



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Propranolol**  
**we wskazaniach:**  
**innych niż określone w ChPL**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4321.3.2018

Data ukończenia: 31 sierpnia 2018 r.

## Wykaz wybranych skrótów

|                         |  |
|-------------------------|--|
| <b>Agencja / AOTMiT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji   |
| <b>AAP</b>              | American Academy of Pediatrics   |
| <b>ACD</b>              | Australasian College of Dermatologists   |
| <b>ACEI</b>             | Inhibitory konwertazy angiotensyny   |
| <b>AHRQ</b>             | Agency for Healthcare Research and Quality   |
| <b>ALT</b>              | Aminotransferaza alaninowa   |
| <b>AST</b>              | Aminotransferaza asparaginianowa   |
| <b>ARB</b>              | Blokery receptora angiotensynowego   |
| <b>BSPD</b>             | British Society of Paediatrics Dentistry   |
| <b>CADTH</b>            | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health   |
| <b>CD</b>               | Cena detaliczna  |
| <b>CHB</b>              | Cena hurtowa brutto  |
| <b>ChPL</b>             | Charakterystyka Produktu Leczniczego   |
| <b>CI</b>               | Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )   |
| <b>CZN</b>              | Cena zbytu netto   |
| <b>DGL</b>              | Departament Gospodarki Lekami NFZ  |
| <b>EKG</b>              | Elektrokardiogram  |
| <b>EMA</b>              | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )  |
| <b>G-BA</b>             | Gemeinsame Bundesausschuss   |
| <b>HAS</b>              | Skala służąca do oceny terapii naczynek (ang. Hemangioma Activity Score)   |
| <b>HAS Sante</b>        | Haute Autorité de Santé  |
| <b>HTA</b>              | Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )   |
| <b>IH</b>               | Naczyniaki wczesnoniemowlęce (ang. Infantile Hemangioma)   |
| <b>Komparator</b>       | Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej   |
| <b>Lek</b>              | Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142) |
| <b>Laser YAG (Nd)</b>   | Laser z domieszką neodymową  |
| <b>Laser SDW</b>        | Laser sekwencyjny o podwójnej długości fal   |
| <b>Laser CDW</b>        | Laser współbieżny o podwójnej długości fal   |
| <b>MR</b>               | Rezonans magnetyczny   |
| <b>MRA</b>              | Antagoniści receptora mineralokortykoidowego   |
| <b>mTOR</b>             | Kinaza mTOR  |
| <b>MZ</b>               | Ministerstwo Zdrowia   |
| <b>nd</b>               | Nie dotyczy  |
| <b>NFZ</b>              | Narodowy Fundusz Zdrowia   |
| <b>NICE</b>             | National Institute for Health and Care Excellence  |
| <b>NS</b>               | Niewydolność serca   |
| <b>NYHA</b>             | New York Heart Association   |
| <b>PDL Laser</b>        | Laser pulsacyjno-barwnkowy   |
| <b>PLC</b>              | Placebo  |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>PO</b>                     | Poziom odpłatności   |
| <b>PROP</b>                   | Propranolol  |
| <b>RCT</b>                    | Kliniczne badania randomizowane  |
| <b>RP</b>                     | Rada Przejrzystości  |
| <b>RTG</b>                    | Badanie rentgenowskie  |
| <b>SMC</b>                    | <i>Scottish Medicines Consortium</i>   |
| <b>Technologia</b>            | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| <b>TYM</b>                    | Tymolol  |
| <b>UCZ</b>                    | Urzędowa cena zbytu  |
| <b>URPL</b>                   | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  |
| <b>Ustawa o refundacji</b>    | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)                             |
| <b>Ustawa o świadczeniach</b> | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)   |
| <b>WDŚ</b>                    | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy   |
| <b>WHO</b>                    | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )  |
| <b>WLF</b>                    | Wysokość limitu finansowania   |

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem wnioskodawcy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem przedsiębiorców innych niż wnioskodawca o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Spis treści

