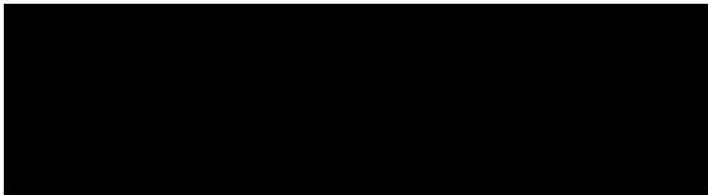



**Sildenafil (Revatio®)
w leczeniu dzieci i młodzieży
z tętnicznym nadciśnieniem płucnym**

Analiza kliniczna

ANEKS



Warszawa
maj 2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel.: +48 22 335 61 00
fax: +48 22 335 61 11

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie: [REDACTED] Syldenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Analiza kliniczna - aneks. Warszawa, maj 2014.

Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy.....	5
1 Cel aneksu	6
2 Badanie STARTS-2.....	7
2.1 Metody.....	7
2.2 Wyniki	8
2.2.1 Pacjenci.....	8
2.2.2 Skuteczność.....	8
2.2.3 Bezpieczeństwo	16
2.3 Wnioski	17
Spis tabel.....	18
Spis rycin	19
Piśmiennictwo	20

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
CD	wszystkie dawki łącznie (ang. <i>combined dose</i>)
CHD	wrodzona wada serca (ang. <i>congenital heart disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	wskaźnik sercowy (ang. <i>cardiac index</i>)
HD	wysoka dawka (ang. <i>high dose</i>)
HPAH	dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>heritable pulmonary arterial hypertension</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
IPAH	idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>idiopathic pulmonary arterial hypertension</i>)
LD	niska dawka (ang. <i>low dose</i>)
MD	średnia dawka (ang. <i>medium dose</i>)
Na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
mPAP	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>mean pulmonary artery pressure</i>)
PVRI	współczynnik oporu naczyń płucnych (ang. <i>pulmonary vascular resistance index</i>)
RAP	ciśnienie w prawym przedsionku (ang. <i>right atrial pressure</i>)
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i>)
PH	nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary hypertension</i>)
PLA	Placebo
SIL	Sildenafil
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel aneksu

W niniejszym aneksie do Analizy klinicznej¹ przedstawiono nowe dowody naukowe dotyczące stosowania sildenafilu (Revatio®, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym opublikowane po zakończeniu prac nad analizą kliniczną:

- wyniki badania STARTS-2 opublikowane 17 marca 2014 roku.²

2 Badanie STARTS-2

2.1 Metody

Po zakończeniu badania STARTS-1³ pacjenci kontynuowali leczenie w długoterminowym, randomizowanym przedłużeniu badania (STARTS-22) ze wstępną fazą prowadzoną metodą ślepej próby (do momentu zakończenia badania STARTS-1), po której następował okres podawania sildenafilu w warunkach otwartej próby.

Pacjenci leczeni za pomocą sildenafilu w badaniu STARTS-1 pozostawali przy tej samej dawce leku:

- niskiej - SIL-LD, N=42:
 - 10 mg 3xd [> 20 kg];
- średniej - SIL-MD, N=55:
 - 10 mg 3xd [8-20 kg],
 - 20 mg 3xd [>20 -45 kg],
 - 40 mg 3xd [>45 kg];
- wysokiej - SIL-HD, N=77:
 - 20 mg 3xd [8-20 kg],
 - 40 mg 3xd [>20 -45 kg],
 - 80 mg 3xd [>45 kg].

Pacjenci z grupy placebo (PLA, n=60) zostali randomizowani do przyjmowania 1 z 3 dawek sildenafilu.

Dozwolone były zmiany dawkowania sildenafilu (wielkość dawki dla tego samego przedziału masy ciała w innej grupie):

- maksymalnie 2-krotne zwiększenie dawki w przypadku progresji choroby lub braku poprawy stanu chorego;
- 1-krotne zmniejszenie dawki w przypadku braku tolerancji leku.

Wielkość dawki ulegała zmianie również w przypadku zmiany przedziału masy ciała z zachowaniem przynależności pacjenta do tej samej grupy.

Przeżycie oszacowano z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera w okresie od rozpoczęcia badania STARTS-1 oraz od rozpoczęcia terapii sildenafilem (w przypadku grupy placebo – od rozpoczęcia badania STARTS-2). Zastosowano konserwatywne podejście, zgodnie z którym pacjentów utraconych z obserwacji uznano za zmarłych.

Porównanie pomiędzy grupami przeprowadzono z wykorzystaniem modelu hazardów proporcjonalnych Coxa – oszacowano hazard względny (ang. *hazard ratio*, HR) z 95% przedziałem ufności (ang. *confidence interval*, CI). Ponadto, analizowano wpływ wartości parametrów wyjściowych na przeżycie chorych.

