadku stosowania placebo.			p=0,004	-
Co najmniej 10% wzrost dystansu pokonywanego w teście 6-minutowego marszu oraz poprawa klasy czynnościowej NYHA przy jednoczesnym braku pogorszenia stanu klinicznego lub zgonu	16,8%	4,9%	3,97 (95% CI: 1,47; 10,75)	p=0,007	-
Zmiana nasilenia duszności w skali Mahlera	+1,42 ± 2,59	+0,30 ± 2,45	-	p=0,015	-
Jakiegokolwiek poważne działania niepożądane	28/101 (27,7%)	25/102 (24,5%)	1,13 (0,71; 1,80)	p=0,63	-
Niewydolność prawokomorowa z obrzękami	4/101 (4,0%)	10/102 (9,8%)	0,40 (0,14; 1,17)	p=0,16	-
Poważne omdlenia	5/101 (5,0%)	0/102 (0,0%)	ORPeto 7,77 (1,32; 45,66)	p=0,03	21 (10; 83)
Inne poważne działania niepożądane	33/101 (32,7%)	35/102 (34,3%)	0,95 (0,64; 1,40)	p=0,88	-
Działania niepożądane o jakimkolwiek nasileniu	91/101 (90,1%)	90/102 (89,2%)	1,02 (0,92; 1,13)	p=0,82	-
Nasilenie kaszlu	39/101 (38,6%)	26/102 (25,5%)	1,15 (1,01; 2,30)	p=0,05	8 (4; 389)
Objawy grypopodobne	14/101 (13,9%)	10/102 (9,8%)	1,41 (0,67; 2,99)	p=0,39	-
Nudności	13/101 (12,9%)	8/102 (7,8%)	1,64 (0,73; 3,72)	p=0,26	-
Bóle szczęki	12/101 (11,9%)	3/102 (2,9%)	4,04 (1,27; 13,07)	p=0,02	12 (6; 52)
Hipotensja	11/101 (10,9%)	6/102 (5,9%)	1,85 (0,74; 4,68)	p=0,22	-
Biegunka	9/101 (8,9%)	11/102 (10,8%)	0,83 (0,37; 1,86)	p=0,81	-
Zawroty głowy	7/101 (6,9%)	11/102 (10,8%)	0,64 (0,27; 1,54)	p=0,46	-
Omdlenia	8/101 (7,9%)	5/102 (4,9%)	1,62 (0,58; 4,57)	p=0,41	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

20.11. Zestawienie danych dla wyników badań przydatnych do porównania pośrodkowego ambrisentanu z wybranymi, refundowanymi technologiami opcjonalnymi (I rzut)

Tabela 90. Wyniki analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa treprostynilu podawanego w postaci infuzji podskórnej w bezpośrednim porównaniu z placebo raportowane w badaniu klinicznym [18].

Badanie Simonneau et al. [18]	Grupa badana Treprostynil n/N (%)	Grupa kontrolna placebo n/N (%)	RR (95% CI)*	Istotność statystyczna różnicy	NNT/NNH (95% CI)*
Zmiany nasilenia objawów choroby	7,6 ±0,5 vs 8,5 ± 0,5	7,5 ± 0,4 vs. 7,4 ± 0,2	-	p<0,0001	-
Zmiany nasilenia duszności i zmęczenia	4,2 ±0,1 vs 5,4 ± 0,2	4,4 ±0,1 vs 4,3 ± 0,1	-	p=0,0001	-
Ból w miejscu infuzji	200/233 (85%)	62/233 (27%)	3,27 (2,64; 4,10)	p<0,0001	NNH=2 (2; 2)
Reakcje w miejscu infuzji	196/233 (83%)	62/233 (27%)	2,30 (2,59; 4,02)	p<0,0001	NNH=2 (2; 2)
Krwawienie/ siniaki w miejscu infuzji	79/233 (34%)	102/233 (44%)	0,78 (0,62; 0,99)	p<0,05*	NNT=11 (6; 203)
Biegunka	58/233 (25%)	36/233 (167%)	1,63 (1,13; 2,37)	p=0,009	NNH=11 (6; 42)
Nudności	52/233 (22%)	41/233 (18%)	1,28 (0,89; 1,85)	p>0,05	-
Wysypka	32/233 (14%)	26/233 (11%)	1,25 (0,77; 2,02)	p>0,05	-
Bóle szczęki	31/233 (13%)	11/233 (5%)	2,85 (1,49; 5,50)	p=0,001	NNH=12 (8; 28)
Rozszerzenie naczyń krwionośnych	21/233 (9%)	11/233 (5%)	2,30 (1,18; 4,52)	p=0,01	NNH=17 (9; 77)
Zawroty głowy	21/233 (9%)	19/233 (8%)	1,12 (0,62; 2,01)	p>0,05	-
Obrzęki	21/233 (9%)	6/233 (3%)	3,55 (1,50; 8,42)	p=0,002	NNH=16 (9; 42)
Wymioty	12/233 (5%)	14/233 (6%)	0,87 (0,42; 1,81)	p>0,05	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Ana za k n czna stosowan a produktu eczn czego Vo br s[®] (ambr sentan) w porównan u z bozentanem (Trac eer[®]), oprostem (Ventav s[®]), treprostyn em (Remodu n[®]) oraz duoterap ą (sydenaf oraz oprost) w eczen u ■■■ u pacjentów z tętn czym nadcśn en em płucnym w III kase czynnościowej NYHA według k asyfik kacji WHO. Przeg ą d systematyczny badañ.