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....</b>                                      | <b>6</b>  |
| <b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>3. Problem zdrowotny .....</b>   | <b>8</b>  |
| 3.1. Napady anoksemiczne (hipoksemiczne).....   | 8         |
| 3.2. Niewydolność serca .....   | 9         |
| 3.3. Naczyniaki .....   | 10        |
| 3.4. Liczebność populacji wnioskowanej.....   | 11        |
| <b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne .....</b>             | <b>12</b> |
| 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....                                   | 12        |
| 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą ..... | 13        |
| 4.3. Alternatywne technologie medyczne.....   | 15        |
| <b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>  | <b>18</b> |
| <b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii .....</b>       | <b>20</b> |
| 6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....                  | 21        |
| <b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>   | <b>23</b> |
| 7.1. Napady anoksemiczne - profilaktyka .....   | 23        |
| 7.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....  | 23        |
| 7.2. <b>Niewydolność serca</b> .....  | 23        |
| 7.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....  | 23        |
| 7.3. <b>Naczyniaki</b> .....  | 24        |
| 7.3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....  | 24        |
| 7.3.2. Opis badań włączonych do analizy.....  | 24        |
| 7.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego.....               | 28        |
| 7.4. <b>Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa</b> .....                     | 28        |
| 7.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....              | 28        |
| 7.5. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....               | 29        |
| <b>8. Finansowanie ze środków publicznych .....</b>                                   | <b>31</b> |
| 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....                 | 31        |
| 8.2. Wydatki płatnika publicznego.....  | 31        |
| <b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>   | <b>33</b> |
| <b>10. Źródła.....</b>  | <b>37</b> |
| <b>11. Załączniki.....</b>  | <b>39</b> |
| 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....   | 39        |
| 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań .....                            | 43        |

## 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2018-06-19  
PLA.4604.825.2017.3.ISO

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Propranololum

we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka,
- niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia,
- naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia,
- naczyniaki płaskie,
- naczyniaki jamiste.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)  
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna i podmiot odpowiedzialny:

| Nazwa, postać i dawka leku             | Zawartość opakowania          | Kod EAN       | Podmiot odpowiedzialny  |
|--|-------------------------------|---------------|---|
| Propranolol WZF, tabl., 10 mg          | 50 tabl. (2 blist.po 25 szt.) | 5909990112111 | Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.,<br>ul. Karolkowa 22/24,<br>01-207 Warszawa           |
| Propranolol WZF, tabl., 40 mg          | 50 tabl. (2 blist.po 25 szt.) | 5909990112210 |   |
| Propranolol Accord tabl. powł., 10 mg  | 50 szt.                       | 5909991033507 | Accord Healthcare Limited<br>319 Pinner Road<br>North Harrow, HA1 4HF<br>Middlesex, Wielka Brytania |
| Propranolol Accord, tabl. powł., 40 mg | 50 szt.                       | 5909991033590 |   |

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu) innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka;
- niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia;
- naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia;
- naczyniaki płaskie;
- naczyniaki jamiste.

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), pismem z dnia 15 czerwca 2018 r. znak PLA.4604.825.2017.3.ISO Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnej:

- **propranololum**

we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka,
- niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia,
- naczyńki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia,
- naczyńki płaskie,
- naczyńki jamiste.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych, w tym do Konsultantów Krajowych w dziedzinie chirurgii naczyniowej, kardiologii dziecięcej, pediatrii oraz onkologii i hematologii dziecięcej. Otrzymano 2 opinie, które przedstawiono w rozdziale 5 „Opinie ekspertów”. Dodatkowo w toku pracy wystąpiono o dane dotyczące ocenianej populacji do Narodowego Funduszu Zdrowia, ale do momentu zakończenia opracowania nie otrzymano takich danych.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną propranololum były oceniane w ww. wskazaniach dwukrotnie, tj. w latach 2013 i 2015, co szerzej omówiono w rozdziale 4.2. Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych na podstawie aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Napady anoksemiczne (hipoksemiczne)