Metodykę badania STARTS-1 przedstawiono w Analizie klinicznej.1

2.2 Wyniki

2.2.1 Pacjenci

Dane na temat wyjściowej charakterystyki chorych przedstawiono w Analizie klinicznej.¹

Spośród 234 pacjentów zakwalifikowanych do badania STARTS-1, 14 pacjentów nie wzięło udziału w badaniu STARTS-2, w tym 5 pacjentów z grupy placebo (nigdy nie otrzymali syldenafilu w ramach badania). Odpowiednio 206 (88%), 184 (79%) i 166 (71%) pacjentów otrzymywało leczenie przez > 1 rok, > 2 lata, > 3 lata. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 4,1 lat [3 dni – 7,4 lat]. Dane na temat przeżycia w 3 roku badania były dostępne dla 39/42 (93%), 53/55 (96%), 68/77 (88%), 55/60 (92%) pacjentów odpowiednio w grupie SIL-LD, SIL-MD, SIL-HD, PLA.

2.2.2 Skuteczność

Po ≥ 3 latach od rozpoczęcia badania STARTS-1 odnotowano 37 zgonów łącznie, w tym w 1 roku - 1 zgon, w 2 roku - 9 zgonów, w 3 roku - 9 zgonów, po ponad 3 latach - 18 zgonów. 26 zgonów wystąpiło w czasie leczenia i 11 zgonów - po ponad 7 dniach (mediana [zakres]: 287 [9-1202] dni) od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Dłuższe przeżycie obserwowano u chorych o masie ciała ≤ 20 kg, z PAH-CHD, niższą klasą czynnościową wg WHO, niższym PVRI, mPAP, RAP i NT-proBNP oraz wyższym wskaźnikiem sercowym. 28 zgonów (76%), w tym 19 kobiet, stanowili pacjenci z IPA/HPA (33% populacji całkowitej), 5 zgonów (4 kobiety) - pacjenci ze skorygowaną chirurgicznie CHD, 4 zgony (3 kobiety) - pacjenci z nieskorygowaną CHD. 38% zgonów stanowili pacjenci z PAH klasy III/IV wg WHO (15% populacji całkowitej). Odpowiednio 68%, 76%, 68%, 73% pacjentów, którzy zmarli miało gorsze wyjściowe mPAP, PVRI, CI, RAP niż średnia dla populacji ogólnej oraz 78% (25/32) pacjentów, którzy zmarli miało wyższy wyjściowy poziom NT-proBNP w porównaniu do populacji ogólnej.

Największy odsetek zgonów raportowano w grupie chorych przyjmujących wysokie dawki syldenafilu (22%) w porównaniu do średnich i niskich (odpowiednio 13,5% i 9%), przy czym dysproporcja ta była obserwowana wyłącznie w grupie średniej masy ciała (> 20-45 kg). Większą częstość występowania zgonów w grupie SIL-HD potwierdza również dodatkowa analiza *post hoc*, w której uwzględniono różne definicje dawek rzeczywistych, tj. po uwzględnieniu zmian dawkowania w czasie trwania badania (patrz Tab. 8).

Uznano, że większość zgonów była związana z progresją choroby. W żadnym przypadku przyczyną zgonu wg badacza nie było stosowane leczenie.

Tab. 1. Częstość zgonów u dzieci z PAH od rozpoczęcia leczenia sildenafiliem (≥ 3 lata leczenia).

Punkt końcowy	SIL-LD, n/N (%)	SIL-MD, n/N (%)	SIL-HD, n/N (%)	SIL-CD, n/N (%)
zgony łącznie	5/55 (9)	10/74 (14)	22/100 (22)	37/229* (16)
≥8-20 kg	na	1/20 (5)	5/44 (11)	6/64 (9)
>20-45 kg	3/40 (8)	7/40 (18)	15/41 (37)	25/121 (21)
> 45 kg	2/15 (13)	2/14 (14)	2/15 (13)	6/44 (14)
IPAH/HPAH	3/18 (17)	9/24 (38)	16/35 (46)	28/77 (36)
PAH-CHD	2/37 (5)	1/50 (2)	6/65 (9)	9/152 (6)
- nieskorygowana CHD	0/21 (0)	0/29 (0)	4/34 (12)	4/84 (5)
- skorygowana CHD	2/16 (13)	1/21 (5)	2/31 (6)	5/68 (7)

* z 234 pacjentów w badaniu STARTS-1, 5 pacjentów w grupie placebo nie brało udziału w badaniu STARTS-1, stąd nigdy nie otrzymało sildenafilu.

Najniższe 3-letnie przeżycie oszacowane metodą Kaplana-Meiera obserwowano w grupie chorych przyjmujących wysokie dawki sildenafilu zarówno w analizie obejmującej okres od rozpoczęcia badania STARTS-1, jak i od rozpoczęcia przyjmowania sildenafilu. Dzieci z PAH-CHD charakteryzowały się lepszym 3-letnim przeżyciem niż pacjenci z IPAH/HPAH.

Tab. 2. Przeżycie 3-letnie w poszczególnych grupach chorych (metoda Kaplana-Meiera).