20.12. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad

Tabela 91. Ocena w skali *Jadad* dla badań [3]-[7], [8], [9]-[10], [11]-[15].

[ref]	ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7]		BREATHE-1 [8]		Channick et al. [9]-[10]		EARLY [11]-[15]	
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Nie	0	Tak	1	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Tak	1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI		4		3		4		5

Tabela 92. Ocena w skali Jadad dla badań [16]-[17], [18], [19].

[ref]	AIR [16]-[17]		Simonneau et al. [18]		McLaughlin et al. [19]	
	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak	1	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Nie	0	Tak	1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Tak	1	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Tak	1	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI		3		4		3

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

20.13. Analiza wyników w skali GRADE

Tabela 93. Ocena jakości danych z badania McGoon M.D. et al., 2009 [1], [2] przeprowadzonego bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność i profil bezpieczeństwa ambrisentanu w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (w porównaniu z wartościami wyjściowymi).

Ambrisentan [1], [2]	
Rodzaj badań: wielośrodkowe badanie kliniczne bez grupy kontrolnej; typu IVC	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: brak grupy kontrolnej	
Komentarz: badanie o niskiej wiarygodności, liczebność grupy 36 pacjentów	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu	WMD=+23 (95%CI: 6; 40); p=0,009
Zmiany nasilenia duszności oceniane w skali Borga	-0,5 (95%CI: -1,0; 0,0); p=0,046
Poprawa klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO	43%
Pogorszenie klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO	6%
Brak zmian w zakresie klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO	51%
Zmiana jakości życia	poprawa; <0,05
Profil bezpieczeństwa	
Obrzęki obwodowe	3,2%
Bóle głowy	2,9%
Uderzenia gorąca	1,4%
Niestrawność	1,1%
Duszności	1,1%
Nudności	1,1%
Palpitacje serca	1,1%
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	-1,2 g/dl
Spadek wartości hematokrytu	-4%
Wzrost aktywności AIAT lub/i AspAT ≥3x ULN, będący przyczyną wycofania z dalszego udziału w badaniu	0%
Wzrost aktywności AIAT lub/i AspAT ≥5x ULN	0%

Tabela 94. Ocena jakości danych z randomizowanych badań o akronimach ARIES-1, ARIES-2 [3]-[7], w których oceniano skuteczność oraz profil bezpieczeństwa ambrisentanu w leczeniu [redacted] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w bezpośrednim porównaniu z placebo.