#### Definicja

Napady anoksemiczne (hipoksemiczne) są charakterystycznym objawem tetralogii Fallota (ICD-10: Q21.3) i innych wad wrodzonych serca o podobnych zaburzeniach hemodynamicznych. Napad powstaje wskutek zmniejszenia przepływu krwi przez płuca, które jest spowodowane skurczem stożka tętnicy płucnej. W wyniku zmniejszenia przepływu krwi przez płuca obniża się poziom tlenu we krwi tętniczej i powstaje niedotlenienie mózgu. Najczęściej pojawiają się one między 6. miesiącem życia a 2. rokiem życia, wraz z rozwojem naturalnej aktywności ruchowej dziecka.

#### Etiologia i patogeneza

Przez długi czas uważano, iż pierwotną przyczyną napadów jest skurcz lub zamknięcie drogi odpływu z prawej komory. Obecnie istnieją również zwolennicy teorii, według której skurcz jest zjawiskiem wtórnym do odwodnienia, tachykardii, rozszerzenia naczyń systemowych lub wzmożonej aktywności układu współczulnego. Bez względu na patogenезę napad hipoksemiczny wymaga zastosowania intensywnego leczenia farmakologicznego i jest bezwzględnym wskazaniem do pilnego przekazania chorego do ośrodka specjalistycznego.

#### Rozpoznanie choroby

U dzieci, u których we wczesnym okresie życia zmiany w drodze odpływu prawej komory nie są zaawansowane, zwężenie drogi odpływu prawej komory na ogół narasta z wiekiem, powodując postępujące zmiany strukturalne i dysfunkcję prawej komory. Napady najczęściej występują w godzinach porannych lub po spaniu w ciągu dnia, gdy opór systemowy jest niski, lub w trakcie pobudzenia, odwodnienia, gdy nasila się dynamiczne zwężenie w drodze odpływu z prawej komory.

#### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Oprócz wysiłku fizycznego napad anoksemiczny może być prowokowany przez uraz, stres psychiczny, defekację, zmianę temperatury otoczenia, lub może występować bez uchwytnej przyczyny. Napad rozpoczyna się narastającą sinicą, przyspieszeniem liczby oddechów, niepokojem lub krzykiem. Często występuje utrata przytomności, drgawki, zblednięcie oraz uogólniona wiotkość. W trakcie typowego napadu anoksemicznego zanika szmer skurczowy.

Napady prowadzą do obniżenia rzutu serca, utraty przytomności, a nawet trwałych następstw neurologicznych w wyniku niedokrwienia układu nerwowego. Napady mogą występować już w okresie niemowlęcym i trwać od kilku do kilkudziesięciu minut, choć sporadycznie mogą wydłużać się do kilku godzin. Ciężkie i częste napady anoksemiczne mogą prowadzić do zgonów. Spośród osób nieleczonych 25% niemowląt ginie w pierwszym roku życia, 40% dzieci do 3. roku życia, 70% do 10. roku życia i 95% chorych do 40. roku życia.

#### Epidemiologia i obciążenie chorobą

Ryzyko wystąpienia zespołu Fallota u dziecka szacowane jest na 3% i wzrasta do 10%, gdy u jednego z rodziców rozpoznano tę wadę. Ryzyko wystąpienia zespołu Fallota przekracza 40%, jeśli chory rodzic ma rodzeństwo z taką samą lub podobną wadą.

#### Aktualne postępowanie medyczne

Celem leczenia jest zwiększenie przepływu krwi przez płuca. Postępowanie w napadzie hipoksemicznym rozpoczyna się od ułożenia dziecka z kolanami przygiętymi do klatki piersiowej, co zwiększa napływ krwi do płuc oraz podania tlenu przez maskę. Leczenie farmakologiczne polega na podaniu dolantyny domięśniowo w dawce 1mg/kg mc. oraz wyrównaniu kwasicy wodorowęglanem sodu. Jeżeli napad nie ustępuje należy podać propranolol dawce 0,1 mg/kg mc. powoli, dożylnie przez 5-10 minut. W skrajnych przypadkach może zaistnieć konieczność znieczulenia ogólnego. Propranolol stosuje się również przez krótki okres doustnie w profilaktyce napadów w dawce 1 mg/kg mc.