Punkt końcowy	PLA	SIL-LD	SIL-MD	SIL-HD
Od rozpoczęcia badania STARTS-1				
Wszyscy	96%	93%	91%	87%
≤ 20 kg	100%	na*	93%	91%
> 20 kg	95%	93%	90%	84%
żyjący***	88%	86%	87%	77%
Od rozpoczęcia terapii sildenafiliem (pacjenci z grupy PLA zmienili terapię na SIL)				
Wszyscy	**	94%	93%	88%
≤ 20 kg	**	na*	94%	93%
> 20 kg	**	94%	93%	84%
żyjący***	**	87%	89%	80%
IPAH/HPAH	**	94% (n=18)	78% (n=24)	82% (n=35)
≤ 20 kg	**	na*	86%	87%
> 20 kg	**	94%	75%	79%
PAH-CHD	**	94% (n=37)	100% (n=50)	92% (n=65)
≤ 20 kg	**	na*	100%	96%
> 20 kg	**	94%	100%	88%

* pacjenci o masie ciała ≤ 20 kg nie przyjmowali niskich dawek sildenafilu;

** pacjenci z grupy placebo w badaniu STARTS-1 zostali randomizowani do grupy SIL-LD (n=13), SIL-MD (n=19) i SIL-HD (n=23) w badaniu STARTS-2; 5 pacjentów z grupy placebo nie uczestniczyło w badaniu STARTS-2 (nigdy nie otrzymało syldenafile w ramach badania);

*** pacjenci żyjący w 3 roku badania (pacjentów utraconych z badania uznano za zmarłych).

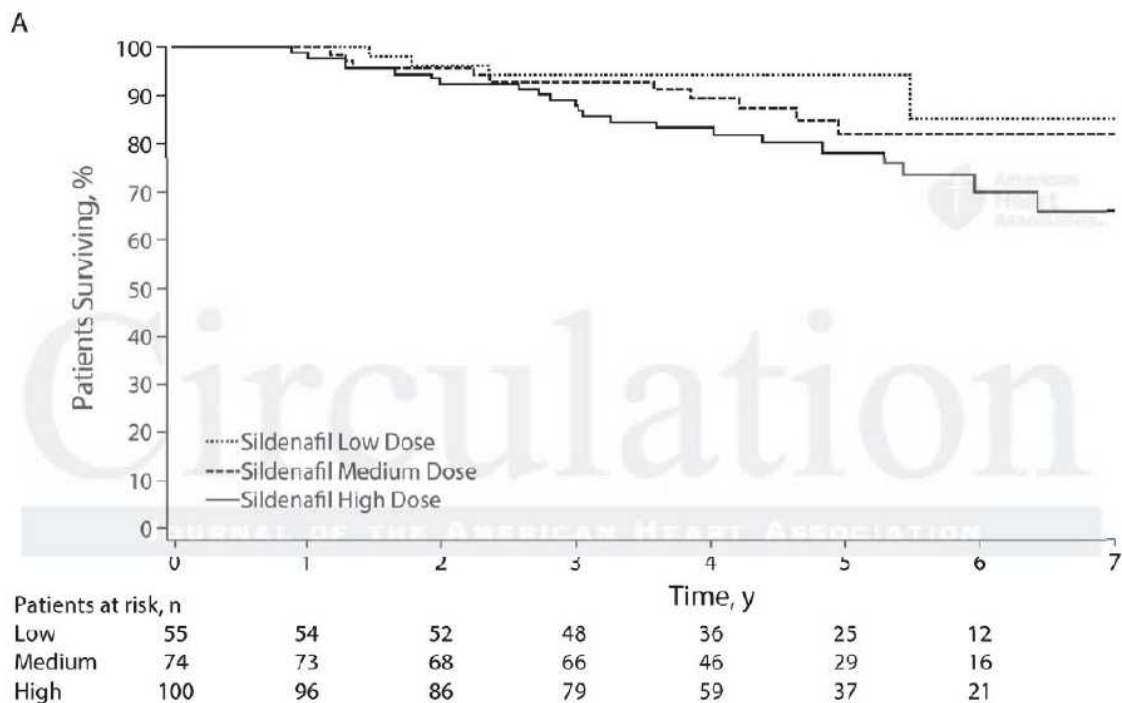
W poniższej tabeli przedstawiono rozkład przeżycia chorych w poszczególnych grupach w 1, 2 i 3 roku od rozpoczęcia badania STARTS-1.

Tab. 3. Przeżycie w poszczególnych grupach chorych od rozpoczęcia badania STARTS-1.

