

Baggrundsnotat vedr. specifik medicinsk behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for specifik medicinsk behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	1. december 2016	Version: 1.1 Dok.nr: 257812 Offentliggjort: Januar 2017

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund	3
5 Lægemidler	4
6 Metode	5
7 Effekt og bivirkninger	8
8 Adherence	20
9 Håndtering af lægemidlerne	21
10 Værdier og præferencer	22
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	23
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	25
13 Kriterier for igangsætning af behandling	25
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	26
15 Kriterier for skift af behandling	26
16 Kriterier for seponering af behandling	27
17 Algoritme	27
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	27
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	27
20 Bilagsoversigt	27
21 Referencer	28
22 Fagudvalgets sammensætning	32
23 Ændringslog	32
Bilag 1 - Litteraturløse	33
Bilag 2 - Resultater på udvalgte effekt-/bivirkningsmål	37
Bilag 3 - Overblik over resultater fra kombinationsstudier	60
Bilag 4 - Fordele og ulemper ved de tre prostanoider	61

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

- Indled behandlingen af nydiagnosticerede patienter i WHO funktionsklasse II-III med et oralt lægemiddel.
- Indled behandlingen af nydiagnosticerede patienter i WHO funktionsklasse IV med et parenteralt prostanoid.
- Anvend det rekommanderede af de syv ligestillede lægemidler, ambrisentan, bosentan, macitentan, tadalafil, sildenafil, riociguat eller selexipag som monoterapi til nydiagnosticerede patienter i WHO funktionsklasse II-III.
- Anvend treprostiniil som vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticerede patienter i WHO funktionsklasse IV.
- Kombinationsbehandling for patienter, der fortsat er i funktionsklasse II og III trods monoterapi: Anvend som 2. stof et oralt lægemiddel fra en anden farmakologisk klasse, jvf. anbefalingerne i afsnit 13.
- Kombinationsbehandling for patienter, der fortsat er i funktionsklasse II og III, trods 2-stofs peroral behandling: Anvend som 3. stof et oralt lægemiddel fra en tredje farmakologisk klasse, jvf. anbefalingerne i afsnit 13.

3 Forkortelser

6MWD	6 Minute Walk Distance/6-minutters gangdistance
6MWT	6 Minute Walk Test/6-minutters gangtest
APAH	PAH associeret med fx bindevævssygdom eller kongenit hjertesygdom
ERA	Endothelin-receptor antagonist
IPAH	Idiopatisk PAH
PAH	Pulmonal Arteriel Hypertension
PDE5-I	Phosphodiesterase Inhibitor/phosphodiesterase5-hæmmer
PRA	Selektiv inositol trifosfat prostacyklin receptor agonist
PH	Pulmonal Hypertension
PVR	Pulmonary Vascular Resistance/lungekarmodstand
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT	Randomised Controlled Trial/randomiseret kontrolleret undersøgelse
sGCS	Soluble Guanylate Cyclase Stimulator
TTCW	Time To Clinical Worsening/tid til klinisk forværring

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Baggrundsnotatet vedrører medicinsk behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne med specifikke PAH-lægemidler, der er registreret i Danmark. Notatet sigter overordnet på at vurdere den kliniske effekt og præparaters ligeværdighed med virkning på PAH, både som monoterapi og som kombinationsbehandling.

En lille fraktion af PAH-patienter, såkaldte "vasoresponders", kan behandles med højdosis calciumantagonister. Denne behandling beskrives ikke nærmere i notatet, ligesom anden farmakologisk behandling med eksempelvis antikoagulantika, diuretika eller kontinuerlig hjemmeiltbehandling eller non-farmakologisk behandling med fysisk træning, atriaseptostomi eller lungetransplantation heller ikke omtales.

Baggrundsnotatet beskriver ikke nærmere detaljer omkring selve udredningen af pulmonal hypertension. Der henvises i stedet til nationale og internationale guidelines (1,2). Det skal dog understreges, at det er en afgørende præmis inden initiering af medicinsk behandling, at alle patienter har gennemgået fuldt udredningsprogram, inklusiv højresidig hjertekateterisation, og er korrekt diagnosticerede og grupperet i henhold til WHO klassifikationen (3).

PAH udgør en undergruppe af den overordnede diagnose pulmonal hypertension (PH), som i WHO-regi er inddelt i fem undergrupper, afhængig af den underliggende patofysiologi.

1. Pulmonal arteriel hypertension
2. Pulmonal hypertension ved venstresidig hjertesygdom
3. Pulmonal hypertension ved lungesygdom
4. Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (CTEPH)
5. Pulmonal hypertension med uklar og/eller multifaktoriel mekanisme

Pulmonal hypertension (uanset undergruppe) er af WHO inddelt yderligere i fire funktionsklasser (FC), svarende til symptomernes sværhedsgrad

FC I	Ingen begrænsning af fysisk aktivitet. Ordinær fysisk aktivitet medfører ikke usædvanlig dyspnø, træthed, brystsmerte eller nærsynkope
FC II	Nogen begrænsning af fysisk aktivitet. Patienterne er veltilpasse i hvile. Ordinær fysisk aktivitet medfører usædvanlig dyspnø, træthed, brystsmerte eller nærsynkope
FC III	Markant begrænsning af fysisk aktivitet. Patienterne er veltilpasse i hvile. Mindre end ordinær fysisk aktivitet medfører usædvanlig dyspnø, træthed, brystsmerte eller nærsynkope
FC IV	Patienterne er ude at stand til at være fysisk aktive uden symptomer. Udviser tegn på højresidigt hjertesvigt. Dyspnø og/eller træthed selv i hvile. Ubehaget øges ved enhver form for fysisk aktivitet.

PAH er en sjælden progressiv sygdom i lungekredsløbet, som overvejende angriber modstandskarrene. Patofysiologisk findes - svarende til lungearterioler - proliferation af alle lag i karvæggen, endotheldysfunktion, aktiv vasokonstriktion samt *in-situ* trombose. PAH-patienter udgør en heterogen gruppe, som overvejende omfatter patienter med idiopatisk PAH og PAH associeret til bindevævssygdom eller kongenit hjertesygdom med aktuel eller tidligere intrakardial shunt, herunder Eisenmengers syndrom.

Historisk set er der beskrevet en ringe overlevelse fra diagnosetidspunktet. I en amerikansk kohorte fra primo 1980'erne beskrives således en median overlevelse på 2,6 år fra diagnose-tidspunktet, svarende til en 5-års overlevelse på kun 34 % (4). Sygdommen kan ikke kureres. Dødsårsagen er progredierende højresidigt hjertesvigt.

Gennem de seneste ca. 20 år, parallelt med udviklingen af specifikke pulmonalt vasoaktive farmaka, er der registreret en betydelig forbedring i overlevelsen. I det store amerikanske REVEAL-register er 5-års overlevelsen nu på 70 %, svarende til en median overlevelse på 7 år (5). Herhjemme er der i en kohorte af incidente tilfælde fra 2000 til 2012 fundet en 5-års overlevelse på samme niveau (6).

Den tilgængelige medicinske behandling sigter på at reducere graden af højresidigt hjertesvigt gennem reduktion af afterload. Effekten af de tilgængelige lægemidler udøves via direkte vasorelaxation samt via antiproliferative egenskaber i lungekredsløbet. Trods behandling vil stort set ingen patienter opnå normalisering af pulmonaltrykket, og sygdommen vil være progredierende. Behandlingsmålene er reduktion i symptomer (WHO funktionsklasse), øget arbejdskapacitet (6MWT), bedret hæmodynamik (højresidig hjertekateterisation), forebyggelse af klinisk forværring (typisk WHO funktionsklasse, 6MWT og genindlæggelse), bedret livskvalitet og ultimativt en bedret overlevelse.

Principperne for den medicinske behandling i Danmark følger de principper, som anbefales efter 5. World Symposium on Pulmonary Hypertension (7,8). Overordnet set vil patienter i funktionsklasse II-III starte oral behandling, som udvides til oral kombinationsbehandling ved utilfredsstillende effekt. Nydiagnosticerede patienter i funktionsklasse IV behandles med parenteral prostanoid. Patienter, der forværres til funktionsklasse IV behandles med tillæg af parenteral prostanoid til den orale kombinationsbehandling. Nye studier undersøger effekten af kombinationsbehandling allerede ved diagnosetidspunktet.

I Danmark behandles patienter med PAH på en af de to højtspecialiserede enheder på enten Rigshospitalet eller Skejby.

4.2 Patientgrundlag

Incidensen af PAH i Danmark er cirka 3/million/år, og prævalensen er ca. 15/million (6). Idiopatisk PAH forekommer hyppigere hos kvinder end hos mænd, og den gennemsnitlige alder ved diagnosetidspunkt er 50 år (5). Det skønnes, at 90-95 % af PAH-patienterne i Danmark er i behandling med specifikke PAH-lægemidler.

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler:

Endothelinreceptor antagonist (ERA)

C02KX02 ambrisentan p.o.

C02KX01 bosentan p.o.

C02KX04 macitentan p.o.

Phosphodiesterase5-hæmmere (PDE5-I)

G04BE03 sildenafil p.o.

G04BE08 tadalafil p.o.

Soluble guanylate cyclase stimulatorer (sGCS)

C02KX05 riociguat p.o.

Prostanoider

B01AC09 epoprostenol i.v. (via ekstern pumpe)

B01AC11 iloprost inh.

B01AC21 trepostinil s.c. (via ekstern pumpe) & i.v. (via ekstern eller implanteret pumpe)

Selektive inositol trifosfat prostacyklin receptor agonister (PRA)

B01AC27 selexipag p.o.

Sildenafil findes markedsført under adskillige handelsnavne. Kun ét af disse er formelt godkendt til behandling af PAH (Revatio® i styrken 20 mg) (9), hvorimod de øvrige er godkendt til behandling af erektil dysfunktion (i styrkerne 25 - 100 mg) (10). Tilsvarende er det kun tadalafil, markedsført under handelsnavnet Adcirca (i styrken 20 mg), som formelt er godkendt til PAH (11), hvorimod tadalafil markedsført under handelsnavnet Cialis (i styrkerne 2,5 - 20 mg) er godkendt til behandling af benign prostatahyperplasi og erektil dysfunktion (12). Idet der i det internationale miljø hersker usikkerhed omkring de optimale doser, har RADS ønsket at vurdere, om der er klinisk relevant forskel på de anførte doser ved behandling af PAH.

Trepostinil markedsføres som infusionsvæske til subkutan eller intravenøs anvendelse. I SPC'et beskrives brug af eksterne pumper (13). Inden for de senere år er der dog publiceret erfaringer med i.v. administration via en implanteret pumpe (14-16). RADS har ønsket at vurdere, om der er klinisk relevante fordele knyttet til en eller flere af de nævnte administrationsveje og devices.

Prostanoiderne, ERA'erne, riociguat og selexipag er klassificeret til begrænset udlevering fra sygehus og udleveres derfor vederlagsfrit (17).

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

RADS har valgt at beskæftige sig med følgende kliniske spørgsmål:

- Kan de orale lægemidler ligestilles til nydiagnosticerede patienter i WHO-FC II-III?
- Kan prostanoiderne og de forskellige devices ligestilles til vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticerede patienter i WHO-FC IV?
- Hvordan behandles patienter, der forværres eller har manglende klinisk respons på monoterapi?
- Hvordan behandles patienter, der forværres eller har manglende klinisk respons på 2-stofs kombinationsbehandling?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effekt-/bivirkningsmål

De kliniske spørgsmål leder frem til følgende fire PICO'er, som tager udgangspunkt i behandlingsalgoritmen fra 5. World Symposium on Pulmonary Hypertension (7).

PICO 1

Population

- Nydiagnosticerede patienter i WHO-FC II-III (let til moderat påvirkede patienter)

Interventioner

- Ambrisentan p.o.
- Bosentan p.o.
- Macitentan p.o.
- Selexipag p.o.
- Sildenafil p.o.
- Tadalafil p.o.
- Riociguat p.o.

Komparatorer

- De samme som I'erne

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Mortalitet (kritisk)
- Klinisk forværring (vigtigt)
- 6 minutters gangtest/-distance (6MWT/6MWD) (vigtigt)
- Behandlingsophør pga. bivirkninger (vigtigt)
- Lungekarmodstand (PVR) (vigtigt)

PICO 2

Population

- Nydiagnosticerede patienter i WHO-FC IV (svært påvirkede patienter)

Interventioner

- Epoprostenol i.v.
- Iloprost inh.
- Trepostinil s.c. & i.v.

Komparatorer

- De samme som I'erne

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Mortalitet (kritisk)
- Klinisk forværring (vigtigt)
- 6 minutters gangtest/-distance (6MWT/6MWD) (vigtigt)
- Behandlingsophør pga. bivirkninger (vigtigt)
- Lungekarmodstand (PVR) (vigtigt)

PICO 3

Population

- Patienter, der forværres eller har manglende klinisk respons på monoterapi

Interventioner

- 2-stofs kombinationer

Komparatorer

- De samme som I'erne

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Mortalitet (kritisk)
- Klinisk forværring (vigtigt)
- 6 minutters gangtest/-distance (6MWT/6MWD) (vigtigt)
- Behandlingsophør pga. bivirkninger (vigtigt)
- Lungekarmodstand (PVR) (vigtigt)

PICO 4

Population

- Patienter, der forværres eller har manglende klinisk respons på 2-stofs kombinationsbehandling

Interventioner

- 3-stofs kombinationer

Komparatorer

- De samme som I'erne

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Mortalitet (kritisk)
- Klinisk forværring (vigtigt)
- 6 minutters gangtest/-distance (6MWT/6MWD) (vigtigt)
- Behandlingsophør pga. bivirkninger (vigtigt)
- Lungekarmodstand (PVR) (vigtigt)

Rationaler for valg af effekt-/bivirkningsmål

Klinisk forværring

I dag anbefales fra både fagkredse og regulatorisk side at anvende tid til klinisk forværring (TTCW) eller andel, der oplever klinisk forværring, som endepunkt i studierne, da TTCW har vist sig at have prognostisk betydning (18). Derfor er der i de seneste år gennemført studier med dette som primært endepunkt. Klinisk forværring er et kombineret endepunkt bestående af forværring af PAH eller død (forværring typisk defineret som fald i 6MWD, genindlæggelse, påvirkning af dyspnø-index, livskvalitet, intensivering af farmakologisk behandling eller lignende). Endepunktet er forskelligt defineret i forskellige studier, og det er derfor ikke muligt at definere en entydig grænse for klinisk betydende forskelle. I dette dokument anses en statistisk signifikant forskel for ensartethedens skyld for at være klinisk betydende.

6 minutters gangtest/-distance

Ændring i 6 minutters gangtest/-distance (6MWT/6MWD) efter 12-16 ugers behandling har historisk set fungeret som primært endepunkt i langt de fleste studier. Det er dog dokumenteret, at der er en ringe korrelation mellem ændring af 6MWT/6MWD og mortalitet hos patienter med PAH (19). Det er desuden dokumenteret, at 6MWT/6MWD er mere

påvirkelig ved lavere funktionsniveauer/lavere baseline 6MWT/6MWD (19). En forskel på 33 m anses dog for at være klinisk betydende ved monoterapi (20). Ved lav-symptomatisk PAH eller ved kombinationsbehandling vil det være vanskeligere at påvise effekt af behandlingen på 6MWT/6MWD, idet parameteren ved baseline vil være tættere på det maksimalt opnåelige ("ceiling effect").

Behandlingsophør pga. bivirkninger

Idet lægemidlernes virkningsmekanismer og derfor også bivirkningsprofil er forskellige, anvendes andelen, der ophører med studiemedicin, som en proxy-parameter for lægemidlernes samlede bivirkningstygde. For ERA'erne lægges desuden vægt på andelen, der ophører pga. leverbivirkninger.