Źródła: Kubicka 2006, Moszura 2013, Raport AOTMiT-BOR-434-13/2015.



## 3.2. Niewydolność serca

### Definicja

Niewydolność serca (NS, ICD-10: I50) jest zespołem klinicznym będącym wynikiem nieprawidłowości budowy lub czynności serca, która powoduje niezdolność serca do dostarczania tlenu w ilości pokrywającej zapotrzebowanie metaboliczne tkanek pomimo prawidłowych ciśnień napelniania.

Klasyfikacja niewydolności serca:

- skurczowa i rozkurczowa – większość postaci niewydolności serca wiąże się z dysfunkcją skurczową lewej komory, której jednocześnie bardzo często towarzyszy upośledzenie funkcji rozkurczowej w spoczynku;
- lewokomorowa, prawokomorowa lub obukomorowa – pojęcie niewydolności prawo- i lewokomorowej odnosi się do zespołów przebiegających z zastojem, głównie w systemowym lub płucnym układzie żylnym.

### Etiologia i patogeneza

Najczęstszą przyczyną niewydolności serca jest choroba niedokrwienna serca oraz nadciśnienie (60–80 proc. przypadków). Ponadto przyczyną mogą być wady serca (ok. 10–15 proc. przypadków) oraz inne choroby serca, w tym kardiomiopatie, choroba reumatyczna, serce płucne.

Objawy niewydolności serca mogą wystąpić w każdym wieku – w okresie życia płodowego, u noworodków, niemowląt i dzieci starszych. W medycynie wieku rozwojowego – im młodszy pacjent tym wyższe jest ryzyko wystąpienia niewydolności serca.

### Rozpoznanie choroby

Objawy kliniczne niewydolności serca zależą od wieku dziecka. Diagnostyka kardiologiczna obejmuje: wywiad, badanie przedmiotowe, EKG, RTG klatki piersiowej i w zależności od wstępnego rozpoznania szereg wysokospecjalistycznych badań obrazowych, hemodynamicznych, czynnościowych i laboratoryjnych.

### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Niewydolność serca jest jednostką chorobową o złym rokowaniu. W ciągu roku od chwili rozpoznania na niewydolność serca umiera 20–30 proc. chorych. Rokowanie ściśle wiąże się ze stopniem zaawansowania choroby, określanego zgodnie z klasyfikacją czynnościową NYHA (ang. New York Heart Association). Największa śmiertelność roczna występuje w najbardziej zaawansowanej niewydolności serca (klasa IV NYHA) i wynosi ok. 40–50 proc. Nie odnaleziono informacji na temat rokowania w niewydolności serca u dzieci.

### Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania niewydolności serca w populacji europejskiej ocenia się na 0,4-2% (6,5-10 mln osób), w Polsce choruje na nią około 1 miliona osób. Z badań epidemiologicznych wynika, iż zapadalność i chorobowość na NS rośnie wraz z wiekiem. Najwyższa chorobowość dotyczy pacjentów po 70 roku życia, a największą zapadalność na NS obserwuje się u mężczyzn. Wzrost związanej z wiekiem zapadalności na tę chorobę u kobiet rozpoczyna się o około 5–10 lat później niż u mężczyzn.

Precyzyjne oszacowanie częstości występowania niewydolności serca u dzieci jest problematyczne. Niewydolność serca występuje w około 8 przypadkach na 1000 żywych urodzeń. Szacuje się, że roczna częstość występowania niewydolności serca wynikającej z wad wrodzonych wynosi między 1 a 2 na 1000 urodzeń żywych.