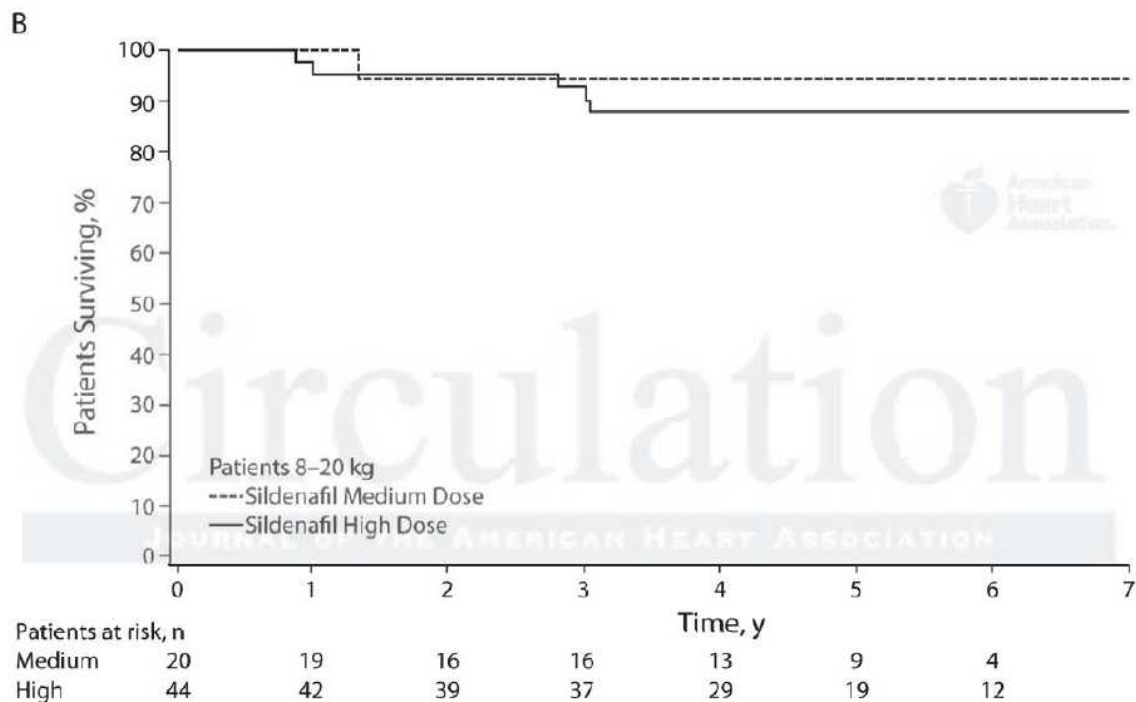
Przeżycie	1 rok, n (%)	2 rok, n (%)	3 rok, n (%)
SIL-LD, n=42			
kontynuacja badania	37 (88)	32 (76)	30 (71)
zgon w czasie leczenia	0 (0)	1 (2)	2 (5)
przerwanie badania	5 (12)	9 (21)	10 (24)
- pacjent żyje	4 (10)	7 (17)	6 (14)
- zgon po zakończeniu leczenia	0 (0)	1 (2)	1 (2)
- utrata z obserwacji	1 (2)	1 (2)	3 (7)
SIL-MD, n=55			
kontynuacja badania	52 (95)	46 (84)	41 (75)
zgon w czasie leczenia	0 (0)	1 (2)	2 (4)
przerwanie badania	3 (6)	8 (15)	12 (22)
- pacjent żyje	2 (4)	4 (7)	7 (13)
- zgon po zakończeniu leczenia	0 (0)	2 (4)	3 (6)
- utrata z obserwacji	1 (2)	2 (4)	2 (4)
SIL-HD, n=77			
kontynuacja badania	68 (88)	59 (77)	54 (70)
zgon w czasie leczenia	1 (1)	5 (7)	7 (9)
przerwanie badania	8 (10)	13 (17)	16 (21)
- pacjent żyje	5 (7)	6 (8)	5 (7)
- zgon po zakończeniu leczenia	0 (0)	0 (0)	2 (3)
- utrata z obserwacji	3 (4)	7 (9)	9 (12)
PLA, n=60			
kontynuacja badania	49 (82)	47 (78)	41 (68)
zgon w czasie leczenia	0 (0)	0 (0)	1 (2)
przerwanie badania	11 (18)	13 (22)	18 (30)
- pacjent żyje	7 (12)	8 (13)	12 (20)
- zgon po zakończeniu leczenia	0 (0)	0 (0)	1 (2)
- utrata z obserwacji	4 (7)	5 (8)	5 (8)

Poniżej przedstawiono oszacowane metodą Kaplana-Meiera przeżycie chorych w populacji ogólnej oraz w subpopulacjach chorych o masie ciała ≤ 20 kg i > 20 kg. Większe różnice przeżycia pomiędzy poszczególnymi grupami obserwowano u chorych o masie ciała > 20 kg, co jest widoczne po 2 roku analizy.