Lungekarmodstand

Lungekarmodstand (PVR) er et ofte anvendt hæmodynamisk mål for sygdommens sværhedsgrad. PVR angives i forskellige enheder: 1 Wood unit (WU) = 1 mm Hg x min x L⁻¹ = 80 dyne x sek x cm⁻⁵ (21). I dette dokument anses et statistisk signifikant fald i PVR for at være klinisk betydende.

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

RADS har primært baseret sig på randomiserede undersøgelser af de vurderede interventioner, identificeret ved søgning på enkeltstofferne og kombinationer heraf i november 2014. Der er søgt i PubMed og Embase (se søgestrengene og litteraturlist i bilag 1). Hovedvægten er lagt på RCT, der er publiceret efter peer review. Enkelte RCT-resultater foreligger endnu kun på abstract-niveau. Disse er også medtaget for fuldstændighedens skyld. Derudover har behandlingsalgoritmen fra 5. World Symposium on Pulmonary Hypertension (7) været inddraget i arbejdet.

Notatet er efterfølgende opdateret med selexipag. Søgningerne er opdateret i august 2016, og litteraturlist i bilag 1 justeret.

7 Effekt og bivirkninger

I det følgende beskrives resultaterne fra randomiserede studier af hhv. monoterapi og kombinationsterapi med de vurderede lægemidler. Der foreligger ingen head-to-head undersøgelser, hvorfor den indbyrdes vurdering af lægemidlernes effekt og bivirkninger baseres på resultaterne fra de foreliggende placebo-kontrollerede studier og på klinisk erfaring.

De konkrete studieresultater er præsenteret på skemaform i bilag 2.

7.1 Monoterapi

Delkonklusioner vedr. effekt og bivirkninger:

WHO funktionsklasse II-III

Der er ikke videnskabelig evidens for, eller klinisk erfaring der tyder på, betydende forskelle med hensyn til effekt mellem lægemiddelgrupperne vedr. behandling af FC II - III. RADS vurderer derfor, at ambrisentan 5-10 mg x 1 dgl., bosentan 125 mg x 2 dgl., macitentan 10 mg x 1 dgl., sildenafil 20-80 mg x 3 dgl., tadalafil 40 mg x 1 dgl., riociguat 2,5 mg x 3 dgl. og selexipag 200-1.600 mikrog x 2 dgl. overordnet betragtet er ligeværdige, hvad angår effekt og bivirkningsbyrde. Vurderingen gælder, selvom effekten er påvist ved brug af forskellige effektparametre, og selvom bivirkningsprofilerne er forskellige.

WHO funktionsklasse IV

RADS vurderer, at de parenterale prostanoider (epoprostenol, iloprost og treprostinil) er ligeværdige, hvad angår effekt, om end epoprostenol som det eneste er vist at reducere

mortaliteten i et randomiseret studie. Årsagen til den manglende direkte dokumentation for de øvrige prostanoiders indflydelse på dødeligheden vurderes at være, at i de placebokontrollerede studier for de øvrige prostanoider har de undersøgte grupper i nogle studier haft mindre avanceret sygdom (lavere PVR, bedre funktionsklasse), og dels er der anvendt lavere dosering af det undersøgte prostanoid. Langtidsopfølgning i åbne studier med treprostiniil synes at vise samme langtidsoverlevelse som for epoprostenol (22).

Herudover foreligger ikke data, som sandsynliggør klinisk betydende forskelle mellem prostanoiderne. RADS vurderer tillige, at prostanoidernes farmakologiske bivirkninger (hypotension/synkope, kæbesmerter, flushing og GI-bivirkninger) synes at være af samme størrelsesorden. Der er omvendt betydelige forskelle i de bivirkninger, som er knyttet til administrationsvejen. RADS vurderer, at disse er alvorligst og hyppigst forekommende i forbindelse med s.c. infusion (smerter ved injektionsstedet) og ved i.v. infusion via ekstern pumpe (sepsis), hvorimod inhalation og i.v. infusion via implanterbar pumpe vurderes at være forbundet med meget få bivirkninger knyttet til administrationsvejen.

7.1.1 Monoterapi med ERA

Ambrisentan

Konklusion

RADS finder, at monoterapi med ambrisentan 5 mg x 1 dgl. har statistisk signifikant effekt på 6MWD (moderat evidensniveau) og klinisk forværring (primært udtræden af studiet før tid) (moderat evidensniveau) hos PAH-patienter i WHO funktionsklasse II-III, og vurderer, at forskellene er klinisk betydende. Ambrisentan i dosen 10 mg x 1 dgl. er kun dokumenteret at medføre statistisk signifikant forbedring af 6MWD (moderat evidensniveau), men vurderes også at have effekt på den kliniske forværring. Der ses ingen betydende forskel på bivirkningerne ved øget dosis.

Baggrund

Effekten af ambrisentan som monoterapi til behandling af PAH er undersøgt i to dobbelt-blindede, placebokontrollerede multicenterstudier (ARIES-1 og ARIES-2). Resultaterne er publiceret i én artikel (23).

Det primære endepunkt i begge studier blev opgjort som ændring i 6MWD i forhold til baseline efter 12 ugers behandling. Patienterne var behandlingsnaive, fraset standard støttende terapi, og lå primært i WHO's funktionsklasse II og III (~90 %).

Efter 12 ugers behandling med 5 mg var den placebojusterede forbedring i middel-6MWD henholdsvis 31 m og 59 m sammenlignet med baseline i ARIES-1 og -2. For 10 mg-gruppen i ARIES-1 var den placebojusterede forbedring i middel-6MWD efter 12 uger 51 m. Der blev ikke fundet dosis-respons effekt på 6MWD (23).

Som et sekundært kombineret endepunkt blev tiden til klinisk forværring registreret. I ARIES-1 oplevede 9 % placebobehandlede klinisk forværring sammenlignet med 4 % i aktiv behandling (NS) (både 5 og 10 mg gruppen). Forskellen blev drevet af udtræden af studiet før tid. I ARIES-2 oplevede 22 % i placebobehandling klinisk forværring sammenlignet med 5 % behandlet med 5 mg ambrisentan. Forskellen var både statistisk og klinisk signifikant. Her blev forskellen drevet af hospitalisering og udtræden af studiet før tid. Der blev fundet en statistisk signifikant forbedring af andel med klinisk forværring ved brug af 5 mg ambrisentan (5 %) i forhold til placebo (15 %) ved sammenføring af data fra begge studier (23).

De hyppigste bivirkninger til ambrisentan på tværs af de to studier synes at være perifere ødemer, hovedpine og tilstoppet næse, hvor sidstnævnte synes at være dosisafhængig. Der var en ligelig fordeling mellem placebo og aktiv behandling i forhold til dem, som stoppede grundet bivirkninger. Der var ingen ambrisentanbehandlede patienter, der oplevede markante

leverenzymstigninger, mod tre placebobehandlede (23). Ikke desto mindre *skal* der indhentes leverenzymprøver inden opstart af ambrisentan. Desuden *anbefales* det under pågående behandling at kontrollere ALAT og ASAT en gang om måneden (24).

Bosentan

Konklusion

RADS finder, at bosentan øger funktionsevnen målt som 6MWT hos patienter med idiopatisk pulmonal arteriel hypertension og pulmonal arteriel hypertension associeret til bindevævs-sygdom i WHO kl. III og IV (moderat evidensniveau). Studierne har ikke styrke til at vurdere kliniske endepunkter sikkert. Men bosentan synes at have effekt herpå.

RADS finder, at bosentan reducerer PVR (moderat evidensniveau). Undersøgelsen støtter anvendelsen af bosentan til WHO funktionsklasse II.

RADS finder, at bosentan tåles af patienter med Eisenmengers syndrom og forbedrer PVR og 6MWD (moderat evidensniveau).

Baggrund

Effekten af bosentan (62,5 mg x 2 dgl. optitreret til 125 mg x 2 dgl.) som monoterapi er undersøgt i flere mindre dobbeltblindede, randomiserede og placebokontrollerede studier. Populationerne består af PAH-patienter med idiopatisk pulmonal arteriel hypertension (IPAH) og med associerede bindevævssygdomme (APAH) i NYHA-klasse III og IV (25,26) og i NYHA-klasse II (27). Bosentans effekt er endvidere undersøgt hos patienter med APAH ved kongenit hjertesygdom med Eisenmengers reaktion, som er i WHO funktionsklasse III (28).

Studie 351 (25) inkluderede 32 patienter med pulmonal arteriel hypertension, idiopatisk eller associeret til sklerodermi, i NYHA-klasse III-IV. Bosentanbehandling forlængede gangdistancen (primært endepunkt) med hele 76 m vs. placebo. Tre patienter i placebogruppen gik ud af studiet pga. klinisk forværring (sekundært endepunkt), medens ingen i bosentangruppen udgik (lavt evidensniveau).

I det lignende BREATHE-1 studie (26) blev 143 patienter randomiseret. I bosentan-gruppen blev gangdistancen forøget med 35 m vs. Baseline, medens den i placebogruppen forværredes med 8 m. Fravær af klinisk forværring fandtes efter 16 ugers blindet behandling hos 97 % af de bosentanbehandlede og hos 92 % af de placebobehandlede. Efter 28 uger var de tilsvarende fund 82 % og 60 %. Forskellen her er både klinisk og statistisk signifikant. I bosentan-gruppen fik 2 (3 %) patienter stigning i lever-aminotransferase på mere end 8 gange øvre normalværdi og udgik på grund af dette af studiet. Ingen i placebogruppen udgik pga. stigning i lever-aminotransferase. Leverbivirkninger forekom hyppigere i behandlingsgruppen (moderat evidensniveau).

EARLY-studiet (27) er en dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret multicenterundersøgelse af bosentan til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos patienter i WHO funktionsgruppe II. 86 patienter fik aktiv behandling (125 mg x 2 daglig), 91 patienter fik placebo. Der var 18 patienter med bindevævssygdom i den aktivt behandlede gruppe, mod 15 i placebogruppen; 16 patienter med medfødt hjertesygdom i hver gruppe.

Bosentan medførte et statistisk signifikant og klinisk betydende fald i PVR på 22 % (primært endepunkt). Der var en bedring i 6MWD (primært endepunkt) på 11,2 meter i den gruppe, som fik aktiv behandling, og en forværring på 7,9 meter i den gruppe, som fik placebo. Forskellen var hverken statistisk eller klinisk signifikant. Der var ligeledes tale om en signifikant reduktion i antallet af patienter, som oplevede klinisk forværring i løbet af 24 uger (3 % vs. 14 %) (sekundært endepunkt).

Der var ingen forskel i antal, som ophørte med behandling på grund af bivirkninger, i de to grupper. I bosentangruppen oplevede 70 % bivirkninger mod 65 % i placebogruppen. Også i dette studie var der i bosentangruppen markant flere, der oplevede leverpåvirkning (8 % vs 3 %) (moderat evidensniveau). Levertal *skal* derfor måles ved initiering af behandlingen og – i modsætning til de øvrige ERA – også hver måned under bosentanbehandling (29).

Breathe-5 studiet (28) er en dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret multicenterundersøgelse af bosentan til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos patienter med Eisenmengers syndrom i WHO funktionsgruppe III. I alt fik 37 patienter aktiv behandling (tablet 125 mg x 2 daglig), og 17 patienter fik placebo. De primære effektparametre var ændring i arteriel iltmætning som udtryk for, at behandlingen ikke havde uacceptable hæmodynamiske (bi)virkninger i form af øget veno-arteriel shunt samt lungekarmodstand (PVR) efter 16 uger. Som sekundær effektparameter registreredes bl.a. ændring i 6 minutters gangtest (6MWD) efter 16 uger. Klinisk forværring er ikke angivet som en effektparameter. Der var ingen ændring i den arterielle iltmætning. PVR viste en signifikant bedring på 472 dyn x sec/cm⁵, ligesom der var en bedring i 6MWD (53 m) i den gruppe, som fik aktiv behandling. I bosentangruppen ophørte 2 patienter (5 %) med behandling på grund af bivirkninger mod 2 patienter (12 %) i placebogruppen. I bosentangruppen oplevede 14 % alvorligere bivirkninger mod 18 % i placebogruppen.

Macitentan

Konklusion

RADS finder, at macitentan 10 mg x 1 dgl. som monoterapi forlænger tid til klinisk forværring (TTCW) efter 115 ugers behandling (højt evidensniveau). Forskellen er drevet af forværret PAH. Der er ingen signifikant effekt på 6MWT (moderat evidensniveau).

Baggrund

Effekten af macitentan som monoterapi til behandling af PAH er undersøgt i et dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (SERAPHIN) (30).

Det primære endepunkt var tid til forekomst af klinisk forværring (første morbiditets- eller mortalitetshændelse; TTCW), som regulatorisk og i fagkredse i dag anbefales som endepunkt i trials, da TTCW har vist sig at have prognostisk betydning. 6MWD var et sekundært endepunkt. Studiet var stort (+700 patienter) og inkluderede patienter med symptomatisk PAH (WHO II, III, IV) med og uden baseline behandling. Ved baseline var 36 % af de inkluderede patienter ikke i specifik PAH-behandling. Af dem fik 88 aktiv behandling med 10 mg macitentan, og 95 fik placebo. Disse patienter var primært i WHO funktionsklasse II (30). Nedenfor beskrives resultaterne for denne subpopulation. Resultaterne for patienterne, der fik lagt macitentan til øvrig specifik behandling, er beskrevet i afsnittet vedr. kombinationsbehandling.

Efter gennemsnitligt 115 ugers behandling var der registreret klinisk forværring hos 55 % af patienterne i placebogruppen versus 30 % i 10 mg macitentan monoterapi-gruppen. Forskellen er både statistisk og klinisk signifikant. Den blev overordnet set drevet af forværring af PAH og ikke af en forskel i mortalitet (30).

Der var ikke statistisk eller klinisk signifikant effekt på 6MWD hos patienterne i monoterapi (18 m). Dette kan muligvis skyldes, at monoterapi-populationen, som nævnt ovenfor, var relativt mildt påvirket af deres PAH (WHO II) (30).

De hyppigste bivirkninger til macitentan 10 mg sammenlignet med placebo er nasofaryngitis, hovedpine, anæmi og bronkitis. Der var ikke forskel på antal patienter, der stoppede behandling pga. bivirkninger, eller på ALAT-stigning til >3 ULN mellem grupperne (30,31). For macitentan *skal* der også indhentes leverenzymprøver inden opstart af behandling. Desuden *anbefales* det under pågående behandling at kontrollere ALAT og ASAT en gang om måneden (31).

7.1.2 Monoterapi med PDE₅-I

Sildenafil

Konklusion

RADS finder, at oral sildenafil i dosisintervallet 20 - 100 mg x 3 har vist en klinisk betydende og statistisk signifikant øgning i 6MWT, og at dosisintervallet 20-80 mg x 3 dgl. medfører dosisafhængig betydende reduktion i PVR. RADS finder ingen betydende forskel i bivirkningstygde mellem oral sildenafil sammenlignet med placebo (højt evidensniveau).

Baggrund

Et større randomiseret og placebokontrolleret klinisk forsøg med 277 patienter (idiopatisk PAH og PAH associeret med bindevævssygdom hos >85 % af studiepopulationen) (32) har vist klinisk betydende og statistisk signifikant øgning i fysisk kapacitet i form af 6MWT (primært endepunkt) efter 6-12 ugers behandling med oral sildenafil i doserne 20 mg (40m), 40 mg (44m), 80 mg (54 m) tre gange dagligt sammenlignet med placebo. Der var også statistisk signifikant og klinisk betydende reduktion i PVR (-171 til -310 dyn x sec/cm⁵) (sekundært endepunkt) sammenlignet med placebo. I samme studie fandtes ingen signifikant forskel i klinisk forværring sammenlignet med placebo (sekundært endepunkt) (32).