### Aktualne postępowanie medyczne

W pierwszej kolejności należy ustalić przyczynę wystąpienia niewydolności serca, co umożliwi wybór odpowiedniego leczenia. W postępowaniu nefarmakologicznym należy stosować się do następujących zaleceń: kontroli masy ciała, ograniczenia spożycia soli kuchennej i płynów, edukacji chorego i jego rodziny, zakazu palenia tytoniu, prewencji infekcji grypy i zapalenia płuc poprzez szczepienia ochronne. Duże znaczenie ma również unikanie leków nasilających NS: glikokortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków antyarytmicznych, leków przeciwdepresyjnych oraz  $\alpha$ 1-blokerów.

Zgodnie z zaleceniami ESC (European Society of Cardiology) leczenie farmakologiczne niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (skurczowej niewydolności serca) opiera się na stosowaniu diuretyków w połączeniu z lekami modyfikującymi przebieg choroby, czyli inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE),  $\beta$ -blokerami, blokerami receptora angiotensynowego (ARB) i antagonistami receptora mineralo-kortykoidowego (MRA). Wszystkie te leki mogą być stosowane również u dzieci z niewydolnością serca.

W przypadku leczenia niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (rozkurczowej niewydolności serca) w chwili obecnej nie ma przekonujących dowodów na to, że którykolwiek ze stosowanych leków zmniejsza chorobowość i umieralność u chorych. Za podstawę leczenia uważa się odpowiednie leczenie nadciśnienia tętniczego i niedokrwienia mięśnia sercowego, jak również kontrolę częstotliwości rytmu komór u chorych z migotaniem przedsionków. Zastosowanie blokerów kanału wapniowego zwalniających czynność serca może być również przydatne do kontroli częstotliwości rytmu komór u chorych z migotaniem przedsionków.

Źródła: Aleszewicz-Baranowska 2007, ESC 2012, Raport AOTMiT-BOR-434-13/2015.

### 3.3. Naczyniaki

#### Definicja

Naczyniak (ICD-10: D18) to zaburzenie rozwojowe o charakterze nowotworu niezłośliwego wywodzącego się z włóścińcek, którego istotę stanowi proliferacja komórek śródbłonka i mastocytów. Charakterystyczną cechą naczyniaków jest wzrost w okresie niemowlęcym i zanik (inwolucja) we wczesnym dzieciństwie.

Naczyniaki dzieli się na:

- wczesniemowlęce (wczesnodziecięce, infantile hemangioma), to guzy charakteryzujące się wysoką aktywnością metaboliczną; ze wzmożoną wymianą komórek śródbłonka, komórek tłuszcznych, fibroblastów i makrofagów w okresie proliferacji objawiająca się zmianami wielkości, kształtu, zabarwienia i spistości; z nieuchronnie następującą fazą involucji, podczas której na skutek zmniejszenia aktywności metabolicznej guza dochodzi do jego stopniowego zaniku. Szczególną cechą tych naczyniaków jest ich gwałtowny wzrost w okresie noworodkowym, znacznie szybszy niż wzrost dziecka, rozpoczynający się w ciągu kilku tygodni po urodzeniu. Faza proliferacyjna trwa około 6 do 12, a nawet do 18 miesięcy.
- szybko zanikający naczyniak wrodzony,
- niezanikający naczyniak wrodzony,
- angioblastoma Nakagawy (tufted angioma),
- naczyniaki włosowate (pyogenic granuloma).

Oprócz tego podziału rozróżnia się również naczyniaki płaskie (naevus flammeus, port wine naevus, port-wine stain) i jamiste (haemangioma cavernosum). Naczyniak płaski leży w poziomie skóry, jest często jednostronny, umiejscowiony głównie na karku i twarzy, występuje we wczesnym dzieciństwie. Zmiany o centralnej lokalizacji mogą ustępować samoistnie, jednostronne (brzeżne) utrzymują się trwale. Naczyniaki jamiste to zmiany skórne (wyniosłe guzki) lub podskórne, barwy sinoczerwonej. W 70% przypadków ustępują samoistnie, zwłaszcza w następstwie ucisku lub urazów mechanicznych, które powodują rozpad.