Ambrisentan vs placebo (na podstawie referencji [3])	
Rodzaj badań: randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne III fazy; typu IIA	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: brak	
Komentarz: brak opisu metody zamaskowania, liczebność grup poniżej 100 osób	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu ARIES-1: 5 mg/dobę 10 mg/dobę	WMD=+31 (95%CI: 3; 59); p=0,008 WMD=+51 (95%CI: 27; 76); p <0,001
Wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu ARIES-2: 2,5 mg/dobę 5 mg/dobę	WMD=+32 (95%CI: 2; 63); p=0,022 WMD=+59 (95%CI: 30; 89); p<0,001
Wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu: 5 mg/dobę (łączna analiza)	WMD =+45 (95%CI: 24; 65); p<0,001
Pogorszenie klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO (5/10 mg/dobę); ARIES-1	RR=0,18 (95%CI: 0,06; 0,52); p<0,05
Pogorszenie klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO (2,5/5 mg/dobę); ARIES-2	RR=0,09 (95%CI: 0,02; 0,33); p<0,05
Kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego; ARIES-1: 5/10 mg/dobę	RR=0,50 (95%CI: 0,14; 1,75); p>0,05
Kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego; ARIES-2: 2,5 mg/ dobę 5 mg/dobę	RR=0,22 (95%CI: 0,07; 0,66); p<0,05 RR=0,22 (95%CI: 0,07; 0,67); p<0,05
Kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego (meta-analiza); ARIES-1, ARIES-2, dawka 5 mg/dobę:	RR=0,31 (95% CI: 0,13; 0,74); p<0,05
Zgon; ARIES-1: 5/10 mg/dobę Zgon; ARIES-2: 2,5 mg/dobę 5 mg/dobę Zgon (meta-analiza); ARIES-1, ARIES-2, dawka 5 mg/dobę:	RR= 0,50 (95% CI: 0,07; 3,74); p<0,05 RR=0,68 (95% CI: 0,14; 3,29); p>0,05 OR _{Petp} =0,14 (95% CI: 0,01; 1,32); p>0,05 OR _{Petp} =0,26 (95% CI: 0,05; 1,32); p>0,05
Hospitalizacja; ARIES-1: 5/10 mg/dobę Hospitalizacja; ARIES-2: 2,5 mg/dobę 5 mg/dobę Hospitalizacja (meta-analiza); ARIES-1, ARIES-2, dawka 5 mg/dobę:	RR=1,00 (95% CI: 0,18; 5,55); p>0,05 RR=0,34 (95% CI: 0,10; 1,10); p>0,05 RR=0,23 (95% CI: 0,06; 0,89); p<0,05 RR=0,37 (95% CI: 0,12; 1,14); p>0,05

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

<p>Wczesne przerwanie terapii; ARIES-1: 5 mg/dobę 10 mg/dobę</p> <p>Wczesne przerwanie terapii; ARIES-2: 2,5 mg/dobę 5 mg/dobę</p> <p>Wczesne przerwanie terapii (meta-analiza); ARIES-1, ARIES-2, dawka 5 mg/dobę:</p>	<p>OR_{Petp}=0,13 (95% CI: 0,02; 0,94); p<0,05 RR=0,50 (95% CI: 0,11; 2,26); p>0,05</p> <p>RR=0,29 (95% CI: 0,07; 1,17); p>0,05 RR=0,15 (95% CI: 0,02; 0,88); p<0,05</p> <p>OR_{Petp}=0,18 (95% CI: 0,06; 0,57), p<0,05</p>
<p>Zmiany nasilenia duszności oceniane w skali Borga; ARIES-1 Zmiany nasilenia duszności oceniane w skali Borga; ARIES-1</p>	<p>MWD: -0,6 (95%CI: -1,2; 0,0); p=0,017 MWD: -1,1 (95%CI: -1,8; -0,4); p=0,019</p>
Profil bezpieczeństwa	
<p>Poważne działania niepożądane Zgon Wycofanie z badania</p>	<p>RR=0,57 (95%CI: 0,34; 0,98); p<0,05 RR=0,34 (95%CI: 0,10; 1,10); p>0,05 RR=0,48 (95%CI: 0,27; 0,85); p<0,05</p>
<p>Obrzęki obwodowe 2,5 mg/dobę 5 mg/dobę (meta-analiza) 10 mg/dobę</p>	<p>RR=0,29 (0,07; 1,17); p>0,05 RR=1,73 (0,94; 3,21); p=0,08 RR=2,71 (1,26; 5,98); p<0,05</p>
<p>Niedrożność nosa 2,5 mg/dobę 5 mg/dobę (meta-analiza) 10 mg/dobę</p>	<p>OR_{Peto} 7,51 (0,15; 378,29); p>0,05 RR=3,18 (0,84; 11,98); p<0,05 RR=3,50 (0,86; 14,50); p>0,05</p>
<p>Zapalenie zatok 2,5 mg/dobę 5 mg/dobę (meta-analiza) 10 mg/dobę</p>	<p>OR_{Peto} 7,51 (0,15; 378,29); p>0,05 OR_{Peto} 7,62 (1,06; 54,71); p>0,05 OR_{Peto} 7,62 (0,78; 74,51); p>0,05</p>
<p>Napady gorąca 2,5 mg/dobę 5 mg/dobę (meta-analiza) 10 mg/dobę</p>	<p>RR=4,06 (0,63; 26,68); p>0,05 RR=3,97 (0,79; 19,98); p=0,09 OR_{Peto} 7,39 (0,15; 372,38); p>0,05</p>
<p>Zapalenie gardła 2,5 mg/dobę 5 mg/dobę (meta-analiza) 10 mg/dobę</p>	<p>Nie wysąpiło w obu grupach OR_{Peto} 4,73 (1,16; 19,34); p=0,03 RR=2,00 (0,27; 15,08); p>0,05</p>
<p>Bóle brzucha 2,5 mg/dobę 5 mg/dobę (meta-analiza) 10 mg/dobę</p>	<p>OR_{Peto} 7,63 (0,47; 123,26); p>0,05 RR=3,41 (0,58; 19,91); p=0,17 RR=2,00 (0,27; 15,08); p>0,05</p>
<p>Zaparcia 2,5 mg/dobę 5 mg/dobę (meta-analiza) 10 mg/dobę</p>	<p>RR=2,03 (0,27; 15,31); p>0,05 RR=2,02 (0,38; 10,90); p=0,41 RR=4,00 (0,62; 26,28); p>0,05</p>
<p>Kołatanie serca 2,5 mg/dobę</p>	<p>RR=4,06 (0,63; 26,68); p>0,05</p>