I et mindre studie med 40 patienter (50 % idiopatisk PAH, 50 % Eisenmengers syndrom) var der effekt på 6MWD på 66m ved en dosis på 100 mg x 3 dgl. (33).

Oral sildenafil medførte lette til moderate bivirkninger som følge af vasodilatation (f.eks. hovedpine, flushing), men ikke nogen betydende forskel i bivirkningstygde sammenlignet med placebo (32,33).

Tadalafil

Konklusion

RADS finder, at oral tadalafil som monoterapi i dosisintervallet 10 - 40 mg x 1 dgl. har vist klinisk betydende og statistisk signifikant dosisafhængig øgning i 6MWT. Der er ingen dokumenteret effekt på andelen med klinisk forværring. RADS finder ingen betydende forskel i bivirkningstygde mellem oral tadalafil sammenlignet med placebo (moderat evidensniveau).

Baggrund

Et randomiseret, placebokontrolleret klinisk forsøg med 405 patienter (idiopatisk eller associeret PAH) (34) har undersøgt effekten af tadalafil som monoterapi (46 %) eller som tillæg til bosentanbehandling (54 %).

I monoterapi subgruppen er vist klinisk betydende og statistisk signifikant øgning i 6MWT (primært endepunkt) efter 16 ugers behandling med oral tadalafil i dosis 10 mg, 20 mg eller 40 mg en gang dagligt sammenlignet med placebo (+44 m). I den samlede population er effekten opgjort per dosis og er her kun af betydende størrelsesorden ved 40 mg dgl. (34).

I den samlede population ses for den højeste dosering en statistisk signifikant og klinisk betydende effekt på andelen med klinisk forværring (5 % vs. 12 %) (sekundært endepunkt) (34).

Oral tadalafil medførte lette til moderate bivirkninger, som følge af vasodilatation (f.eks. hovedpine, flushing). Der fandtes ikke nogen betydende forskel i bivirkningstygde sammenlignet med placebo (34).

7.1.3 Monoterapi med sGCS

Riociguat

Konklusion

RADS finder, at oral riociguat i dosis 2,5 mg tre gange dagligt har vist en klinisk betydende og statistisk signifikant øgning i 6MWT, reduktion i PVR og lavere incidens af tilfælde med klinisk forværring sammenlignet med placebo. RADS finder ingen betydende forskel i bivirknings-tyngde sammenlignet med placebo (moderat evidensniveau).

Baggrund

Der foreligger et fase-3, randomiseret, placebokontrolleret klinisk forsøg med 380 patienter, hvoraf 50 % ikke modtog anden specifik behandling (idiopatisk PAH og PAH associeret med bindevævssygdom >85 % af studiepopulationen) (35). For subgruppen af patienter i monoterapi er resultaterne kun specificeret for det primære endepunkt (6MWT); øvrige resultater er opgjort for den samlede population.

I studiet ses klinisk betydende og statistisk signifikant øgning i 6MWT (38 m) i subgruppen i monoterapi og statistisk signifikant og klinisk betydende reduktion i PVR (-226 dyn x sec/cm⁵) i den samlede population efter 12 ugers behandling med oral riociguat i dosis 2,5 mg tre gange dagligt sammenlignet med placebo. Der fandtes en statistisk signifikant og klinisk betydende lavere incidens af tilfælde med klinisk forværring sammenlignet med placebo (1 % vs. 6 %) i den samlede population (35).

Der fandtes ingen betydende forskel i bivirkningstygde sammenlignet med placebo (35).

7.1.4 Monoterapi med prostanoider

Epoprostenol

Konklusion

RADS finder, at i.v. infusion af epoprostenol i individualiseret dosis har vist en klinisk betydende og statistisk signifikant effekt, vurderet på øgning i 6MWT, reduktion i PVR og i et enkelt studie også på mortalitet (moderat evidensniveau).

Baggrund

Der er publiceret tre ublindede, randomiserede kliniske forsøg med henholdsvis 24 patienter (idiopatisk PAH) (36), 81 patienter (idiopatisk PAH) (37) og 111 patienter (sklerodermi-associeret PAH) (38). Der er vist signifikant positiv effekt på hæmodynamik (PVR) (-5,5 hhv. -7,9 Wood Units) og signifikant øgning i fysisk kapacitet i form af 6MWT (60 hhv. 108 m) over 8-12 uger i to af studierne (37,38). I det tredje studie (36) forbedredes gangfunktionen markant i begge grupper. I studiet af Barst et al. (37) var der desuden signifikant reduceret mortalitet i gruppen behandlet med epoprostenol, med 8 dødsfald i kontrolgruppen og ingen i den aktive gruppe.

Der er ikke oplysninger om frafald pga. bivirkninger. De hyppigst forekommende farmakologiske bivirkninger er kæbesmerter, GI-gener og flushing. Infusion via ekstern pumpe medfører i studierne sepsis hos 4-10 %. Overordnet anslås hyppigheden af CVK relaterede infektioner ved kontinuerlig prostanoid-infusion til mellem 0,24 og 1,1 tilfælde per 1.000 behandlingsdøgn. Infektionerne er ofte alvorlige og kan blive livstruende for PAH-patienten (39).

Iloprost

Konklusion

RADS finder, at inhalation af iloprost 6-9 gange dagligt har klinisk betydende og signifikant effekt, vurderet på det kombinerede endepunkt øgning i funktionsklasse/6MWT, 6MWT alene, klinisk forværring samt PVR (lavt evidensniveau).

Baggrund

Et randomiseret, ublindet, placebokontrolleret klinisk forsøg med 203 patienter (idiopatisk eller associeret PAH) (40) har vist klinisk betydende og statistisk signifikant øgning i kombineret primært endepunkt (forbedring af NYHA-klasse og 10 % forbedret 6MWT) efter 12 ugers behandling med inhaleret iloprost 6-9 gange dagligt (16,8 % vs. 4,9 %). Der var også betydende forskel i 6MWT alene (+32 m i den samlede population og 54 m i subgruppen med idiopatisk PAH) og i det kombinerede endepunkt klinisk forværring + død (4,9 % vs. 11,8 %). Desuden fandtes fremgang på PVR, som forværredes i placebogruppen, men var uændret i iloprost-gruppen. Der var ingen effekt på mortalitet.

Væsentligste alvorlige bivirkninger var synkope. Mindre alvorlige var flushing og kæbesmerter. Hoste (som kunne være en device-relateret bivirkning) forekom ikke hyppigere i iloprost-gruppen end i placebogruppen (40).

Treprostinil

Konklusion

RADS finder, at kontinuerlig i.v. eller s.c. infusion af treprostinil i individualiseret dosis har vist en klinisk betydende og statistisk signifikant effekt, vurderet på øgning i 6MWT og til dels også hæmodynamiske variable (moderat evidensniveau).

Baggrund

Et 2:1 randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk forsøg med 44 patienter (idiopatisk eller associeret PAH) (41) i FC III og IV har vist statistisk signifikant effekt af kontinuerlig i.v. infusion af treprostinil via ekstern pumpe over 12 uger, med forbedring på 6MWT (+83 m) samt grænsesignifikant effekt på mortalitet (10 % vs. 36 %). De hyppigst forekommende bivirkninger til treprostinil var hovedpine, smerter i ekstremiteter, kæbesmerter og diarré. Samtlige patienter fik indopereret et CVK inden randomisering, og der var tre tilfælde af sepsis i treprostinil-gruppen og fem i placebogruppen. Overordnet anslås hyppigheden af CVK-relaterede infektioner ved kontinuerlig prostanoid infusion til mellem 0,24 og 1,1 tilfælde per 1.000 behandlingsdøgn. Infektionerne er ofte alvorlige og kan blive livstruende for PAH-patienten (39).

Et mindre dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret pilotforsøg med kontinuerlig s.c. infusion i 8 uger på 26 patienter (PAH, 2:1 randomisering) (42) viste tendenser til forbedring i 6MWT (+43 m) og PVR (20 % fald), men forbedringerne var ikke statistisk signifikante. Et langt større multicenter, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret forsøg med kontinuerlig s.c. infusion af treprostinil i 12 uger på 470 patienter (idiopatisk eller associeret PAH) (43) viste en statistisk men næppe klinisk signifikant forbedring på 6MWT (+16 m i den totale population). Forskellen var dog anderledes betydende hos de dårligste patienter (+51 m). Der var desuden statistisk signifikant forskel i indexeret PVR (-4,7 WU x m²), men ingen signifikant forskel på mortalitet. Lokal smerte omkring infusionssted var den mest fremtrædende bivirkning, og 8 % af patienter i den behandlingsaktive gruppe ophørte med behandlingen pga. dette. Subkutan administration medførte ikke betydende infektioner.

Der foreligger endnu ingen RCT'er, der undersøger effekt og bivirkninger ved brug af implanterbar pumpe til i.v. administration. Der er dog publiceret flere cases, der sandsynliggør, at denne administrationsvej er sikker i PAH-behandlingen (14-16). RADS vurderer på denne baggrund, at infusion via implanterbar pumpe ikke medfører samme risiko for infektioner som infusion via ekstern pumpe. Denne antagelse støttes af de hidtidige kliniske erfaringer med PAH-behandling, samt erfaringerne fra andre implanterede pumpesystemer, herunder pumper til intratecal infusion af baclofen ("baclofen-pumper"), der viser meget lave sepsisrater (44).

7.1.5 Monoterapi med selektive inositol trifosfat prostacyklin receptor agonister

Selexipag

Konklusion

RADS finder, at oral selexipag (vurderet i en blandet population, hvor lægemidlet er anvendt både som monoterapi og i forskellige kombinationer) reducerer risikoen for en klinisk hændelse (moderat evidensniveau) og mindsker lungekarmodstanden (lavt evidensniveau). Der er ikke holdepunkter for, at monoterapi afviger fra disse resultater.

Baggrund

Selexipag er sammenlignet med placebo i 17 uger i et fase II- og median ca. 1,5 år i et fase III-studie med hhv. 43 og 1.156 inkluderede (45,46). I fase-III studiet var patienterne helt overvejende i NYHA funktionsklasse II og III, og kun få var ikke i behandling i forvejen (ca. 20 %). Ca. 33 % var i behandling med både en ERA og en PDE₅-hæmmer, ca. 32 % var i PDE₅-hæmmer-behandling og ca. 15 % i behandling med en ERA. Alle inkluderede havde en gangtest mellem 50 og 450 m og PVR >5 dyn x sec/cm⁵. Dosis blev titreret til den maksimalt tolererede dosis i intervallet 200 – 1.600 mikrog x 2 dgl.

Analyserne er udført ved pooling af samtlige patienter, uanset basisbehandling. En interaktionsanalyse i fase III-studiet viser, at basisbehandlingen ikke har indflydelse på effekten.

Det primære endepunkt, et kombineret endepunkt af kliniske hændelser og død, blev statistisk signifikant forbedret (42 % vs. 27 %, HR=0,60) i fase III-studiet. Forskellen var primært drevet af sygdomsprogression, væsentligst i form af >15 % fald i 6MWT og forværring af WHO funktionsklasse eller genindlæggelse. I hele studieperioden (median 98 uger), dvs. inklusiv observationsperioden efter et eventuelt primært endepunkt blev opnået, var der ikke forskel på total mortalitet, som var 18 % i placebogrupper og 17,4 % i selexipag-gruppen. Fase II-studiets primære endepunkt blev også nået. Her faldt lungekarmodstanden (PVR) til 81 % i selexipag-gruppen, mens den steg til 116 % i placebogrupper. I fase III-studiet var der statistisk signifikant effekt på 6MWT (+ 12 m). Forskellen er dog ikke klinisk signifikant. Der var ingen signifikant effekt på livskvalitet, målt ved CAMPHOR (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review) i en undergruppe ved baseline og efter 26 uger (47). I fase II-studiet var der ikke statistisk signifikant effekt på 6MWT.

I den samlede fase III-population udgik 7 % af de placebobehandlede pga. bivirkninger, og i selexipaggruppen udgik 14 % (p<0,001). De bivirkninger, der hyppigst ledte til behandlingsophør, var hovedpine, diarré og kvalme. I fase II-studiet udgik hhv. 0 og 3 %.

7.2 Kombinationsbehandling

Konklusioner

- Ved basisbehandling med sildenafil er der moderat evidens for yderligere effekt ved tillæg af macitentan 10 mg. Resultaterne vedr. tillæg af bosentan er tvetydige. Ved basisbehandling med tadalafil er der moderat evidens for yderligere effekt ved tillæg af ambrisentan.
- Ved basisbehandling med bosentan er der moderat evidens for yderligere effekt ved tillæg af sildenafil, riociguat og inhaleret iloprost, hvorimod studiet med tadalafil faldt negativt ud. Ved basisbehandling med epoprostenol findes der god evidens for yderligere effekt ved tillæg af sildenafil optitreret til 80 mg x 3. Ved basisbehandling med iloprost er der lav evidens for yderligere effekt ved tillæg af macitentan og lav evidens for effekt ved tillæg af riociguat.
- Selexipag har effekt, uanset om det lægges til som 2. eller 3. stof.

- Evidensen for yderligere effekt ved 3-stofs oral behandling er dog relativt beskedent (ét større studie (46), hvor cirka 1/3 af patienterne var i basisbehandling med PDE₅-I + ERA og fik tillæg af selexipag eller placebo).

Resultaterne er summeret i bilag 3.

Alle tilgrundliggende studier er randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier. AMBITIONstudiet (endnu ikke publiceret efter peer-review) omhandler som det eneste effekten af kombinationsbehandling på diagnosetidspunktet (48). Alle andre studier er add-on studier, hvor et nyt lægemiddel gives i tillæg til en baggrundsbehandling. I fire studier er forskellige lægemidler tilladt som baggrundsterapi (30,35) + selexipag fase II og III-studierne. I de øvrige er kun ét basislægemiddel tilladt.

7.2.1 Kombinationsbehandling med ambrisentan som basisbehandling

Tadalafil

I et endnu ikke publiceret studie med i alt 500 PAH patienter i FC II og III, hvor TTCW er det primære endepunkt, fremgår det af producentens oplysninger, at der er en signifikant effekt på det primære endepunkt, idet TTCW halveres. Forskellen kan primært tilskrives en reduktion i hospitalsindlæggelser. Endvidere ses en statistisk, men næppe klinisk signifikant effekt på 6MWT på 25 m. De nærmere forsøgsomstændigheder er endnu ikke beskrevet, hvorfor evidensniveauet må anses for lavt (48).

7.2.2 Kombinationsbehandling med bosentan som basisbehandling

Sildenafil

I et cross-over studie med 21 Eisenmenger patienter, hvoraf 95 % var i FC II og III, fandtes efter 3 måneders kombinationsbehandling hverken signifikant effekt på PVR eller 6MWT (primært endepunkt) (49) (moderat evidensniveau).

Tadalafil

Et studie over 16 uger med i alt 132 patienter, hvoraf hhv. ca. 35 %/65 % var i FC II/III, fandtes hverken effekt på 6MWT (+23m) eller på TTCW. Studiet var en subgruppeanalyse af et studie, der også inkluderede patienter uden baggrundsterapi (50) (moderat evidensniveau).