#### Etiologia i patogenez

Naczyniaki to zaburzenia rozwojowe o nieznannej etiologii. Teoria dziedziczenia naczyniaków niemowlęcych pozostaje nadal niejasna. Niemniej jednak, ich pochodzenie jest wieloczynnikowe, a komponenta genetyczna wydaje się mieć istotny udział – w kilku rodzinach bowiem odnotowano autosomalny dominujący tor dziedziczenia związany z chromosomem 5q.

#### Rozpoznanie choroby

Naczyniaki często pojawiają się w okresie noworodkowym jako niewielka bladoróżowa plamka-kropka, szybko rosnąca w kolejnych tygodniach życia. Obserwowany jest na ogół w obrębie skóry głowy i karku, rzadziej kończyn i tułowia, ale umiejscowiony może być również w narządach wewnętrznych układu oddechowego, pokarmowego, moczowego czy kanale słuchowym.

Rozpoznanie naczyniaków powierzchownych jest łatwe i wystarczy samo badanie przedmiotowe. Naczyniaki narządów wewnętrznych stanowią trudny problem diagnostyczny. Rzadko u dorosłych osób występuje zespół krzepnięcia wewnątrznaczyniowego związany z tworzeniem się zakrzepów w olbrzymich naczyniakach (zespół Kasabacha i Merritt). Najcenniejszym badaniem obrazowym jest MR (rezonans magnetyczny) ze środkiem cieniującym. Pomocna bywa również ultrasonografia z doplerem mocy oraz arteriografia, podczas której można wykonać embolizację naczyniaków zlokalizowanych w narządach wewnętrznych (np. w wątrobie). Biopsja guza, z uwagi na ryzyko masywnego krwawienia, nie jest powszechnie zalecana.

#### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Większość naczynek jest zlokalizowana w obrębie skóry głowy i karku. Powierzchnowe naczyniaki mają postać żywoczerwonych punktów, najczęściej lekko wyniosłych, zwykle o średnicy 1–3 mm, a głębsze prześwitują niebieskawo przez skórę. Naczyniaki są twarde i gąbczaste, a w czasie inwolucji stają się miększe i zanikają od środka.

W sytuacjach klinicznych, gdy naczyniak upośledza prawidłowy rozwój dziecka i powoduje poważne zaburzenia czynnościowe, a nawet bezpośrednie zagrożenie życia, np. gdy rozrasta się w obrębie nosogardzieli i jamy ustnej, utrudniając oddychanie lub połykanie, gdy jest przyczyną niewydolności krążenia, dochodzi do martwicy, owrzodzenia, krwawienia lub jest przyczyną bólu, aby ograniczyć jego wzrost i zapobiec dalszym komplikacjom, podejmowana jest decyzja o leczeniu. Całkowita regresja obserwowana jest mniej więcej u 60% pacjentów do 4. roku życia i 76% pacjentów do 7. roku życia. U części pacjentów mogą jednak pozostać rezydualne zmiany na skórze pod postacią teleangiektazji, blizn, rozciągniętej skóry i nadmiaru tkanek, wymagające interwencji chirurgicznej lub laseroterapii.

### **Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Naczyniak występuje u 5-10% niemowląt, niekiedy ujawnia się już w pierwszych tygodniach życia. Częściej występuje u wcześniaków (23%) niż dzieci donoszonych (10-12%). Naczyniaki krwionośne odnotowywane są częściej u dzieci rasy białej. Ponad trzykrotnie częściej obserwowany jest u dziewcząt niż chłopców.

Większość dzieci nie wymaga leczenia, ale około 10–15% potrzebuje leczenia specjalistycznego, ze względu na zagrażające zdrowiu lub życiu ciężkie zaburzenia czynności narządów, lokalizację, gwałtowne powiększanie się lub tendencję do krwawienia bądź owrzodzenia w okresie proliferacji.