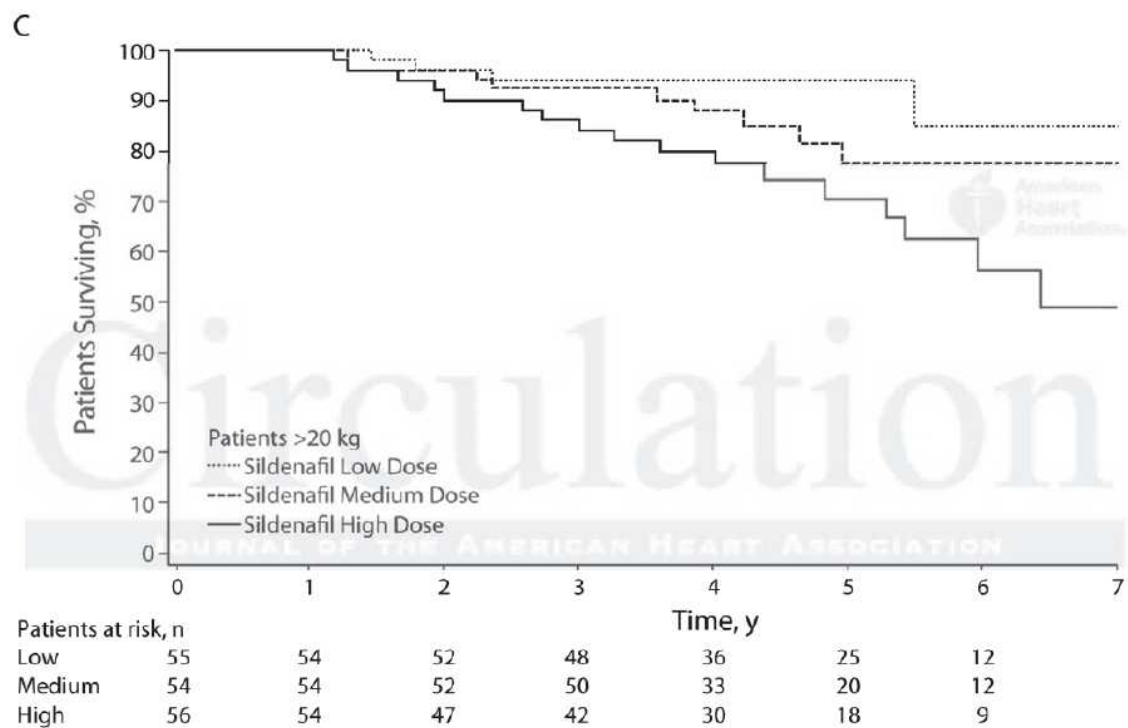
Ryc. 1. Przeżycie chorych (metoda Kaplana-Meiera) od rozpoczęcia leczenia sildenafiliem w badaniu STARTS-1 i STARTS-2 – populacja ogólna.



Ryc. 2. Przeżycie chorych (metoda Kaplana-Meiera) od rozpoczęcia leczenia syldenafilem w badaniu STARTS-1 i STARTS-2 – pacjenci o masie ciała ≤ 20 kg.



Ryc. 3. Przeżycie chorych (metoda Kaplana-Meiera) od rozpoczęcia leczenia syldenafilem w badaniu STARTS-1 i STARTS-2 – pacjenci o masie ciała > 20 kg.



Ryzyko zgonu było istotnie statystycznie większe w grupie pacjentów przyjmujących sildenafil w wysokich dawkach w porównaniu do placebo w analizie obejmującej okres od rozpoczęcia badania STARTS-1 (HR=4,73 [95% CI: 1,60; 13,97]) oraz grup leczonych sildenafilem w niskich dawkach od rozpoczęcia badania STARTS-1 i terapii sildenafilem (odpowiednio: HR=3,38 [95% CI: 1,23; 9,27] i HR=3,95 [95% CI: 1,46; 10,65]).

Tab. 4. Przeżycie dzieci z PAH leczonych sildenafilem – populacja ogólna.

Punkt końcowy	SIL-LD, HR [95% CI]	SIL-MD, HR [95% CI]	SIL-HD, HR [95% CI]
Od rozpoczęcia badania STARTS-1			
vs PLA	1,40 [0,37; 5,23]	2,44 [0,75; 7,92]	4,73 [1,60; 13,97]
vs SIL-LD	na	1,74 [0,58; 5,23]	3,38 [1,23; 9,27]
vs SIL-MD	na	na	1,94 [0,87; 4,33]
Od rozpoczęcia terapii sildenafilem			
vs SIL-LD	na	1,92 [0,65; 5,65]	3,95 [1,46; 10,65]
vs SIL-MD	na	na	2,06 [0,97; 4,38]

Większość zgonów obserwowano u pacjentów z gorszymi wyjściowymi parametrami w porównaniu do średniej dla populacji ogólnej - w analizie jednoczynnikowej wykazano, że 11 parametrów jest istotnie ($p < 0,05$) związanych ze śmiertelnością. Różnice w wyjściowych wartościach parametrów uznanych, jako czynniki rokownicze (zmiennie objaśniające) obserwowano również pomiędzy grupami, co może mieć związek ze zwiększoną śmiertelnością chorych w grupie SIL-HD vs SIL-LD.

W analizie obejmującej wyłącznie pacjentów, dla których dostępne były wyjściowe dane dla zmiennych objaśniających, brak uwzględnienia tych zmiennych w modelu dało zbliżone wyniki do otrzymanych w analizie podstawowej – poziom istotności statystycznej osiągnięto dla porównania SIL-HD vs PLA i SIL-HD vs SIL-LD w analizie uwzględniającej okres od rozpoczęcia badania STARTS-1 (odpowiednio: HR=4,69 [95% CI: 1,59; 13,86] i HR=3,26 [95% CI: 1,19; 8,93]) oraz SIL-HD vs SIL-LD w analizie uwzględniającej okres od rozpoczęcia terapii sildenafilem (HR=3,84 [95% CI: 1,42; 10,35]).