Et randomiseret, placebokontrolleret klinisk forsøg med 405 patienter (idiopatisk eller associeret PAH studiepopulation) (34) har som tidligere beskrevet undersøgt effekten af tadalafil som monoterapi (46 %) eller som tillæg til bosentanbehandling (54 %). I kombinations-subgruppen var forskellen i 6MWT (primært endepunkt) efter 16 ugers behandling med oral tadalafil i dosis 10 mg, 20 mg eller 40 mg en gang dagligt sammenlignet med placebo kun +23 m, hvilket hverken er statistisk eller klinisk signifikant. I den samlede population ses for den højeste dosering en statistisk signifikant effekt på andelen med klinisk forværring (5 % vs. 12 %) (sekundært endepunkt).

Riociguat

Der foreligger et studie med i alt 443 behandlingsnaive eller allerede behandlede patienter, hvoraf 95 % var i FC II og III. I en subgruppeanalyse af patienter i forudgående ERA-behandling primært bestående af bosentan bedredes 6MWT netop statistisk signifikant efter 12 uger ved en dosis af riociguat optitreret til 2,5 mg dagligt (24 m) (35). Der er kun på den samlede patientpopulation opgjort data for TTCW og antal patienter, der udgik af studiet. Der var statistisk signifikant og klinisk betydende reduktion i PVR (-226 dyn x sec/cm⁵) i den samlede population efter 12 ugers behandling med oral riociguat i dosis 2,5 mg tre gange dagligt sammenlignet med placebo. Der fandtes en statistisk signifikant lavere incidens af tilfælde med klinisk forværring sammenlignet med placebo (1 % vs. 6 %) i den samlede

population. Der fandtes ingen betydende forskel i bivirkningstygnde sammenlignet med placebo (moderat evidensniveau).

Iloprost

Et studie på i alt 67 patienter (både primær PAH og PAH associeret til f.eks. kongenital hjertesygdom, HIV etc.), hvoraf 95 % var svært påvirkede trods bosentanbehandling (NYHA FC III), viste efter 12 uger en effekt af tillæg af inhaleret iloprost på 6MWT af samme størrelsesorden (+26 m) som i andre studier med kombinationsbehandling, men den var netop ikke statistisk signifikant og næppe klinisk betydende. Ingen patienter i kombinationsgruppen forværredes klinisk mod 15 % i monoterapigruppen, hvilket er både statistisk signifikant og klinisk betydende. Også PVR bedredes signifikant ($-245 \text{ dyn} \times \text{sec}/\text{cm}^5$) (51) (moderat evidensniveau).

7.2.3 Kombinationsbehandling med ERA som basisbehandling

Selexipag

Konklusion

RADS finder, at oral selexipag (vurderet i en blandet population, hvor lægemidlet er anvendt både som monoterapi og i forskellige kombinationer), reducerer risikoen for en klinisk hændelse (moderat evidensniveau) og mindsker lungekarmodstanden (lavt evidensniveau). Der er ikke holdepunkter for, at selexipag i kombination med ERA afviger fra disse resultater.

Baggrund

Selexipag er sammenlignet med placebo i 17 uger i et fase II- og mediant ca. 1,5 år i et fase III-studie med hhv. 43 og 1.156 inkluderede (45,46). I fase-III studiet var patienterne helt overvejende i NYHA funktionsklasse II og III, og kun få var ikke i behandling i forvejen (ca. 20 %). Ca. 33 % var i behandling med både en ERA og en PDE₅-hæmmer, ca. 32 % var i PDE₅-hæmmer-behandling og ca. 15 % i behandling med en ERA. Alle inkluderede havde en gangtest mellem 50 og 450 m og PVR $>5 \text{ dyn} \times \text{sec}/\text{cm}^5$. Dosis blev titreret til den maksimalt tolererede dosis i intervallet 200 – 1.600 mikrog x 2 dgl.

Analyserne er udført ved pooling af samtlige patienter, uanset basisbehandling. En interaktionsanalyse i fase III-studiet viser, at basisbehandlingen ikke har indflydelse på effekten.

Det primære endepunkt, et kombineret endepunkt af kliniske hændelser og død, blev statistisk signifikant forbedret (42 % vs. 27 %, HR=0,60) i fase III-studiet. Forskellen var primært drevet af sygdomsprogression, væsentligst i form af $>15\%$ fald i 6MWT og forværring af WHO funktionsklasse eller genindlæggelse. I hele studieperioden (median 98 uger), dvs. inklusiv observationsperioden efter et eventuelt primært endepunkt blev opnået, var der ikke forskel på total mortalitet, som var 18 % i placebogruppen og 17,4 % i selexipag-gruppen. Fase II-studiets primære endepunkt blev også nået. Her faldt lungekarmodstanden (PVR) til 81 % i selexipag-gruppen, mens den steg til 116 % i placebogruppen. I fase III-studiet var der statistisk signifikant effekt på 6MWT (+ 12 m). Forskellen er dog ikke klinisk signifikant. Der var ingen signifikant effekt på livskvalitet, målt ved CAMPHOR (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review) i en undergruppe ved baseline og efter 26 uger (47). I fase II-studiet var der ikke statistisk signifikant effekt på 6MWT.

I den samlede fase III-population udgik 7 % af de placebobehandlede pga. bivirkninger, og i selexipaggruppen udgik 14 % ($p<0,001$). De bivirkninger, der hyppigst ledte til behandlingsophør, var hovedpine, diarré og kvalme. I fase II-studiet udgik hhv. 0 og 3 %.

7.2.4 Kombinationsbehandling med sildenafil som basisbehandling

Bosentan

I et endnu ikke publiceret studie (COMPASS II) med hhv. 76 og 86 PAH-patienter i bosentan- og placebogruppe fandtes efter 16 uger en lille, men statistisk signifikant effekt på 6MWT (21,8 m), men ikke på tid til klinisk forværring (TTCW), som var studiets primære endepunkt (lavt evidensniveau) (52).

Macitentan

Resultaterne nedenfor er subgruppe-resultater fra et randomiseret studie med i alt 742 patienter. Patienterne var for en tredjedels vedkommende behandlingsnaive. I kombinationsgruppen (primært i FC II og III) var majoriteten på baggrundsbehandling med sildenafil og kun en lille procentdel på baggrundsbehandling med iloprost. Ved kombination med 10 mg macitentan var der en statistisk og klinisk signifikant effekt på det primære endepunkt, TTCW (HR=0,55), hvor forværring af PAH drev forskellen. Ligeledes var der i kombinationsgruppen en statistisk og mulig klinisk signifikant effekt på 6MWT efter 24 uger på 26 m. Det fremgår ikke specifikt, om effekten er signifikant hos patienter i behandling med sildenafil (30).

Det fremgår ikke, hvor mange af patienterne i kombinationsbehandling, der udgik af studiet, da disse data kun angives for den samlede patientpopulation. I den samlede population udgik 11 % vs. 12 % pga. bivirkninger (30) (moderat evidensniveau).

7.2.5 Kombinationsbehandling med tadalafil som basisbehandling

Ambrisentan

Som beskrevet ovenfor (48).

7.2.6 Kombinationsbehandling med PDE₅-I som basisbehandling

Selexipag

Konklusion

RADS finder, at oral selexipag (vurderet i en blandet population, hvor lægemidlet er anvendt både som monoterapi og i forskellige kombinationer) reducerer risikoen for en klinisk hændelse (moderat evidensniveau) og mindsker lungekarmodstanden (lavt evidensniveau). Der er ikke holdepunkter for, at selexipag i kombination med PDE₅-I afviger fra disse resultater.

Baggrund

Selexipag er sammenlignet med placebo i 17 uger i et fase II- og median ca. 1,5 år i et fase III-studie med hhv. 43 og 1.156 inkluderede (45,46). I fase-III studiet var patienterne helt overvejende i NYHA funktionsklasse II og III, og kun få var ikke i behandling i forvejen (ca. 20 %). Ca. 33 % var i behandling med både en ERA og en PDE₅-hæmmer, ca. 32 % var i PDE₅-hæmmer-behandling og ca. 15 % i behandling med en ERA. Alle inkluderede havde en gangtest mellem 50 og 450 m og PVR >5 dyn x sec/cm⁵. Dosis blev titreret til den maksimalt tolererede dosis i intervallet 200 – 1.600 mikrog x 2 dgl.

Analyserne er udført ved pooling af samtlige patienter, uanset basisbehandling. En interaktionsanalyse i fase III-studiet viser, at basisbehandlingen ikke har indflydelse på effekten.

Det primære endepunkt, et kombineret endepunkt af kliniske hændelser og død, blev statistisk signifikant forbedret (42 % vs. 27 %, HR=0,60) i fase III-studiet. Forskellen var primært drevet af sygdomsprogression, væsentligst i form af >15% fald i 6MWT og forværring af WHO funktionsklasse eller genindlæggelse. I hele studieperioden (median 98 uger), dvs. inklusiv observationsperioden efter et eventuelt primært endepunkt blev opnået, var der ikke forskel på total mortalitet, som var 18 % i placebogruppen og 17,4 % i selexipag-gruppen. Fase II-studiets primære endepunkt blev også nået. Her faldt lungekarmodstanden (PVR) til 81 % i selexipag-gruppen, mens den steg til 116 % i placebogruppen. I fase III-studiet var der

statistisk signifikant effekt på 6MWT (+ 12 m). Forskellen er dog ikke klinisk signifikant. Der var ingen signifikant effekt på livskvalitet, målt ved CAMPHOR (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review) i en undergruppe ved baseline og efter 26 uger (47). I fase II-studiet var der ikke statistisk signifikant effekt på 6MWT.

I den samlede fase III-population udgik 7 % af de placebobehandlede pga. bivirkninger, og i selexipaggruppen udgik 14 % ($p < 0,001$). De bivirkninger, der hyppigst ledte til behandlingsophør, var hovedpine, diarré og kvalme. I fase II-studiet udgik hhv. 0 og 3 %.

7.2.7 Kombinationsbehandling med epoprostenol som basisbehandling

Bosentan

I et lille studie med blot 33 svært påvirkede patienter ændredes 6MWD kun 6 m ved tillæg af bosentan til epoprostenol. Heller ikke PVR blev forbedret (53) (lavt evidensniveau).

Sildenafil

I et studie med i alt 267 patienter, hvoraf 25 % var i NYHA FC II, 66 % i FC III og 8 % i FC IV og i stabil behandling med epoprostenol, fandtes efter 16 uger en statistisk og mulig klinisk signifikant effekt på 6MWT på 29 m. Effekten var primært drevet af patienter med en baseline gangtest på > 325 m. Der var signifikant flere med klinisk forværring i monoterapigruppen end i kombinationsgruppen (24 ptt vs. 8 ptt). PVR blev forbedret med et fald på 173 dynes/sek. (54) (højt evidensniveau).

7.2.8 Kombinationsbehandling med iloprost som basisbehandling

Macitentan

Resultaterne nedenfor er subgruppe-resultater fra et randomiseret studie med i alt 742 patienter (30). Patienterne var for en tredjedels vedkommende behandlingsnaive. I kombinationsgruppen (primært i FC II og III) var majoriteten på baggrundsbehandling med sildenafil og kun en lille procentdel på baggrundsbehandling med iloprost. Ved kombination med 10 mg macitentan var der en klinisk signifikant effekt på det primære endepunkt, TTCW, hvor forværring af PAH drev forskellen. Ligeledes fandtes en statistisk og mulig klinisk signifikant effekt på 6MWT efter 24 uger. Det fremgår ikke specifikt, om effekten er signifikant hos patienter i behandling med iloprost.

Det fremgår ikke, hvor mange af patienterne i kombinationsbehandling, der udgik af studiet, da disse data kun angives for den samlede patientpopulation. I den samlede population udgik 11 % vs. 12 % pga. bivirkninger (30) (moderat evidensniveau).

Riociguat

En subgruppeanalyse af ovennævnte studie (35) med patienter i basisbehandling med iloprost påviste en meget stor effekt på 6MWT (106 m). Der var dog kun 24 patienter i alt i analysen (lavt evidensniveau). Der er kun på den samlede patientpopulation opgjort data for TTCW og antal patienter, der udgik af studiet. Der var statistisk signifikant og klinisk betydende reduktion i PVR ($-226 \text{ dyn} \times \text{sec}/\text{cm}^5$) i den samlede population efter 12 ugers behandling med oral riociguat i dosis 2,5 mg tre gange dagligt sammenlignet med placebo. Der var statistisk signifikant færre tilfælde med klinisk forværring sammenlignet med placebo (1 % vs. 6 %) i den samlede population. Der var ingen betydende forskel i bivirkningstygnde sammenlignet med placebo.

7.2.9 Kombinationsbehandling med både ERA og PDE₅-I som basisbehandling

Selexipag

Konklusion

RADS finder, at oral selexipag (vurderet i en blandet population, hvor lægemidlet er anvendt både som monoterapi og i forskellige kombinationer) reducerer risikoen for en klinisk hændelse (moderat evidensniveau) og mindsker lungekarmodstanden (lavt evidensniveau). Der er ikke holdepunkter for, at selexipag som tillæg til 2-stofs kombinationsbehandling med ERA og PDE₅-I afviger fra disse resultater.

Baggrund

Selexipag er sammenlignet med placebo i 17 uger i et fase II- og mediant ca. 1,5 år i et fase III-studie med hhv. 43 og 1.156 inkluderede (45,46). I fase-III studiet var patienterne helt overvejende i NYHA funktionsklasse II og III, og kun få var ikke i behandling i forvejen (ca. 20 %). Ca. 33 % var i behandling med både en ERA og en PDE₅-hæmmer, ca. 32 % var i PDE₅-hæmmer-behandling og ca. 15 % i behandling med en ERA. Alle inkluderede havde en gangtest mellem 50 og 450 m og PVR >5 dyn x sec/cm⁵. Dosis blev titreret til den maksimalt tolererede dosis i intervallet 200 – 1.600 mikrog x 2 dgl.

Analyserne er udført ved pooling af samtlige patienter, uanset basisbehandling. En interaktionsanalyse i fase III-studiet viser, at basisbehandlingen ikke har indflydelse på effekten.

Det primære endepunkt, et kombineret endepunkt af kliniske hændelser og død, blev statistisk signifikant forbedret (42 % vs. 27 %, HR=0,60) i fase III-studiet. Forskellen var primært drevet af sygdomsprogression, væsentligst i form af >15% fald i 6MWT og forværring af WHO funktionsklasse eller genindlæggelse. I hele studieperioden (median 98 uger), dvs. inklusiv observationsperioden efter et eventuelt primært endepunkt blev opnået, var der ikke forskel på total mortalitet, som var 18 % i placebogruppen og 17,4 % i selexipag-gruppen. Fase II-studiets primære endepunkt blev også nået. Her faldt lungekarmodstanden (PVR) til 81 % i selexipag-gruppen, mens den steg til 116 % i placebogruppen. I fase III-studiet var der statistisk signifikant effekt på 6MWT (+ 12 m). Forskellen er dog ikke klinisk signifikant. Der var ingen signifikant effekt på livskvalitet, målt ved CAMPHOR (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review) i en undergruppe ved baseline og efter 26 uger (47). I fase II-studiet var der ikke statistisk signifikant effekt på 6MWT.

I den samlede fase III-population udgik 7 % af de placebobehandlede pga. bivirkninger, og i selexipaggruppen udgik 14 % (p<0,001). De bivirkninger, der hyppigst ledte til behandlingsophør, var hovedpine, diarré og kvalme. I fase II-studiet udgik hhv. 0 og 3 %.

8 Adherence

Der foreligger ét amerikansk studie, der belyser adherence til PAH-behandling i form af PDE₅I (55). Her finder man, at adherence påvirkes af doseringshyppigheden, af patienternes økonomiske omkostninger forbundet med køb af lægemidlet og af, om lægemidlet er ordineret af en specialist. Studiet undersøger ikke, hvilken indflydelse adherence har på kliniske endepunkter.