20.13. Analiza wyników w skali GRADE

5 mg/dobę (meta-analiza) 10 mg/dobę	RR=1,72 (0,42; 7,02); p=0,45 RR=1,50 (0,31; 7,35); p>0,05
Duszność 2,5 mg/dobę 5 mg/dobę (meta-analiza) 10 mg/dobę	RR=0,51 (0,07; 3,79); p>0,05 RR=1,78 (0,53; 5,93); p=0,35 RR=1,50 (0,31; 7,35); p>0,05
Bóle głowy 2,5 mg/dobę 5 mg/dobę (meta-analiza) 10 mg/dobę	RR=1,27 (0,38; 4,21); p>0,05 RR=1,91 (0,36; 10,29); p=0,45 RR=0,93 (0,48; 1,80); p>0,05

Autorzy opracowania określili jakość wyników zawartych w badaniu [1]-[2], w którym oceniano profil bezpieczeństwa oraz skuteczność kliniczną ambrisentanu względem wartości początkowych (*baseline*) w leczeniu █████ tętniczego nadciśnienia płucnego jako niski ze względu na brak grupy kontrolnej (poziom dowodów naukowych: B). W przypadku referencji [3]-[7], w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa ambrisentanu względem placebo w leczeniu █████u tętniczego nadciśnienia płucnego jakość przedstawionych wyników określono jako wysoką, a poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony najwyżej (klasa A poziomu dowodów).

Tabela 95. Ocena jakości danych z pośredniego porównania efektów klinicznych stosowania ambrisentanu w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę [3]-[7] z bozentanem w dawce 125/250 mg/2x dobę [8] lub dawce 125 mg/2x dobę [9]-[10] w terapii █████u tętniczego nadciśnienia płucnego.

Ambrisentan w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę vs bozentan w dawce 125/250 mg/2x dobę lub dawce 125 mg/2x dobę	
Rodzaj badań: wielośrodkowe, randomizowane badania kliniczne z podwójnym zamaskowaniem typu IIA	Jakość wyników: niska
Jakość badań (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: identyfikacja pewnych różnic w zakresie charakterystyki wyjściowej porównywanych pośrednio populacji pacjentów, okres leczenia w badaniach o akronimie ARIES oraz Channick et al. wynosił 12 tygodni, natomiast w badaniu o akronimie BREATHE-1 16 tygodni.	
Komentarz: porównanie pośrednie było możliwe do przeprowadzenia tylko dla nielicznych, wspólnych punktów końcowych.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu <u>ambrisentan 5 mg vs bozentan 125/250 mg</u> <u>ambrisentan 5 mg vs bozentan 125 mg</u> <u>ambrisentan 10 mg vs bozentan 125/250 mg</u> <u>ambrisentan 10 mg vs bozentan 125 mg</u>	WMD=1,00 (95% CI: -22,14; 24,14); p=0,9325 WMD=-31 (95% CI: -35,61; -26,39); p<0,0001 WMD=7 (95% CI: -16,14; 30,14); p=0,5533 WMD=-25 (95% CI: -29,62; -20,38); p<0,0001
Zmiany nasilenia duszności oceniane w skali Borga <u>ambrisentan 5 mg vs bozentan 125/250 mg</u> <u>ambrisentan 5 mg vs bozentan 125 mg</u> <u>ambrisentan 10 mg vs bozentan 125/250 mg</u> <u>ambrisentan 10 mg vs bozentan 125 mg</u>	WMD=-0,1 (95% CI: -0,88; 0,68); p=0,8010 WMD=0,03 (95% CI: -1,15; 1,22); p=0,9555 WMD=-0,3 (95% CI: -1,19; 0,59); p=0,5089 WMD=-0,17 (95% CI: -1,43; 1,10); p=0,7969