Tab. 5. Przeżycie dzieci z PAH leczonych syldenafilem – populacja pacjentów, dla których dostępne były wyjściowe dane dla zmiennych objaśniających. Brak uwzględnienia zmiennych w obliczeniach.

Punkt końcowy	SIL-LD, HR [95% CI]	SIL-MD, HR [95% CI]	SIL-HD, HR [95% CI]
Od rozpoczęcia badania STARTS-1			
vs PLA	1,44 [0,39; 5,39]	2,57 [0,79; 8,34]	4,69 [1,59; 13,86]
vs SIL-LD	na	1,78 [0,59; 5,35]	3,26 [1,19; 8,93]
vs SIL-MD	na	na	1,83 [0,82; 4,08]
Od rozpoczęcia terapii syldenafilem			
vs SIL-LD	na	1,95 [0,66; 5,74]	3,84 [1,42; 10,35]
vs SIL-MD	na	na	1,97 [0,92; 4,19]

Uwzględnienie w modelu zestawu 3 zmiennych objaśniających o najwyższej zdolności predykcyjnej (etiologia, wyjściowy RAP, wyjściowy PVRI) spowodowało obniżenie ryzyka zgonu w porównaniu do analizy podstawowej – poziom istotności statystycznej osiągnięto wyłącznie dla porównania SIL-HD vs SIL-LD w analizie uwzględniającej okres od rozpoczęcia terapii syldenafilem (HR=3,35 [95% CI: 1,23; 9,11]).

Tab. 6. Przeżycie dzieci z PAH leczonych syldenafilem – populacja pacjentów, dla których dostępne były wyjściowe dane dla zmiennych objaśniających, uwzględnienie 3 zmiennych (etiologia, wyjściowy RAP, wyjściowy PVRI).

Punkt końcowy	SIL-LD, HR [95% CI]	SIL-MD, HR [95% CI]	SIL-HD, HR [95% CI]
Od rozpoczęcia badania STARTS-1			
vs PLA	1,36 [0,36; 5,14]	2,01 [0,60; 6,75]	3,05 [0,98; 9,53]
vs SIL-LD	na	1,49 [0,48; 4,57]	2,25 [0,80; 6,34]
vs SIL-MD	na	na	1,52 [0,66; 3,49]
Od rozpoczęcia terapii syldenafilem			
vs SIL-LD	na	2,11 [0,71; 6,25]	3,35 [1,23; 9,11]
vs SIL-MD	na	na	1,59 [0,73; 3,45]

Uwzględnione w analizach dawki były zgodne z początkowym przypisaniem pacjentów do grup. Należy zwrócić jednak uwagę, że aż u 51% pacjentów z grupy SIL-LD zwiększono dawkę syldenafilu, podczas gdy u chorych w grupie SIL-MD i SIL-HD zwiększenie dawki nastąpiło jedynie u odpowiednio 15% i 13 % pacjentów.

Tab. 7. Zmiany wielkości dawek sildenafilu w poszczególnych grupach w czasie trwania badania.

Zmiana dawki*, n (%)	SIL-LD, n=55	SIL-MD, n=74	SIL-HD, n=100
zmniejszenie dawki	0 (0)	2* (3)	4 (4)
≥ 1 zwiększenie dawki	28 (51)	11 (15)	13 (13)
1 zwiększenie dawki	20 (36)	8 (11)	8 (8)
2 zwiększenia dawki	8 (15)	3 (4)	5 (5)
zwiększenie dawki z powodu zwiększenia masy ciała	19 (35)	36 (49)	40 (40)

* zmniejszenie dawki u 1 pacjenta w badaniu STARTS-1.

Poniżej przedstawiono częstość występowania zgonów po uwzględnieniu rzeczywistych dawek sildenafilu przyjmowanych przez chorych w badaniu.

Tab. 8. Częstość występowania zgonów po uwzględnieniu rzeczywistych dawek sildenafilu przyjmowanych przez chorych w badaniu.

Punkt końcowy	SIL-LD, n/N (%)	SIL-MD, n/N (%)	SIL-HD, n/N (%)	SIL-CD, n/N (%)
zgony łącznie	5/55 (9)	10/74 (14)	22/100 (22)	37/229* (16)
Końcowa dawka w czasie leczenia**				
Niska	1/27 (4)	0/1 (0)	0/0 (0)	1/28 (4)
Średnia	3/20 (15)	7/62 (11)	0/3 (0)	10/85 (12)
Wysoka	1/8 (13)	3/11 (27)	22/97 (23)	26/116 (22)
Końcowa dawka				
brak leczenia	2/17 (12)	4/24 (17)	5/29 (17)	11/70 (16)
Niska	0/15 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/15 (0)
Średnia	2/18 (11)	3/41 (7)	0/3 (0)	5/62 (8)
Wysoka	1/5 (20)	3/9 (33)	17/68 (25)	21/82 (26)
Dawka modalna				
brak leczenia	1/12 (8)	0/8 (0)	3/14 (21)	4/34 (12)
Niska	4/37 (11)	0/0 (0)	0/0 (0)	4/37 (11)
Średnia	0/2 (0)	9/63 (14)	0/2 (0)	9/67 (13)
Wysoka	0/4 (0)	1/3 (33)	19/84 (23)	20/91 (22)