RADS vurderer dog, at ingen af disse punkter er af afgørende betydning for danske patienters adherence til tabletbehandlingen. Den danske kliniske erfaring er, at compliance er høj pga. lægemidlernes umiddelbare virkning på symptomerne og patienternes bevidsthed om behandlingens gunstige langtidseffekter.

Vedr. prostanoiderne er det dog en klinisk erfaring, at nogle patienter i inhalationsbehandling er ikke-adherente, formentlig pga. devices størrelse og pga. tidsforbruget i forbindelse med inhalationerne og rengøring af inhalationsudstyret.

9 Håndtering af lægemidlerne

Der er foretaget en struktureret gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter, som knytter sig til lægemidlerne.

Blandt de orale lægemidler (ERAs, PDE₅I og sGCS) er der ikke fundet håndteringsmæssige faktorer, som er afgørende for valg af lægemiddel.

For prostanoiderne er der derimod flere aspekter vedr. håndteringen, der bør tages i betragtning ved den endelige konklusion vedr. lægemidlerne.

Prostanoiderne kan administreres som inhalation (iloprost) eller som kontinuerlig infusion (epoprostenol og treprostnil).

Iloprost inhalationsvæske administreres som 6-9 daglige inhalationer af 4-10 minutters varighed via nebulisator. Inhalationsvæsken er klar til brug og tilføres nebulisatoren forud for hver dosering (56). Dette foregår i hjemmet.

Epoprostenol gives som kontinuerlig infusion via et permanent centralt venekateter (CVK) med en mobil infusionspumpe. Formuleringen, som er tilgængelig i Danmark, er ustabil ved stuetemperatur. Infusionspumpen skal derfor fyldes 1-2 gange daglig afhængig af muligheden for nedkøling af medicinen under infusionen. Epoprostenol pulver til infusionsvæske skal rekonstitueres inden brug og opbevares på køl efter opblanding (57). Håndteringen varetages typisk af patienten i hjemmet. Plasmahalveringstiden er ½ til 3 minutter, hvorfor pumpeafbrydelser kan have alvorlige følger.

Treprostnil kan administreres som kontinuerlig infusion via et subkutant kateter med en mobil infusionspumpe eller som i.v. infusion. I.v. infusionen kan foregå via et permanent CVK med en mobil infusionspumpe eller via en implanteret Pumpe. Plasmahalveringstiden er cirka 3 timer. Til s.c. brug er treprostnil infusionsvæske klar til brug, mens i.v. infusion kræver forudgående fortynding. Pumpen til subkutan administration skal fyldes hver 3. dag, mens den implanterede Pumpe skal fyldes med et interval på op til 28 dage. Fyldningen af den implanterede Pumpe foregår perkutant og skal udføres af trænet personale under strengt aseptiske forhold på sygehuset. Den subkutane Pumpe fyldes typisk af patienten i hjemmet (13-16).

Selexipag administreres oralt efter individuelt tilpasset dosistitrering, idet der optitreres med cirka en uges interval til den højeste individuelt tolererede dosis (vurderet på graden af bivirkninger), som kan variere fra 200 til 1.600 mikrogram x 2 dagligt.

Infektionsrisiko

Centrale venekatetre er nødvendige ved intravenøs administration af prostanoider, hvilket er forbundet med en betydelig infektionsrisiko (39).

Fyldning af infusionspumperne medfører ligeledes en infektionsrisiko, idet processen er forbundet med håndtering af sterilt lægemiddel samt evt. af- og tilkobling af infusionslange. Håndteringen af de eksterne pumper vil typisk foregå i hjemmet og forudsætter, at patienterne oplæres i sterilteknik og korrekt håndtering af lægemiddel og Pumpe. Opfyldningen af implanteret Pumpe kræver strengt aseptiske forhold for at undgå mikrobiel kontaminering og eventuel efterfølgende alvorlig infektion (58). Håndteringen foregår derfor på sygehus.

Praktiske forhold

PAH-patienternes medicin administreres primært i patienternes hjem efter grundig oplæring i forbindelse med behandlingens start. Patienterne er selv ansvarlige for håndtering af medicin, fyldning af Pumpe/nebulisator og vedligehold af evt. i.v.-adgange. Derfor er det afgørende, at

medicin og udstyr er enkelt at håndtere. Da behandlingen oftest er livslang, er det desuden vigtigt, at lægemiddelbehandlingen ikke forhindrer, at patienterne kan opretholde deres arbejde og almindelige dagligdags gøremål.

Ved valg af lægemiddel og administrationsvej bør følgende punkter tages i betragtning:

- Inhalationsbehandling (iloprost) er tidskrævende, idet det indebærer 6-9 daglige inhalationer af 4-10 minutters varighed samt rengøring af nebulisator.
- Treprostinil s.c. pumpe skal fyldes hvert 3. dag, mens epoprostenol kræver 1-2 daglige pumpefyldninger.
- Epoprostenol er kemisk ustabil og har meget kort plasmahalveringstid, hvilket gør håndteringen og behandlingen følsom for afbrydelser.
- Den implanterbare pumpe (treprostinil) fyldes perkutant med et interval på 28 dage. Fyldningen foregår på hospital.

10 Værdier og præferencer

PAH Patientforeningen Danmark har i deres input til RADS skrevet følgende:

- Da virkningerne af PAH-medicinen er fundamental nødvendig, er det de færreste patienter, vi har hørt, der oplever bivirkninger, som i forhold til virkningen er uacceptable.
- De fleste af de adspurgte foretrækker piller som administrationsvej, også selvom det ville betyde forhøjelse af antallet af daglige piller.
- Det der vægtes højt, for brugere af eksterne pumper, er, at de er så små og lette at håndtere som muligt, samt at man nemt og hurtigt kan skifte medicinen selv.
- Flere patienter med I-Jet pumpe (ekstern mobil pumpe til s.c. administration) klager over voldsomme smerter ved nåleskift, som selv stærk smertestillende medicin ikke hjælper på. Smerterne kan være så stærke, at man i de dage, de varer, ikke kan arbejde eller fungere normalt. Det er for de fleste ikke acceptabelt. Flere fortæller, at de må planlægge nåleskiftet, fordi de ved, at de er så medtaget, at de f.eks. ikke kan arbejde i dagene efter. Dog er effekten af medicinen (treprostinil) samt bevidstheden om, at smerterne er forbigående, så markant, at generne kan accepteres.
- Da de fleste patienter med indopereret Lenuspro pumpe (implanteret pumpe) før har prøvet én eller flere typer eksterne pumper, har Lenuspro pumpen for de fleste været en stor lettelse i hverdagen. Den indopererede pumpe opleves som den type pumpe, der giver den største frihed og samtidig den med de færreste gener. Selvom der er risiko for infektioner og komplikationer forbundet med påfyldning af pumpen, er det ikke ulemper i en grad, der opfattes som uacceptable for brugerne. Påfyldningen, der sker på hospitalet, kræver selvfølgelig lidt planlægning og transport, men de fleste har en pumpe, som kun skal fyldes ca. hver 4. uge, så det er også acceptabelt.

RADS lægger vægt på:

- At tabletbehandling indebærer så få bivirkninger som muligt.
- At vedligeholdelsesbehandling med prostanoid indebærer så få ulemper og risici for patienterne som muligt.
- At patienter i FC II og III kan forblive på tabletbehandling så længe som muligt, dvs. at første behandling typisk er én tablet, at 2-stofs kombinationer udgøres af to tabletter, og at prostanoider beholdes patienter i FC IV.

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

Nydiagnosticerede patienter i WHO-FC II-III

Samtlige orale PAH-lægemidler vurderes at være effektmæssigt og bivirkningsmæssigt ligeværdige. Der er for de orale PAH-lægemidler hverken adherencemæssige eller håndteringsmæssige aspekter, som vurderes at være af betydning. Derfor vurderer RADS, at alle de orale PAH-lægemidler kan anvendes som ligeværdige 1. valg til nydiagnosticerede patienter i WHO-FC II-III.

	Nydiagnosticerede patienter i WHO-FC II-III
Anvend som 1. valg til min. 95 % af populationen (Stærk anbefaling for)	ambrisentan p.o. 5 - 10 mg x 1 dgl. <i>eller</i> bosentan p.o. 125 mg x 2 dgl. <i>eller</i> macitentan p.o. 10 mg x 1 dgl. <i>eller</i> sildenafil p.o. 20-80 mg x 3 dgl. <i>eller</i> tadalafil p.o. 40 mg x 1 dgl. <i>eller</i> riociguat p.o. 2,5 mg x 3 dgl. <i>eller</i> selexipag p.o. 200-1.600 mikrog x 2 dgl.
Overvej (Svag anbefaling for)	
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

Nydiagnosticerede patienter i WHO-FC IV

Samtlige prostanoider vurderes at være effektmæssigt ligeværdige. De farmakologiske bivirkninger vurderes ligeledes at være af samme størrelsesorden. Der er dog en række forskelle i risikoen ved svigt af device, om lægemidlerne er "klar-til-brug", håndteringshyppighed, de devicerelaterede bivirkninger, adherence og patientpræferencer (se evt. skema i bilag 4), som er af betydning i vedligeholdelsesbehandlingen, der foregår i patientens eget hjem. Disse er derimod ikke af betydning i den akutte fase.

Samlet vurderer RADS, at treprostinil frembyder betydeligt færre ulemper end epoprostenol og iloprost, og at treprostinil derfor bør anvendes som 1. valg til vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticerede patienter i WHO-FC IV. I den akutte fase kan alle prostanoiderne anvendes.

	Vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticerede patienter i WHO-FC IV
Anvend som 1. valg til min. 95 % af populationen (Stærk anbefaling for)	treprostinil i.v./s.c. i individualiseret dosis
Overvej (Svag anbefaling for)	epoprostenol i.v. i individualiseret dosis <i>eller</i> iloprost inh. i individualiseret dosis
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Nydiagnosticerede patienter i FC II-III

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
ambrisentan	10 mg x 1 dgl.	1 dag	10 mg x 1
bosentan	125 mg x 2 dgl.	1 dag	125 mg x 2
macitentan	10 mg x 1 dgl.	1 dag	10 mg x 1
sildenafil	50 mg x 3 dgl.	1 dag	50 mg x 3
tadalafil	40 mg x 1 dgl. (som 2 tabl. à 20 mg)	1 dag	40 mg x 1 (som 2 tabl. à 20 g)
riociguat	2,5 mg x 3 dgl.	1 dag	2,5 mg x 3
selexipag	1.600 mikrog x 2 dgl	1 dag	1.600 mikrog x 2

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Det forudsættes, at patienterne forinden har gennemgået grundig diagnostisk udredning inkl. højresidig hjertekateterisation med vasoreaktivitetstest.

Generelle principper for PAH-specifik behandling følger internationale behandlingsvejledninger (7)

Patienter, der præsenterer sig i funktionsklasse II-III:

Der indledes med oral behandling med PDE5-I/sGCS/ERA eller PRA.

Ved utilstrækkelig effekt på monoterapi (forstået som en samlet vurdering af opfyldelsen af de generelle behandlingsmål beskrevet nedenfor (afsnit 14)), eller hvis tilstanden over tid forværres, kan et andet oralt lægemiddel adderes.

- For ambrisentan + tadalafil er der publiceret positive resultater fra to mindre studier. RADS antager, at de påviste effekter også gælder ambrisentan + sildenafil.
- For macitentan + sildenafil er der publiceret positive resultater fra ét stort studie. RADS antager, at de påviste effekter også gælder macitentan + tadalafil.
- For bosentan + riociguat er der publiceret positive resultater på ét endpoint (6MWD) i en subgruppeanalyse. RADS antager, at den påviste effekt også gælder riociguat + de øvrige ERA. RADS antager desuden, at effekten gælder uanset rækkefølgen, altså uafhængigt af, hvilket af lægemidlerne der er basisbehandling, og hvilket der er tillægsbehandling.
- For selexipag + ERA og/eller PDE5-I er der publiceret positive resultater, dels i et større studie på TTCW, dels i et mindre studie på PVR.
- På denne baggrund vurderer RADS, at kombinationerne ambrisentan eller bosentan eller macitentan + riociguat, kombinationerne ambrisentan eller macitentan + sildenafil eller tadalafil, kombinationerne ambrisentan eller bosentan eller macitentan + selexipag samt kombinationerne sildenafil eller tadalafil eller riociguat + selexipag alle kan

anvendes til patienter, der forværres eller har manglende klinisk respons på monoterapi.

- For bosentan + tadalafil er der udelukkende publiceret negative resultater og for bosentan + sildenafil er der overvejende publiceret negative resultater. RADS mener derfor, at disse kombinationer ikke bør anvendes rutinemæssigt.

Samtidig brug af PDE5-I og riociguat er kontraindiceret, da de virker synergistisk og derved medfører høj risiko for hypotension og synkoper.

Ved fortsatte symptomer på 2-stofs kombinationsbehandling kan et tredje oralt lægemiddel adderes.

Patienter, der forværres trods optimeret oral behandling til funktionsklasse IV:

- Der kan tillægges behandling med parenteralt prostanoid. Sædvanligvis opretholdes den orale behandling, fraset selexipag.
- Der er ingen direkte RCT-dokumentation for tillæg af prostanoider til 2-stofs kombinationsbehandling. Guidelines på området anbefaler dog stærkt denne tilgang. Der er ikke noget, der tyder på, at prostanoidernes effekter eller farmakologiske bivirkninger adskiller sig fra hinanden ved brug i kombination. Også her er det derfor de færre samlede ulemper ved treprostini, der afgør anbefalingerne.

Patienter, der præsenterer sig i funktionsklasse IV:

- Der indledes med prostanoidbehandling. Sædvanligvis er der behov for efterfølgende tillæg af oral behandling.

Overordnet går tendensen mod at være hurtigere til at tillægge endnu et lægemiddel, således at flere patienter behandles med 2- eller 3-stofs kombinationer i dag end tidligere.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Patienterne følges ambulant og vurderes klinisk og paraklinisk.

Generelle behandlingsmål (20):

- WHO funktionsklasse I–II
- Ekkokardiografi: Normal eller nær-normal funktion og størrelse af højre ventrikel.
- 6MWT/6MWD >440 m (måske længere hos yngre patienter)
- Normale værdier af BNP eller NT-pro-BNP
- Højresidig hjertekateterisation: Normalt højre atrietryk og normalt minutvolumen

15 Kriterier for skift af behandling

Da PAH er kronisk og progredierende, vil det for den enkelte patient ikke være muligt at vurdere, om et utilfredsstillende langtidsbehandlingsrespons skyldes manglende effekt af præparatet, eller om behandlingen rent faktisk med succes har forhindret en yderligere forværring. Derfor vil man i denne situation sædvanligvis ikke ophøre med en iværksat behandling, hvis denne i øvrigt tåles, men addere et nyt præparat.

Ved manglende eller utilstrækkelig effekt på monoterapi adderes sædvanligvis et andet oralt lægemiddel. Tilsvarende tillægges prostanoid ved manglende effekt på 2-stofs kombinationsbehandling.

Ved bivirkninger overvejes, om disse er dosisafhængige, og om dosis kan reduceres. Ved uacceptable bivirkninger skiftes til andet lægemiddel.

16 Kriterier for seponering af behandling

Da PAH er en kronisk lidelse, vil der sædvanligvis ikke være behov for at ophøre med behandling, med mindre der tilkommer bivirkninger eller nye videnskabelige data, der ændrer den generelle behandlingsalgoritme. Særlige forhold kan gøre sig gældende i en pallierende terminalfase af sygdommen.