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO <u>ambrisentan 5/10 mg vs bozentan 125 mg</u>	OR _{Peto} =2,92 (95% CI: 0,12; 69,33); p=0,5078
Zgon z jakichkolwiek przyczyn <u>ambrisentan 5 mg vs bozentan 125/250 mg</u> <u>ambrisentan 5 mg vs bozentan 125 mg</u> <u>ambrisentan 10 mg vs bozentan 125/250 mg</u> <u>ambrisentan 10 mg vs bozentan 125 mg</u>	RR=1,29 (95% CI: 0,06; 26,31); p=0,8692 RR=0,63 (95% CI: 0,04; 9,83); p=0,7447 RR=2,09 (95% CI: 0,07; 60,42); p=0,6683 RR=1,03 (95% CI: 0,05; 23,30); p=0,9866
Profil bezpieczeństwa	
Bóle głowy <u>ambrisentan 5 mg vs bozentan 125/250 mg</u> <u>ambrisentan 5 mg vs bozentan 125 mg</u> <u>ambrisentan 10 mg vs bozentan 125/250 mg</u> <u>ambrisentan 10 mg vs bozentan 125 mg</u>	RR=1,32 (95% CI: 0,58; 2,98); p=0,5121 RR=1,43 (95% CI: 0,63; 3,26); p=0,3913 RR=0,84 (95% CI: 0,34; 2,05); p=0,7013 RR=0,91 (95% CI: 0,37; 2,24); p=0,8458
Uderzenia gorąca <u>ambrisentan 5 mg vs bozentan 125/250 mg</u> <u>ambrisentan 10 mg vs bozentan 125/250 mg</u>	RR=1,77 (95% CI: 0,20; 15,52); p=0,6076 OR _{Peto} =3,78 (95% CI: 0,06; 220,80); p=0,5218
Duszności <u>ambrisentan 5 mg vs bozentan 125/250 mg</u> <u>ambrisentan 10 mg vs bozentan 125/250 mg</u>	RR=3,70 (95% CI: 0,77; 17,82); p=0,1032 RR=3,13 (95% CI: 0,41; 23,72); p=0,2694

Autorzy opracowania określili jakość wyników pośredniego porównania efektów klinicznych ambrisentanu względem bozentanu w leczeniu █████u tętniczego nadciśnienia płucnego jako niską. Natomiast poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony najwyżej ponieważ dane wyjściowe uwzględnione w przeprowadzonym porównaniu pośrednim pochodziły z wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych (klasa A poziomu dowodów).

Tabela 96. Ocena jakości danych z pośredniego porównania efektów klinicznych stosowania ambrisentanu w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę [3]-[7] z iloprostem w dawce 30 µg/dobę [16]-[17] w terapii █████u tętniczego nadciśnienia płucnego.

Ambrisentan w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę vs. iloprost w dawce 30 µg/dobę	
Rodzaj badań: wielośrodkowe, randomizowane badania kliniczne z podwójnym zamaskowaniem typu IIA	Jakość wyników: niska
Jakość badań (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: identyfikacja pewnych różnic w zakresie charakterystyki wyjściowej porównywanych pośrednio populacji pacjentów.	
Komentarz: porównanie pośrednie było możliwe do przeprowadzenia tylko dla nielicznych, wspólnych punktów końcowych.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO <u>ambrisentan 5/10 mg vs iloprost 30 µg</u>	RR=0,24 (95% CI: 0,05; 1,08); p=0,0633
Zgon z jakichkolwiek przyczyn <u>ambrisentan 5 mg vs iloprost 30 µg</u> <u>ambrisentan 10 mg vs iloprost 30 µg</u>	RR=1,22 (95% CI: 0,07; 21,22); p=0,8902 RR=1,98 (95% CI: 0,08; 49,61); p=0,6776