* z 234 pacjentów w badaniu STARTS-1, 5 pacjentów w grupie placebo nie brało udziału w badaniu STARTS-1, stąd nigdy nie otrzymało sildenafilu;

** uwzględniono pacjentów, którzy przerwali leczenie – przyjęto ostatnią dawkę przyjmowaną przez tych chorych.

Przyjmowanie dawek wyższych niż przypisane dla danej masy ciała mogło spowodować poprawę przeżycia. W grupie SIL-LD dawki wyższe stosowało 51% chorych, natomiast SIL-HD – 13% chorych, co mogło wpłynąć na obserwowane istotne różnice śmiertelności pomiędzy grupami SIL-HD i SIL-LD.

2.2.3 Bezpieczeństwo

U większości pacjentów obserwowano ≥ 1 ZN w czasie trwania badań STARTS-1 i STARTS-2, z czego najczęściej raportowano infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy i wymioty – ból głowy (15%) i wymioty (6%) były najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem. Większość ZN było o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 41% pacjentów (n=97), najczęściej infekcje (n=43, w tym zapalenie płuc [n=16] i infekcje górnych dróg oddechowych [n=7]), zaburzenia oddechowe (n=32, w tym pogorszenie PH [n=12] i pogorszenie PAH [n=7]), zaburzenia sercowe (n=26, w tym niewydolność serca [n=11]).

5 ciężkich zdarzeń niepożądanych uznano za związane z przyjmowanym leczeniem (po 1 zdarzeniu: niska dawka - zapalenie jelit; średnia dawka - drgawki; wysoka dawka - nadwrażliwość i stridor, hipoksja, arytmia komorowa).

17 pacjentów przerwało badanie STARTS-1 lub STARTS-2 z powodu ZN (w większości związanych z badaną chorobą), jedynie 5 ZN uznano za związane z przyjmowanym leczeniem (po 1 zdarzeniu: spadek masy ciała, drgawki, stridor, duszność i hipoksja, wysypka plamista).

Tab. 9. Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach STARTS-1 i STARTS-2 łącznie.

Zdarzenia niepożądane, n (%)	PLA, n=60	SIL-LD, n=42	SIL-MD, n=55	SIL-HD, n=77	SIL+PLA, n=234
ZN łącznie	57 (95)	41 (98)	55 (100)	72 (94)	225 (96)
ZN związane z leczeniem	31 (52)	19 (45)	23 (42)	42 (55)	115 (49)
Ciężkie ZN łącznie	15 (25)	12 (29)	33 (60)	37 (48)	97 (41)
Ciężkie ZN związane z leczeniem	0 (0)	1 (2)	1 (2)	3 (4)	5 (2)
ZN pow. przerw. leczenia łącznie	5 (8)	2 (5)	5 (9)	4 (5)	16 (7)
ZN pow. przerw. leczenia związ. z leczeniem	1 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (3)	5 (2)
Infekcje górnych dróg oddechowych	18 (30)	7 (17)	17 (31)	29 (38)	71 (30)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq 10\%$ w którejkolwiek z grup					
Ból głowy	19 (32)	12 (29)	12 (22)	20 (26)	63 (27)
Wymioty	9 (15)	13 (31)	12 (22)	20 (26)	54 (23)
Zapalenie oskrzeli	7 (12)	9 (21)	13 (24)	15 (19)	44 (19)
Zapalenie gardła	10 (17)	13 (31)	8 (15)	10 (13)	41 (18)
Kaszel	10 (17)	6 (14)	12 (22)	12 (16)	40 (17)
Zapalenie nosogardzieli	15 (25)	9 (21)	6 (11)	10 (13)	40 (17)
Gorączka	4 (7)	7 (17)	13 (24)	16 (21)	40 (17)
Biegunka	11 (18)	5 (12)	9 (16)	13 (17)	38 (16)