17 Algoritme

Ikke relevant her.

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Der vil blive foretaget kvartalsvise opfølgninger af forbruget af udvalgte lægemidler fordelt på de to centre.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS anbefaler, at der sker en revurdering, når der er indtrådt ændringer, som skønnes at have væsentlige indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet.

20 Bilagsoversigt

Bilag 1: Litteraturoversigt

Bilag 2: Resultater på udvalgte effekt-/bivirkningsmål

Bilag 3: Overblik over resultater fra kombinationsstudier

Bilag 4: Fordele og ulemper ved de tre prostanoider

21 Referencer

- (1) Nielsen-Kudsk J, Carlsen J. Pulmonal Hypertension. Dansk Cardiologisk Selskab 2013.
- (2) Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50.
- (3) Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41.
- (4) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991 Sep 1;115(5):343-349.
- (5) McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. J Am Coll Cardiol 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D51-9.
- (6) Korsholm K, Andersen A, Kirkfeldt RE, Hansen KN, Mellemkjaer S, Nielsen-Kudsk JE. Survival in an incident cohort of patients with pulmonary arterial hypertension in Denmark. Pulm Circ 2015 Jun;5(2):364-369.
- (7) Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D60-72.
- (8) Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016 Jan 1;37(1):67-119.
- (9) SPC Revatio. Juni 2015.
- (10) SPC Viagra. Juni 2015.
- (11) SPC Adcirca. Juni 2015.
- (12) SPC Cialis. Juni 2015.
- (13) SPC Remodulin. Juni 2015.
- (14) R. Steringer-Mascherbauer, V. Eder, C. Huber, S. Wittrich, R. Fuegger, U. Fröschl, et al. First long-term experience with intravenous treprostinil administered by the implantable infusion pump LenusPro. A single-center pilot study. Eur Resp J 2012:P943.
- (15) R. Steringer-Mascherbauer, V. Eder, C. Huber, S. Wittrich, I. Marecek, H-J. Nesser. Intravenous Treprostinil Delivered by the Implantable Pump Lenus Pro®: A Innovative "Surgical" Approach to Management of PAH. J Heart Lung Transplant 2013:S64.

- (16) Ewert R. A Case Series of Patients with Severe Pulmonary Hypertension Receiving an Implantable Pump for Intravenous Prostanoid Therapy. *Am J Resp Crit Care* 2012;186.
- (17) Danske Regioner. Vederlagsfri udlevering af medicin til særlige ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling. Juli 2014.
- (18) Frost AE, Badesch DB, Miller DP, Benza RL, Meltzer LA, McGoon MD. Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis. *Chest* 2013 Nov;144(5):1521-1529.
- (19) Gaine S, Simonneau G. The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2013 Dec;22(130):487-494.
- (20) McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D73-81.
- (21) Chemla D, Castelain V, Herve P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002 Nov;20(5):1314-1331.
- (22) Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006 Jun;129(6):1636-1643.
- (23) Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, 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 Jun 10;117(23):3010-3019.
- (24) SPC Volibris. Juni 2015.
- (25) Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, 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):1119-1123.
- (26) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002 Mar 21;346(12):896-903.
- (27) Galie N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, 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):2093-2100.
- (28) Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006 Jul 4;114(1):48-54.
- (29) SPC Tracleer. Juni 2015.
- (30) Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013 Aug 29;369(9):809-818.

(31) SPC Opsumit. Juni 2015.

(32) Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005 Nov 17;353(20):2148-2157.

(33) Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006 Apr;151(4):851.e1-851.e5.

(34) Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009 Jun 9;119(22):2894-2903.

(35) Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013 Jul 25;369(4):330-340.

(36) Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990 Apr 1;112(7):485-491.

(37) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996 Feb 1;334(5):296-301.

(38) Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000 Mar 21;132(6):425-434.

(39) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary hypertension - seven sites, United States 2001-2006. *Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:170.

(40) Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002 Aug 1;347(5):322-329.

(41) Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Bangera S, Shapiro L, et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 2010 Feb;29(2):137-149.

(42) McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, Oudiz RJ, Bourge RC, Frost A, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003 Feb;41(2):293-299.

(43) Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Mar 15;165(6):800-804.

(44) Dario A, Scamoni C, Picano M, Fortini G, Cuffari S, Tomei G. The infection risk of intrathecal drug infusion pumps after multiple refill procedures. *Neuromodulation* 2005 Jan;8(1):36-39.

- (45) Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlocai K, Galie N, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012 Oct;40(4):874-880.
- (46) Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015 Dec 24;373(26):2522-2533.
- (47) GSK. GSK announces first-line combination of ambrisentan and tadalafil reduces risk of clinical failure compared to monotherapy in pulmonary arterial hypertension outcomes study. 2014.
- (48) Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG, Sondergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010 May;31(9):1124-1131.
- (49) Barst RJ, Oudiz RJ, Beardsworth A, Brundage BH, Simonneau G, Ghofrani HA, et al. Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2011 Jun;30(6):632-643.
- (50) McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Dec 1;174(11):1257-1263.
- (51) Actelion. Actelion provides an update on the bosentan study - COMPASS 2. 2014.
- (52) Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004 Sep;24(3):353-359.
- (53) Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008 Oct 21;149(8):521-530.
- (54) Waxman A, Chen SY, Boulanger L, Watson JA, Golden G. Factors associated with adherence to phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Med Econ* 2013;16(2):298-306.
- (55) SPC Ventavis. Juni 2015.
- (56) SPC Flolan. Juni 2015.
- (57) SPC Lioresal.

22 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	Formand Søren Mellemkjær, overlæge, ph.d. Dansk Cardiologisk Selskab Jørn Carlsen, overlæge, dr.med. Region H Claus Holst-Hansen, overlæge, ph.d. Region Nord Lars Juel Andersen, overlæge, ph.d. Region Sjælland Knud Nørregaard Hansen, overlæge Region Syd Mette Marie Hougaard Christensen, afdelingslæge Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Tania Truelshøj, klinisk farmaceut, cand.pharm., Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse John Bonde Knudsen, overlæge Dansk Reumatologisk Selskab Charlotte Uggerhøj Andersen, 1. reservelæge, ph.d. Dansk Lungemedicinsk Selskab
-----------------------------------	---

23 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	Oktober 2015	Dette er RADS' første vurdering af terapiområdet
1.1		Opdateret med selexipag.

Bilag 1 - Litteraturløb

Søgestreng

Search (((("Pulmonary arterial hypertension" [Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("ambrisentan"[Supplementary Concept]) OR "ambrisentan")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension" [Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("bosentan" [Supplementary Concept]) OR ("bosentan" OR "bosentan/ambrisentan"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension" [Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ((("N-(5-(4-bromophenyl)-6-(2-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-N'-propylaminosulfonamide" [Supplementary Concept]) OR "macitentan"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension" [Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("sildenafil"[Supplementary Concept]) OR ("sildenafil" OR "sildenafil/bosentan"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension" [Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("tadalafil"[Supplementary Concept]) OR ("tadalafil" OR "tadalafil/sildenafil"))

((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("riociguat" [Supplementary Concept]) OR "riociguat")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("Epoprostenol"[Mesh]) OR "epoprostenol")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("Iloprost"[Mesh]) OR "iloprost")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("treprostinil" [Supplementary Concept]) OR "treprostinil")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("selexipag" [Supplementary Concept]) OR "selexipag")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension" [Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("ambrisentan"[Supplementary Concept]) OR "ambrisentan")) AND ((("bosentan" [Supplementary Concept]) OR ("bosentan" OR "bosentan/ambrisentan"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension" [Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ((("ambrisentan"[Supplementary Concept]) OR "ambrisentan")) AND ((("N-(5-(4-bromophenyl)-6-(2-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-N'-propylaminosulfonamide" [Supplementary Concept]) OR "macitentan"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension" [Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ((("ambrisentan"[Supplementary Concept]) OR "ambrisentan")) AND ((("sildenafil"[Supplementary Concept]) OR ("sildenafil" OR "sildenafil/bosentan"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension" [Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ((("ambrisentan"[Supplementary Concept]) OR "ambrisentan")) AND ((("tadalafil"[Supplementary Concept]) OR ("tadalafil" OR "tadalafil/sildenafil"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ((("ambrisentan"[Supplementary Concept]) OR "ambrisentan")) AND ((("riociguat" [Supplementary Concept]) OR "riociguat"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ((("ambrisentan"[Supplementary Concept]) OR "ambrisentan")) AND ((("Epoprostenol"[Mesh]) OR "epoprostenol"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ((("ambrisentan"[Supplementary Concept]) OR "ambrisentan")) AND ((("Iloprost"[Mesh]) OR "iloprost"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ((("ambrisentan"[Supplementary Concept]) OR "ambrisentan")) AND ((("treprostinil" [Supplementary Concept]) OR "treprostinil"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("bosentan"[Supplementary Concept]) OR (("bosentan" OR "bosentan/ambrisentan")))) AND (("N-(5-(4-bromophenyl)-6-(2-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-N'-propylaminosulfonamide"[Supplementary Concept]) OR "macitentan"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("bosentan"[Supplementary Concept]) OR (("bosentan" OR "bosentan/ambrisentan")))) AND ("sildenafil"[Supplementary Concept]) OR (("sildenafil" OR "sildenafil/bosentan"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("bosentan"[Supplementary Concept]) OR (("bosentan" OR "bosentan/ambrisentan")))) AND ("tadalafil"[Supplementary Concept]) OR (("tadalafil" OR "tadalafil/sildenafil"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("bosentan"[Supplementary Concept]) OR (("bosentan" OR "bosentan/ambrisentan")))) AND ("riociguat"[Supplementary Concept]) OR "riociguat")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("bosentan"[Supplementary Concept]) OR (("bosentan" OR "bosentan/ambrisentan")))) AND ("Epoprostenol"[Mesh]) OR "epoprostenol")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("bosentan"[Supplementary Concept]) OR (("bosentan" OR "bosentan/ambrisentan")))) AND ("Iloprost"[Mesh]) OR "iloprost")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("bosentan"[Supplementary Concept]) OR (("bosentan" OR "bosentan/ambrisentan")))) AND ("treprostinil"[Supplementary Concept]) OR "treprostinil")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("N-(5-(4-bromophenyl)-6-(2-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-N'-propylaminosulfonamide"[Supplementary Concept]) OR "macitentan")) AND ("sildenafil"[Supplementary Concept]) OR (("sildenafil" OR "sildenafil/bosentan"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("N-(5-(4-bromophenyl)-6-(2-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-N'-propylaminosulfonamide"[Supplementary Concept]) OR "macitentan")) AND ("tadalafil"[Supplementary Concept]) OR (("tadalafil" OR "tadalafil/sildenafil"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("N-(5-(4-bromophenyl)-6-(2-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-N'-propylaminosulfonamide"[Supplementary Concept]) OR "macitentan")) AND ("riociguat"[Supplementary Concept]) OR "riociguat")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("N-(5-(4-bromophenyl)-6-(2-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-N'-propylaminosulfonamide"[Supplementary Concept]) OR "macitentan")) AND ("Epoprostenol"[Mesh]) OR "epoprostenol")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("N-(5-(4-bromophenyl)-6-(2-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-N'-propylaminosulfonamide"[Supplementary Concept]) OR "macitentan")) AND ("Iloprost"[Mesh]) OR "iloprost")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("N-(5-(4-bromophenyl)-6-(2-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)ethoxy)pyrimidin-4-yl)-N'-propylaminosulfonamide"[Supplementary Concept]) OR "macitentan")) AND ("treprostinil"[Supplementary Concept]) OR "treprostinil")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("sildenafil"[Supplementary Concept]) OR (("sildenafil" OR "sildenafil/bosentan")))) AND ("tadalafil"[Supplementary Concept]) OR (("tadalafil" OR "tadalafil/sildenafil"))

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("sildenafil"[Supplementary Concept]) OR (("sildenafil" OR "sildenafil/bosentan")))) AND ("Epoprostenol"[Mesh]) OR "epoprostenol")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("sildenafil"[Supplementary Concept]) OR (("sildenafil" OR "sildenafil/bosentan")))) AND ("Iloprost"[Mesh]) OR "iloprost")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("sildenafil"[Supplementary Concept]) OR (("sildenafil" OR "sildenafil/bosentan")))) AND (("treprostinil"[Supplementary Concept]) OR "treprostinil")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND (("tadalafil"[Supplementary Concept]) OR (("tadalafil" OR "tadalafil/sildenafil")))) AND (("treprostinil"[Supplementary Concept]) OR "treprostinil")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("riociguat" [Supplementary Concept]) OR "riociguat")) AND (("Epoprostenol"[Mesh]) OR "epoprostenol")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("riociguat" [Supplementary Concept]) OR "riociguat")) AND (("Iloprost"[Mesh]) OR "iloprost")

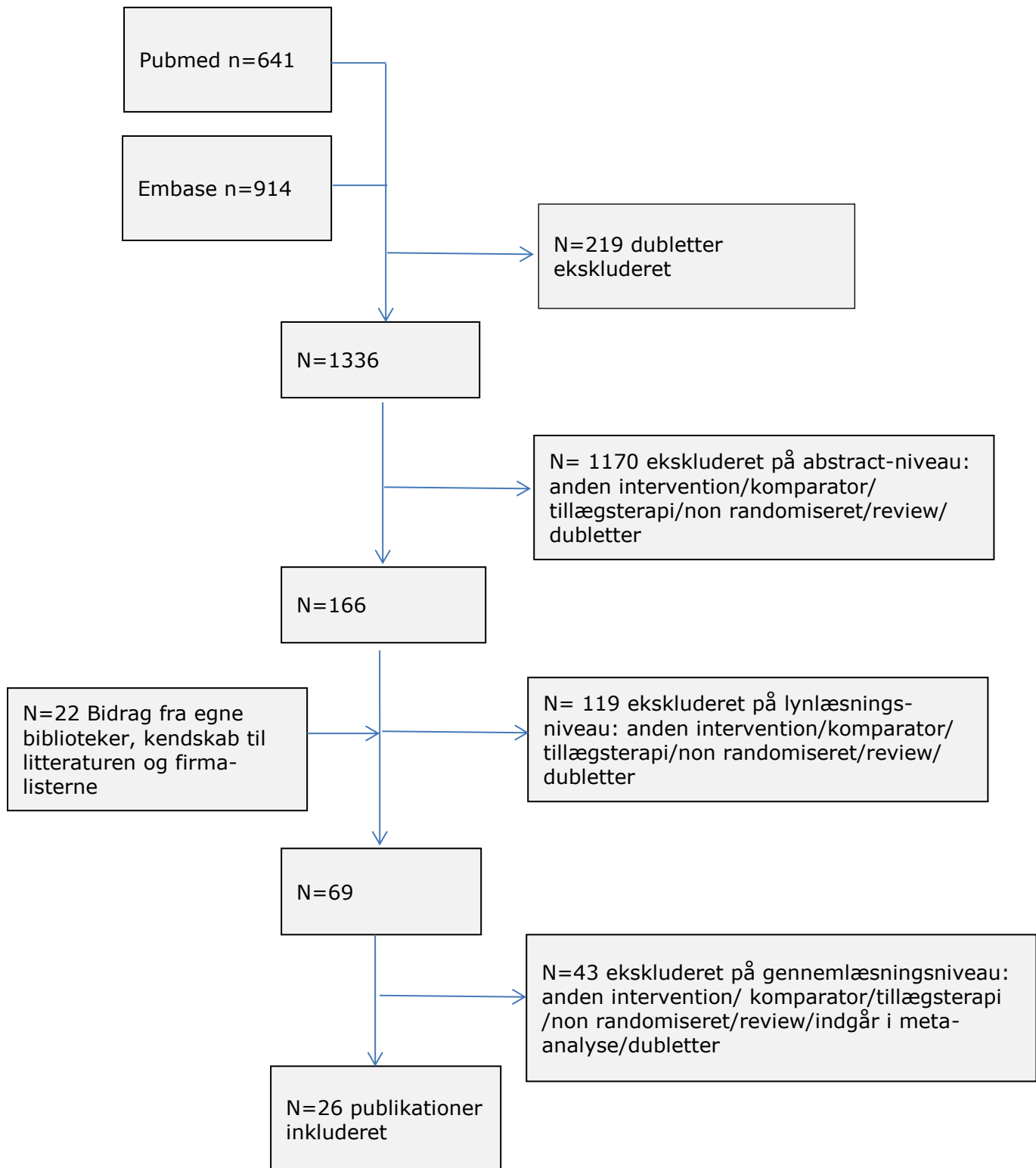
Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("riociguat" [Supplementary Concept]) OR "riociguat")) AND (("treprostinil" [Supplementary Concept]) OR "treprostinil")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("Epoprostenol"[Mesh]) OR "epoprostenol")) AND (("Iloprost"[Mesh]) OR "iloprost")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("Epoprostenol"[Mesh]) OR "epoprostenol")) AND (("treprostinil"[Supplementary Concept]) OR "treprostinil")