Profil bezpieczeństwa	
Bóle głowy <u>ambrisentan 5 mg vs iloprost 30 µg</u> <u>ambrisentan 10 mg vs iloprost 30 µg</u>	RR=0,96 (95% CI: 0,45; 2,05); p=0,9159 RR=0,61 (95% CI: 0,27; 1,41); p=0,2515
Uderzenia gorąca <u>ambrisentan 5 mg vs iloprost 30 µg</u> <u>ambrisentan 10 mg vs iloprost 30 µg</u>	RR=1,21 (95% CI: 0,18; 8,34); p=0,8458 OR _{Peto} =2,18 (95% CI: 0,04; 117,19); p=0,7018
Obrzęki obwodowe <u>ambrisentan 5 mg vs iloprost 30 µg</u> <u>ambrisentan 10 mg vs iloprost 30 µg</u>	RR=2,10 (95% CI: 0,83; 5,31); p=0,1187 RR=3,31 (95% CI: 1,16; 9,42); p=0,0251

Jakość wyników w zakresie oceny efektów klinicznych ambrisentanu w porównaniu pośrednim z iloprostem stosowanym drogą wziewną oceniono jako niską, z kolei, poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony jako klasa A ponieważ dane wyjściowe uwzględnione w przeprowadzonym porównaniu pośrednim pochodziły z wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych.

Tabela 97. Ocena jakości danych z pośredniego porównania efektów klinicznych stosowania ambrisentanu w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę [3]-[7] z treprostynilem [18] w terapii [] u tętniczego nadciśnienia płucnego.

Ambrisentan w dawce 5 mg lub 10 mg/dobę vs. treprostynil w zakresie dawek 1,25-22,5 ng/kg masy ciała/minutę	
Rodzaj badań: wielośrodkowe, randomizowane badania kliniczne z podwójnym zamaskowaniem typu IIA	Jakość wyników: niska
Jakość badań (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: identyfikacja pewnych różnic w zakresie charakterystyki wyjściowej porównywanych pośrednio populacji pacjentów.	
Komentarz: porównanie pośrednie było możliwe do przeprowadzenia tylko dla 3 wspólnych punktów końcowych.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu <u>ambrisentan 5 mg vs treprostynil</u> <u>ambrisentan 10 mg vs treprostynil</u>	WMD=29 ± 6,06 (95% CI: 17,13; 40,87); p<0,0001 WMD=35 ± 6,06 (95% CI: 23,12; 46,88); p<0,0001
Zgon z jakichkolwiek przyczyn <u>ambrisentan 5 mg vs treprostynil</u> <u>ambrisentan 10 mg vs treprostynil</u>	RR=0,30 (95% CI: 0,04; 2,53); p=0,2714 RR=0,49 (95% CI: 0,04; 6,59); p=0,5933
Profil bezpieczeństwa	
Bóle głowy <u>ambrisentan 5 mg vs treprostynil</u> <u>ambrisentan 10 mg vs treprostynil</u>	RR=1,21 (95% CI: 0,63; 2,33); p=0,5656 RR=0,77 (95% CI: 0,37; 1,63); p=0,4988

Jakość wyników pośredniego porównania efektów klinicznych ambrisentanu względem treprostynilu w leczeniu [] u tętniczego nadciśnienia płucnego oceniono jako niską. Natomiast poziom dowodów klinicznych w trójstopniowej skali A-C został oceniony najwyżej ponieważ dane wyjściowe

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu █████ u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

uwzględnione w przeprowadzonym porównaniu pośrednim pochodziły z wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych (klasa A poziomu dowodów).

20.14. Tabele pomocnicze

Tabela 98. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analzy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldeofil oraz iloprost) w leczeniu [] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 99. Opis arkusza skali Jadad.

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

Tabela 100. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktacje w przypadku, gdy:		Zwiększ punktacje w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędu reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

Tabela 101. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 102. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH et al. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 103. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: Alicja Mikrut, Natalia Wiśniwska

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według <i>Jadad</i> :		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]