Zdarzenia niepożądane, n (%)	PLA, n=60	SIL-LD, n=42	SIL-MD, n=55	SIL-HD, n=77	SIL+PLA, n=234
Krwawienie z nosa	4 (7)	4 (10)	10 (18)	8 (10)	26 (11)
Angina	7 (12)	7 (17)	3 (5)	8 (10)	25 (11)
Nieżyt nosa	6 (10)	4 (10)	6 (11)	7 (9)	23 (10)
Nadciśnienie płucne	5 (8)	3 (7)	6 (11)	4 (5)	23 (10)
Zawroty głowy	6 (10)	6 (14)	3 (5)	8 (10)	23 (10)
Ból w klatce piersiowej	5 (8)	4 (10)	2 (4)	12 (16)	23 (10)
Zapalenie płuc	4 (7)	4 (10)	8 (15)	7 (9)	23 (10)
Grypa	8 (13)	2 (5)	5 (9)	7 (9)	22 (9)
Tętnicze nadciśnienie płucne	1 (2)	3 (7)	4 (7)	12 (16)	20 (9)
Zwiększona częstość erekcji*	1 (5)	0 (0)	4 (7)	3 (12)	8 (9)
Ból brzucha	3 (5)	2 (5)	3 (5)	11 (14)	19 (8)
Zapalenie żołądka i jelit	7 (12)	3 (7)	3 (5)	6 (8)	19 (8)
Nudności	2 (3)	1 (2)	5 (9)	10 (13)	18 (8)
Utrata przytomności	3 (5)	4 (10)	7 (13)	4 (5)	18 (8)
Zmęczenie	3 (5)	4 (10)	6 (11)	5 (6)	18 (8)
Ból górnej części brzucha	3 (5)	0 (0)	5 (9)	9 (12)	17 (7)
Zapalenie ucha	6 (10)	2 (5)	4 (7)	3 (4)	15 (6)
Infekcja gardła	2 (3)	2 (5)	6 (11)	4 (5)	14 (6)

* obejmuje również określenie "spontaniczny wzwód"; przedstawiono, jako odsetek u mężczyzn w każdej grupie (łącznie n = 89).

2.3 Wnioski

Pomimo niewyjaśnionej zwiększonej śmiertelności u dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym przyjmujących wysokie dawki sildenafilu w porównaniu do grupy przyjmującej niskie dawki leku (co może częściowo mieć związek z różnicami w charakterystyce wyjściowej pacjentów oraz różnicami w częstości zmian dawek w czasie trwania badania pomiędzy grupami), w badaniu wykazano korzystne przeżycie dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym leczonych sildenafiliem. Niemniej jednak, w oparciu o wyniki skuteczności uzyskane w badaniu STARTS-1 oraz długoterminowe dane na temat przeżycia w badaniu STARTS-2, zalecane jest stosowanie niższych dawek sildenafilu (zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego).

Po analizie wyników badania STARTS-2, u wszystkich pacjentów kontynuujących badanie zalecono obniżenie dawek sildenafilu do dawek zatwierdzonych na terenie Unii Europejskiej.

Spis tabel

Tab. 1. Częstość zgonów u dzieci z PAH od rozpoczęcia leczenia sildenafilem (≥ 3 lata leczenia).....	9
Tab. 2. Przeżycie 3-letnie w poszczególnych grupach chorych (metoda Kaplana-Meiera).....	9
Tab. 3. Przeżycie w poszczególnych grupach chorych od rozpoczęcia badania STARTS-1.....	10
Tab. 4. Przeżycie dzieci z PAH leczonych sildenafilem – populacja ogólna.....	13
Tab. 5. Przeżycie dzieci z PAH leczonych sildenafilem – populacja pacjentów, dla których dostępne były wyjściowe dane dla zmiennych objaśniających. Brak uwzględnienia zmiennych w obliczeniach.....	14
Tab. 6. Przeżycie dzieci z PAH leczonych sildenafilem – populacja pacjentów, dla których dostępne były wyjściowe dane dla zmiennych objaśniających, uwzględnienie 3 zmiennych (etiologia, wyjściowy RAP, wyjściowy PVRI).....	14
Tab. 7. Zmiany wielkości dawek sildenafilu w poszczególnych grupach w czasie trwania badania.....	15
Tab. 8. Częstość występowania zgonów po uwzględnieniu rzeczywistych dawek sildenafilu przyjmowanych przez chorych w badaniu.....	15
Tab. 9. Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach STARTS-1 i STARTS-2 łącznie.....	16

Spis rycin

Ryc. 1. Przeżycie chorych (metoda Kaplana-Meiera) od rozpoczęcia leczenia sildenafiliem w badaniu STARTS-1 i STARTS-2 – populacja ogólna.....	11
Ryc. 2. Przeżycie chorych (metoda Kaplana-Meiera) od rozpoczęcia leczenia sildenafiliem w badaniu STARTS-1 i STARTS-2 – pacjenci o masie ciała ≤ 20 kg.....	12
Ryc. 3. Przeżycie chorych (metoda Kaplana-Meiera) od rozpoczęcia leczenia sildenafiliem w badaniu STARTS-1 i STARTS-2 – pacjenci o masie ciała > 20 kg.....	12

Piśmiennictwo

- ¹ ██████████ Sildenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza kliniczna. Warszawa, marzec 2014.
- ² Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, Layton G, Konourina I, Zhang M, Ivy DD; on behalf of the STARTS-2 investigators. STARTS-2: Long-Term Survival With Oral Sildenafil Monotherapy in Treatment-Naive Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2014 Mar 17. [Epub ahead of print].
- ³ Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, Sastry BK, Pulido T, Layton GR, Serdarevic-Pehar M, Wessel DL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2012 Jan 17;125(2):324-34.