Search (((("Pulmonary arterial hypertension"[Supplementary Concept]) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])) AND ("Iloprost"[Mesh]) OR "iloprost")) AND (("treprostinil" [Supplementary Concept]) OR "treprostinil")

Flow:



Bilag 2 - Resultater på udvalgte effekt-/bivirkningsmål

Ambrisentan monoterapi

Forfatter, tidsskrift, år	Lægemiddel/regime	N	Klinisk forværring*	Ændring i 6 MWD	Behandlingsophør pga. bivirkninger
ARIES-1 Galiè et al. Circulation 2008 (ref 23)	Ambrisentan 5 mg x 1 dgl.	67	4 %	+21 m	I løbet af de 12 ugers studieperiode stoppede ~16 % i placebo-behandling mod ~8 % i aktiv behandling. Der var en ligelig fordeling mellem placebo og aktiv behandling i forhold til dem som stoppede grundet bivirkninger. Således udgik 3 % af de placebobehandlede patienter og 2.3 % af de aktivt behandlede grundet bivirkninger.
	Placebo	67	9 %	-10 m	
	Absolut forskel (95 % CI) p-værdi		p = 0.30	31 m 95 % CI: 3 til 59 m p = 0.008	
ARIES-2 Galiè et al. Circulation 2008 (ref 23)	Ambrisentan 5 mg x 1 dgl.	63	5 %	+48 m (aflæst)	
	Placebo	65	22 %	-11 m (aflæst)	
	Absolut forskel (95 % CI) p-værdi		p= 0.008	59 m 95 % CI: 30 til 89 m p < 0,001	
ARIES-1 Galiè et al. Circulation 2008 (ref 23)	Ambrisentan 10 mg x 1 dgl.	67	4 %	+41 m (aflæst)	
	Placebo	67	9 %	-10 m (aflæst)	
	Absolut forskel (95 % CI) p-værdi		p = 0.21	+51.4 m (95 % CI 26.6 til 76.2m) P<0.001	

*Klinisk forværring blev i studierne defineret som indlæggelse pga. PAH, tilføjelse af endnu et lægemiddel til behandling af PAH, atrieseptostomi, lungetransplantation og dødsfald samt kriterierne for udtræden før tid.

Bosentan monoterapi

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel	n	Klinisk forværring	Ændring i 6 MWD efter 12 uger	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Channick et al Lancet 2001 351-study (ref 25)	Bosentan 125 mg x 2	21	?	70 m	
	Placebo	11	?	-6 m	2 klinisk forværring
	Absolut forskel (95 % CI) p-værdi		P< 0,033	76 m (95 % CI 12 til 139 m) p=0.021	NA

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel	n	Fravær af klinisk forværring efter 16 / 28 uger (figur 4)	Ændring i 6 MWD efter 16 uger	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Rubin et al NEJM 2002 BREATHE-1 (ref 26)	Bosentan 125 x 2	74 WHO: III:68 IV:6	16 uger: 97 % 28 uger: 82 %	35 m	ALAT>8x:2 (3 %)
	Placebo	69 WHO: III:65 IV:4	16 uger: 92 % 28 uger: 60 %	-8 m	5(7 %) pt: clinical w.4(6 %), syncope 2(3 %)
	Absolut forskel (95 % CI) p-værdi		P< 0,05 ved 28 uger/16 uger?	43 m p=0.01	NA

*Clinical worsening blev målt som et sekundært kombineret endepunkt bestående af: død, lungetransplantation, hospitalisering og ophør i studiet pga. forværring i pulmonal hypertension.

Fortsættes...

Bosentan monoterapi (fortsat)

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel	n	Clinical W. *	PVR (% af baseline)	Ændring i 6 MWD efter 12 uger	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Galie et al. Lancet 2008 EARLY-study (ref 27)	Bosentan 125 x 2	86/ kun 80 til beregning af PVR	3 %	83,2 %	11,2 m	12 pt. (9 AE, 1 withdrew, 2 protokol violance)
	Placebo	91/ kun 88 til beregning af PVR	14 %	107,5 %	-7,9 m	10 pt. (9 AE, 1 withdrew)
	Absolut forskel (95 % CI) p-værdi	177/168	p=0.0114	p=0.0001	19,1 m (95 % CI 3,6 til 41,8 m) p=0.0758	NA

*(Klinisk forværring defineret som, død, hospitalisering pga. PAH eller symptomforværring (ny eller forværring af højresidigt hjertesvigt, mere end 10 % fald i 6 MWD eller 5 %'s fald ledsaget af en stigning på 2 på Borgs dyspnø-skala)

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel	n	Systemisk puls oxymetri (før/efter)	Ændring i 6 MWD efter 16 uger	Ændring i PVR efter 16 uger	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Galie et al Circulation 2006 BREATHE-5 Eisenmenger (ref 28)	Bosentan 125 mg x 2	37	82,4/80,2 %?	43,4 m	-316,9	2 pts (5 %): 1 angina pectoris, 1 increased liver enzymes
	Placebo	17	83,6/83,7 %?	-9,7 m	155,1	2 pts (12 %): (1 fatigue, 1 worsening of PAH)
	Absolut forskel (95 % CI) p-værdi	54	1 % (95 % CI -0,7 til 2,8 %)	53,1 m P<0,008	-472,0 P<0,0383	

Ingen oplysninger om klinisk forværring.

Macitentan monoterapi

Forfatter tidsskrift, år	Lægemiddel	n	Mortalitet/morbiditet*	Ændring i 6 MWD	Behandlingsophør pga. bivirkninger *
Pulido et al. New England journal of medicine. 2013 [SERAPHIN] (ref 30)	Macitentan 10 mg x 1 dgl.	88	Andel med event 30 % (aflæst)	+3 m ±85.4 (SD)	10.7 %
	Placebo	95	Andel med event: 55 % (aflæst)	-12 m ±122.4 (SD)	12.4 %
	Absolut forskel (95 % CI) p-værdi		HR 0.45 (95 % CI 0.28-0.72) p < 0.001	+17.8 m (97.5 % CI -17,8 til +53.3m) p=0.26	*Overordnet set for hele studiepopulationen

*Det primære endepunkt var tid til forekomst af første morbiditets- eller mortalitetshændelse, hvor en hændelse blev defineret som død, atrieseptostomi, lungetransplantation, opstart af prostanoider eller anden forværring af PAH (Anden forværring af PAH= fald i 6MWD >15 % i forhold til baseline + anden PAH behandling + forværring af PAH-symptomer)

Sildenafil monoterapi

Forfatter tidsskrift, år evt. akronym [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Hæmodynamik PVR (pulmonary vascular resistance)	Mortalitet/ morbiditet	Ændring i 6MWT	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Singh et al. Am Heart J 2006 (ref 33)	Sildenafil 100 mg x 3 dgl.	20	NA	NA	+97 m	NA (no serious adverse events)
	Placebo	20	NA	NA	31 m	NA (no serious adverse events)
	Absolut forskel (95 % CI) p-værdi		NA	NA	66 m (95 % CI 37 - 94 m) p=0.001	NA
Galiè et al. NEJM 2005 (ref 32)	Sildenafil 20 mg x 3 dgl.	69	Pulmonary vascular resistance (mean change from baseline) -122 dynxsecxcm-5	Clinical worsening 4 %	42 m (af læst)	NA
	Placebo	70	Pulmonary vascular resistance (mean change from baseline) 49 dynxsecxcm-5	Clinical worsening 10 %	2 m (af læst)	NA
	Absolut forskel p-værdi		-171 dynes/sec/cm5 P=0.01	NA	40 m P<0.001	NA
Galiè et al. NEJM 2005 (ref 32)	Sildenafil 40 mg x 3 dgl.	67	Pulmonary vascular resistance (mean change from baseline) -143 dynxsecxcm-5	Clinical worsening 3 %	46 m (af læst)	NA
	Placebo	70	Pulmonary vascular resistance (mean change from baseline) 49 dynxsecxcm-5	Clinical worsening 10 %	2 m (af læst)	NA

Fortsættes...

Sildenafil monoterapi - fortsat

Forfatter tidsskrift, år evt. akronym [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Hæmodynamik PVR (pulmonary vascular resistance)	Mortalitet/ morbiditet	Ændring i 6MWT	Behandlingsophør pga. bivirkninger
	Absolut forskel p-værdi		-192 dynes/sec/cm ⁵ P=0.01	NA	44 m P<0.001	NA
Galiè et al. NEJM 2005 (ref 32)	Sildenafil 80 mg x 3 dgl.	71	Pulmonary vascular resistance (mean change from baseline) -261 dynxsecxcm-5	Clinical worsening 7 %	56 m (aflæst)	NA
	Placebo	70	Pulmonary vascular resistance (mean change from baseline) 49 dynxsecxcm-5	Clinical worsening 10 %	2 m (aflæst)	NA
	Absolut forskel p-værdi		-310 dynes/sec/cm ⁵ P<0.001	NA	54 m P<0.001	NA

Tadalafil monoterapi

Forfatter tidsskrift, år evt. akronym [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Hæmodynamik PVR (pulmonary vascular resistance)	Mortalitet/ morbiditet	Ændring i 6MWT	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Galiè et al. Circulation 2009 (ref 34)	Tadalafil 2,5 mg x 1 dgl. (bosentan 52 %)	82	NA	Clinical worsening 12 %	22 m (aflæst)	13/82 withdrawals due to adverse events 0/82 died
	Placebo (bosentan 55 %)	82	NA	Clinical worsening 16 %	8 m (aflæst)	12/82 withdrawals due to adverse events 1/82 died
	Absolut forskel (95 % CI) p-værdi		NA	NA	14 m (95 % CI 6 - 33 m) p=0.402	NA
Galiè et al. Circulation 2009 (ref 34)	Tadalafil 10 mg x 1 dgl. (bosentan 51 %)	80	NA	Clinical worsening 9 %	28 m (aflæst)	6/80 withdrawals due to adverse events 1/82 died
	Placebo (bosentan 55 %)	82	NA	Clinical worsening 16 %	8 m (aflæst)	12/82 withdrawals due to adverse events 1/82 died
	Absolut forskel (95 % CI) p-værdi		NA	NA	20 m (95 % CI 1 - 39 m) p=0.047	NA
Galiè et al. Circulation 2009 (ref 34)	Tadalafil 20 mg x 1 dgl. (bosentan 55 %)	82	NA	Clinical worsening 11 %	35 m (aflæst)	8/82 withdrawals due to adverse events 1/82 died
	Placebo (bosentan 55 %)	82	NA	Clinical worsening 16 %	8 m (aflæst)	12/82 withdrawals due to adverse events 1/82 died
	Absolut forskel (95 % CI) p-værdi		NA	NA	27 m (95 % CI 11 - 44 m) p=0.028	NA

Fortsættes...

Tadalafil monoterapi - fortsat

Forfatter tidsskrift, år evt. akronym [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Hæmodynamik PVR (pulmonary vascular resistance)	Mortalitet/ morbiditet	Ændring i 6MWT	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Galiè et al. Circulation 2009 (ref 34)	Tadalafil 40 mg x 1 dgl. (bosentan 53 %)	79	NA	Clinical worsening 5 %	41 m (aflæst)	7/79 withdrawals due to adverse events 0/79 died
	Placebo (bosentan 55 %)	82	NA	Clinical worsening 12 %	8 m (aflæst)	12/82 withdrawals due to adverse events 1/82 died
	Absolut forskel (95 % CI) p-værdi		NA	TTCW improved compared with placebo P=0.041	33 m (95 % CI 15 - 50 m) P<0.001	NA
Galiè et al. Circulation 2009 (ref 34)	Tadalafil (bosentan- naive)		NA	NA	NA	
	Placebo (bosentan-naive)		NA	NA	NA	
	Absolut forskel (95 % CI) p-værdi				44 m (95 % CI 20 - 69 m) P<0.01	

Riociguat monoterapi

Forfatter tidsskrift, år evt. akronym [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Hæmodynamik PVR (pulmonary vascular resistance)	Mortalitet/ morbiditet	Ændring i 6MWT	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Ghofrani et al. NEJM 2013 (ref 35)	Riociguat 2,5 mg x 3 dgl. (49 % treatment-naive, 44 % ERA pretreated, 7 % prostanoid pretreated)	254	Pulmonary vascular resistance (mean change from baseline) -223 dynxsecxcm-5	Clinical worsening 1 %	30 m	8/254 (3 %) withdrawals due to adverse events Syncope: 1 %
	Placebo (52 % treatment-naive, 43 % ERA pretreated, 5% prostanoid pretreated)	126	Pulmonary vascular resistance (mean change from baseline) -9 dynxsecxcm-5	Clinical worsening 6 %	-6 m	7/126 (6 %) withdrawals due to adverse events Syncope: 4 %
	Absolut forskel (95 % CI) p-værdi		Least-Squares Mean difference -226 (95 % CI - 281 to -170) P<0.001	Lower incidence of event of clinical worsening p=0.005	36 m (95 % CI 20 - 52 m) P<0.001	NA
Ghofrani et al. NEJM 2013 (ref 35)	Riociguat 2,5 mg x 3 dgl. (treatment-naive)	123			32 m	
	Placebo (treatment-naive)	66			-6 m	
					38 m (95 %CI 16 - 60 m)	

Epoprostenol monoterapi

Forfatter tidsskrift, år evt. akronym [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Hæmodynamik PVR (pulmonal vaskular karmodstand)	Mortalitet/ morbiditet	Ændring i 6MWT	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Badesch et al. Ann of Internal Med 2000 (ref 38)	Epoprostenol Open-label RT	56 Sklerodermi NYHA 2-4	Pulmonary vascular resistance (mean change from baseline) -4.6 mmHg/L/min	Forbedring i NYHA 38 % 4/56 died	NA	(drug delivery adverse events: sepsis, cellulitis, hemorage, pneumothorax; each 4 %)
	Conventional therapy	55 Sklerodermi NYHA 2-4	Pulmonary vascular resistance (mean change from baseline) 0.9 mmHg/L/min	Forbedring i NYHA 0 % 5/55 died	NA	
	Forskel		-5.5 mmHg/L/min (95 % CI: -7.3 to -3.7) Statistical significance But no P-value		108 m (95% CI 55 - 180 m) P<0.001	
Barst et al. NEJM 1996 (ref 37)	Epoprostenol Open-label RT	40 PAH NYHA 3-4	PVR -21 %	Survival: 41/41	+31	NA (serious complications due to delivery system: 4 nonfatal cat.relat sepsis, 1 nonfatal trombotic event)
	Conventional therapy	41 PAH NYHA 3-4	PVR +9 %	Survival: 32/40	-29	NA
	Absolut forskel p-værdi		P<0,001	Log-Rank test: P=0.003	60 m P<0.002	NA

Fortsættes...

Epoprostenol monoterapi – fortsat

Forfatter tidsskrift, år evt akronym [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Hæmodynamik PVR (pulmonal vaskular karmodstand)	Mortalitet/ morbiditet	Ændring i 6MWT	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Rubin et al. Ann Intern Med 1990, 112(7): 485-91 (ref 36)	Prostacyclin(epoprostenol) Open-label RT	11 PAH NYHA 2-4	- 7,9 U	Dead 1	+132 m	
	Usual care	12 PAH NYHA 2-4	No change in pulmonary resistance	Dead 3	+87 m	
	Absolut forskel p-værdi		-7,9 U P=0.022	NS	+45 m NS	

Iloprost monoterapi

Forfatter tidsskrift, år evt akronym [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Hæmodynamik PVR (pulmonal vaskular karmodstand)	Mortalitet/ morbiditet	Ændring i 6MWT	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Olschewski et al. NEJM 2002 (ref 40)	Inhaled Iloprost 2,5 or 5,0 ug 6-9/day Open-label RCT	101 Mixed population (50 % primær PAH 28 % CTEPH 17 % sclerodermi- associeret PAH 4 % drug- induced PAH) NYHA 3-4	PVR uændret	Kombineret endepunkt: NYHA forbedring + 10 % increased 6MWD: 16,8 % (P= 0,007) Clinical worsening+death 4,9 % (P=0,09)	+36,4m P=0,004 (+58,8m v primær PAH)	Not complete: 4,0 %(1 dead) Lige mange bivirkninger, men mere alvorlige i Iloprost gr., (alvorlig synkope, P=0,03)) Synkope 8
	Inhaled placebo	102 Mixed population NYHA 3-4	PVR forværret	Kombineret endepunkt: 4,9 % Clinical worsening+death 11,8 % (NS)	Ca +4m (aflæst fra figur)	Not complete: 13,7 %(4 dead) Synkope 4
			P < 0,01	Primær endepunkt P=0,007	P=0,004	Death P=0,37

Treprostinil monoterapi

Forfatter tidsskrift, år evt. akronym [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Hæmodynamik PVR (pulmonal vaskular karmodstand)	Mortalitet/morbidit et	Ændring i 6MWT	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Hiremath et al. J Heart Lung Transplant 2010 (ref 41)	Treprostinil IV Double-blind RCT 2:1	30 PAH (incl HIV ,collagen disease) NYHA 3-4	NA	3/30	+67,2 m	1 Desuden 3 med sepsis/infektion
	Placebo	14 PAH NYHA 3-4	NA	5/14	-25,5 m	2 Desuden 5 med sepsis/infektion
	Forskel			P=0,051	+83 m P=0,008	
McLaughlin et al. J Cardiovasc Pharmacol 2003 (ref 42)	3 trins studie, Pilot kun trin 3 RCT(double- blind): Treprostinil SC (individual dose)	17	NA	6MWT, CI, PVR, Borg dyspnoe scale,	+37 m	2 (1 hypotension, 1 pain)
	Placebo	9	NA		-6 m	
			20 % decrease in PVR (NS)	NS	NS	

Fortsættes...

Treprostinil monoterapi - fortsat

Forfatter tidsskrift, år evt. akronym [reference]	Lægemiddel/ regime	Antal patienter	Hæmodynamik PVR (pulmonal vaskular karmodstand)	Mortalitet/ morbiditet	Ændring i 6MWT	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Simonneau et al. Am J Respir Crit Care Med 2002 (ref 43)	Double-blind RCT, multicenter, WW Treprostinil SC (stigende dosis)	233 Mixed population NYHA 2-4	PVR – 3.5 units/m ²	9 døde Kombineret endepunkt (død, transplantation, klinisk forværring): 13	NA	18 pt (8 %) udgik pga bivirkninger (smerter v infusionsstedet) Signifikant flere tolerable bivirkninger
	Placebo	236 Mixed population NYHA 2-4	PVR + 1.2 units/m ²	10 døde Kombineret endepunkt (død, transplantation, klinisk forværring): 16	NA	1 pt udgik pga bivirkninger
			P 0,0001	Mortalitet NS	+ 16 m (between gr) P=0,006 Bedre respons (+52 m) ved større dosis og hos de klinisk dårligste	P=?

Kombinationsbehandling

Kombinationsbehandling med ambrisentan som basisbehandling						
Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Mortalitet/morbiditet	Ændring i 6MWT	Ændring i PVR	Behandlingsophør pga. bivirkninger
AMBITION (ref 47)	Ambrisentan 10 mg + tadalafil 40 mg	253	N/A	49.0 m		
	Ambrisentan + placebo	126	N/A	N/A		
	Tadalafil + placebo	126	N/A	N/A		
	Pooled ambrisentan and tadalafil som monoterapi	252	N/A	23.8 m		
	Kombination vs pooled monoterapi		HR = 0.502 (95 % CI: 0.348, 0.724) p=0.0002	25 m p<0.0001		

Kombinationsbehandling med bosentan som basisbehandling						
Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Mortalitet/morbiditet	Ændring i 6MWT	Ændring i PVR	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Iversen et al Eur Heart J. 2010 (ref 48)	Bosentan + placebo	Cross-over studie med 21 ptt	NA	NA	NA	NA
	Bosentan + sildenafil	Cross-over studie med 21 ptt	NA	NA	NA	NA
	Kombination vs monoterapi			21 m p= 0.08	-6,5 wood (- 11,3 til 1,7) P=0,01	
McLaughlin VV et al Am J Respir Crit Care Med. 2006 STEP (ref 50)	Bosentan + placebo	33	Andel med klinisk forværring efter 12 uger: 15 %	4 m	+ 81 dyn x sec/cm ⁵	1
	Bosentan + inh iloprost 5 ng x 6-9	32	Andel med klinisk forværring efter 12 uger: 0 %	30 m	-164 dyn x sec/cm ⁵	1
	Kombination vs monoterapi		TTCW p=0.02	26 m P=0.051	-245 dyn x sec/cm ⁵ P=0.007	

Fortsættes ...

Kombinationsbehandling med bosentan som basisbehandling - fortsat						
Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Mortalitet/morbiditet	Ændring i 6MWT	Ændring i PVR	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Ghofrani et al NEJM 2013 PATENT (ref 35)	ERA + placebo	54		0 m		
	ERA + riociguat op til 2,5 mg	113		23 m		
	Prostanoid + placebo	6		-49 m		
	Prostanoid + riociguat op til 2,5 mg	18		66 m		
	Baggrund + placebo	60		-5 m		
	Baggrund + riociguat op til 2,5 mg	131		27 m		
	Samlet kombination vs placebo	191	N/A	34 m (95 % CI 11-56)	N/A	N/A

Fortsættes...

Kombinationsbehandling med bosentan som basisbehandling - fortsat						
Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Mortalitet/morbiditet	Ændring i 6MWT	Ændring i PVR	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Barst et al J Heart Lung Transplant. 2011 Subgruppeanalyse af PHIRST-1 (ref 49)	Bosentan + PBO	37	Andel med clinical worsening: 11 %	+18,8 m	-17 %	NA
	Bosentan + Tadalafil 20 mg	43	Andel med clinical worsening: 2 %	N/A	-26 %	NA
	Bosentan + Tadalafil 40 mg	39	Andel med clinical worsening: 5 %	+ 40,2 m	-20 %	NA
	Kombination 20 mg vs placebo		NA	22.7m (- 0.5-45.7) NS	NS	
	Kombination 40 mg vs placebo		HR 1.9 (0.4-10.2)	22.6 m (- 2,4-47.8) NS	NS	
Galiè et al. Circulation 2009 (ref 34)	Bosentan + tadalafil	43	NA	NA	NA	
	Bosentan + placebo	47	NA	NA	NA	
	Kombination vs monoterapi			23 m (95 % CI -2 - 48 m) P=0.09		

Kombinationsbehandling med sildenafil som basisbehandling						
Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Mortalitet/morbiditet	Ændring i 6MWT	Ændring i PVR	Behandlingsophør pga. bivirkninger
COMPASS II (ref 51)	Sildenafil + placebo	86	NA	NA	NA	NA
	Sildenafil + bosentan	76	NA	NA	NA	NA
	Hazard ratio/Odds ratio/ Relativ risiko (95 % CI)/ p-værdi		TTCW P=0,25	21,8 m P<0,05		
Pulido et al NEJM 2013 (ref 30)	Baggrund + placebo	154	Andel uden event v 36 uger: 48 % (Aflæst)	-7,8 m	N/A	12,4 % (samlet population)
	Baggrund + maci 10	154	Andel uden event v 36 uger: 64 % (Aflæst)	17,9 m		10,7 % (samlet population)
	Kombination maci 10 mg vs placebo		HR: 0.62 (95 % CI 0.43 to 0.89) p= 0.009	25,9 (4.5 -47) m p=0,007		NA

Kombinationsbehandling med tadalafil som basisbehandling						
Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Mortalitet/morbiditet	Ændring i 6MWT	Ændring i PVR	Behandlingsophør pga. bivirkninger
AMBITION (ref 47)	Ambrisentan 10 mg + tadalafil 40 mg	253	N/A	49.0 m		
	Ambrisentan + placebo	126	N/A	N/A		
	Tadalafil + placebo	126	N/A	N/A		
	Pooled ambrisentan and tadalafil som monoterapi	252	N/A	23.8 m		
	Kombination vs pooled monoterapi		HR = 0.502 (95 % CI: 0.348, 0.724) p=0.0002	25 m p<0.0001		

Kombinationsbehandling med epoprostenol som basisbehandling						
Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Mortalitet/morbiditet	Ændring i 6MWT	Ændring i PVR	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Simonneau et al Ann Intern Med. 2008 PACES (ref 53)	Epoprostenol + placebo	134	24 med klinisk forværring (19,5 %)	+ 29,8 m	+ 22,1 dynes/s/cm ⁵	14(11%)
	Epoprostenol + sildenafil	133	8 med klinisk forværring (6,2 %)	+1 m	-150,6 dynes/s/cm ⁵	7(5%)
	Kombination vs placebo		p=0.002	28,8 m (95% CI, 13.9-43.8) m P < 0.001)	-172.,7 dynes/s/cm ⁵	NS
Humbert et al Eur Respir J. 2004 BREATHE-2 (ref 52)	Epoprostenol + placebo	11		+ 68 m	-25.7 %	1 (leverpåvirkning)
	Epoprostenol + bosentan	22		+ 74 m	-35.2 %	1 (leverpåvirkning)
	Kombination vs monoterapi			6 m NS	P=0.3 (NS)	

Kombinationsbehandling med iloprost som basisbehandling						
Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Mortalitet/morbiditet	Ændring i 6MWT	Ændring i PVR	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Ghofrani et al NEJM 2013 PATENT (ref 35)	ERA + placebo	54		0 m		
	ERA + riociguat op til 2,5 mg	113		23 m		
	Prostanoid + placebo	6		-49 m		
	Prostanoid + riociguat op til 2,5 mg	18		66 m		
	Baggrund + placebo	60		-5 m		
	Baggrund + riociguat op til 2,5 mg	131		27 m		
	Samlet kombination vs placebo	191	N/A	34 m (95% CI 11-56)	N/A	N/A
Pulido. NEJM 2013 (ref 30)	Baggrund + placebo	154	Andel uden event v 36 uger: 48 % (Aflæst)	-7,8 m	N/A	12,4 % (samlet population)
	Baggrund + maci 10	154	Andel uden event v 36 uger: 64 % (Aflæst)	17,9 m		10,7 % (samlet population)
	Kombination maci 10 mg vs placebo		HR: 0.62 (95 % CI 0.43 to 0.89) p= 0.009	25,9 (4.5 -47) m p=0,007		NA

Selexipag-studier						
Forfatter tidsskrift, år [reference]	Lægemiddel/regime	Antal patienter	Mortalitet/morbiditet	Ændring i 6MWT	Ændring i PVR	Behandlingsophør pga. bivirkninger
Simmoneau et al Eur Resp J 2012 (ref 45)	Baggrundsbeh. + placebo i 17 uger	10	NA	-0,4 m	137,2+/- 84,9 dyn x sec/cm ⁵	0
	Baggrundsbeh. + selexipag i 17 uger	33	NA	+24,7 m	-168,1 +/- 241,6 dyn x sec/cm ⁵	1 (3%)
	Treatment effect (95 % CI)/p-værdi		TTCW P=0,25	+24,2 m (95 % CI - 23,7 - 72,2 m)	-30,3% (95 % CI -44,7; -12,2) p=0,0045	NA
Sitbon et al NEJM 2015 GRIPHON (ref 46)	Baggrundsbeh. + placebo	582	Andel m. event efter mediant 64 uger: 41,6 %	-9 m efter 26 uger	NA	41 (7,1 %)
	Baggrundsbeh. + selexipag	574	Andel m. event efter mediant 71 uger: 27 %	+4 m efter 26 uger	NA	82 (14,3 %)
	Kombination vs placebo		HR: 0,60 (99 % CI 0,46 - 0,78) p< 0,001	+12,0 m (99 % CI 1 - 24 m) p=0,003		p<0,001

Bilag 3 - Overblik over resultater fra kombinationsstudier

	Tillægsbehandling										
Basisbehandling	Sildenafil	Tadalafil	Bosentan		Ambrisentan	Macitentan	Riociguat	Epoprostenol	Iloprost	Treprostinil	Selexipag
Sildenafil			6MWT	6MWT TTCW		6MWT TTCW					
Tadalafil					6MWT TTCW						
Bosentan	PVR	TTCW 6MWT	6MWT PVR TTCW						6MWT PVR TTCW	6MWT	
Ambrisentan			6MWT TTCW								
Macitentan											
ERA og/eller PDE ₅ -I											6MWT PVR TTCW
Riociguat											
Epoprostenol	6MWT PVR TTCW		6MWT PVR								
Iloprost						6MWT TTCW	6MWT				
Treprostinil											

Grønne felter markerer statistisk signifikant forskel på det nævnte outcome

Hvide felter markerer ingen publicerede resultater

Røde felter markerer ingen statistisk signifikant forskel på det nævnte outcome

Bilag 4 – Fordele og ulemper ved de tre prostanoider

Prostanoider – fordele og ulemper					
	Treprostinil			Epoprostenol	Iloprost
Administrationsvej	S.c.	I.v.		I.v	Inhalation
Device	Ekstern mobil pumpe	Ekstern mobil pumpe	Implanteret pumpe	Ekstern mobil pumpe	Nebulisator
Risiko ved svigt af device				Høj pga. kort halveringstid	
"Klar til brug"	Ja	Nej	(Ja) Fortynding ved dosisjustering	Nej	Ja
Håndteringshyppighed (fyldning af pumpe eller fyldning og rengøring af nebulisator)	Hver 3. dag	Dagligt	Hver 28. dag (foregår på hospital)	1-2 gange dagligt (ustabilt ved stuetemperatur)	6-9 daglige inhalationer à 5-10 minutter
Devicerelaterede bivirkninger	Smerter	Sepsis		Sepsis	
Adherence					Nogle patienter er ikke-adherente, formentlig pga. tidsforbruget og devices størrelse
Patientpræferencer			"Den indopererede pumpe opleves som den type pumpe, der giver den største frihed og samtidig den med de færreste gener"		

Grønne felter markerer fordele

Hvide felter markerer hverken fordele eller ulemper

Røde felter markerer ulemper