### **Leczenie**

W większości przypadków naczyniaki niemowlęce nie wymagają leczenia, ponieważ ulegają samoistnemu zanikowi i nie powodują powikłań. Strategia „wyczekuj i obserwuj” jest polecana w przypadku zanikających, małych i niezagrażających naczyniaków, pozostających bez wpływu na wygląd bądź funkcjonowanie pacjenta, aczkolwiek, nie zwalnia to z bacznej kontroli rozmiaru zmiany. Wskazania do leczenia stanowią: szybko rosnący naczyniak, powikłania w postaci krwotoku, infekcji lub owrzodzenia, zaburzenia prawidłowego funkcjonowania, współistnienie zespołu Kasabacha-Marritta, niewydolność serca lub lokalizacja w bezpośrednim sąsiedztwie naturalnych otworów ciała (zwłaszcza z zajęciem powiek i oczodołu lub dróg oddechowych).

Dotychczas, od ponad 30 lat, postępowaniem z wyboru była terapia kortykosteroidami (prednizon). W ostatnich latach najczęściej stosowany jest propranolol – nieselektywny  $\beta$ -bloker. W cięższych przypadkach z powodzeniem stosuje się terapię łączoną propranololem z predizonem. W przypadku naczynek zlokalizowanych na twarzy, dobry efekt kosmetyczny uzyskuje się, używając połączenia propranololu z laseroterapią.

Źródła: Lechańska 2017, Gromkowska 2011, Raport AOTMiT-BOR-434-13/2015

## **3.4. Liczebność populacji wnioskowanej**

Do momentu ukończenia raportu nie otrzymano danych z NFZ.

## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

|  |   |   |
|--|---|---|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | Propranolol WZF, tabl., 10 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25 szt.), EAN: 5909990112111<br>Propranolol WZF, tabl., 40 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25 szt.), EAN: 5909990112210  | Propranolol Accord, tabletki powlekane, 10 mg, 50 szt., EAN: 5909991033507<br>Propranolol Accord, tabl. powl., 40 mg, 50 szt., EAN: 5909991033590   |
| <b>Kod ATC</b>   | C07 AA 05   |   |
| <b>Substancja czynna</b>                                     | propranololum   |   |
| <b>Wskazania zarejestrowane*</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie tętnicze;</li> <li>Leczenie dławicy piersiowej – poza postacią naczynioskurczową (Prinzmetalą);</li> <li>Prewencja wtórna i pierwotna zawału serca u pacjentów z chorobą wieńcową;</li> <li>Kontrola nadkomorowych i komorowych typów zaburzeń rytmu serca;</li> <li>Profilaktyka migreny;</li> <li>Leczenie drżenia samoistnego;</li> <li>Zmniejszenie lęku sytuacyjnego i uogólnionego, szczególnie typu somatycznego;</li> <li>Profilaktyka krwawienia z górnego odcinka przewodów pokarmowego u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i żyłakami przełyku;</li> <li>Leczenie wspomagające w przypadku nadczynności tarczycy i przełomu tarczycowego;</li> <li>Leczenie kardiomiopatii przerostowej (ze zwężeniem drogi odpływu i/lub śródkomorowym);</li> <li>Postępowanie okołoperacyjne w przypadku guza chromochłonnego nadnerczy (łącznie z <math>\alpha</math>-adrenolitykiem).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dławica piersiowa</li> <li>Nadciśnienie tętnicze</li> <li>Długotrwała profilaktyka zawału serca u pacjentów po ostrym zawałe mięśnia sercowego</li> <li>Kardiomiopatia przerostowa zawężająca</li> <li>Drżenie samoistne</li> <li>Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca</li> <li>Komorowe zaburzenia rytmu serca</li> <li>Nadczynność tarczycy i tyreotoksykoza</li> <li>Guz chromochłonna nadnerczy (łącznie z alfa-adrenolitykami)</li> <li>Migrena</li> <li>Profilaktyka krwawienia z górnego odcinka przewodów pokarmowego u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i żyłakami przełyku</li> </ul> |
| <b>Oceniane wskazania</b>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka;</li> <li>Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Naczyniaki płaskie;</li> <li>Naczyniaki jamiste.</li> </ul>   |   |
| <b>Droga podania</b>   | Doustnie  |   |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>                 | Propranolol jest kompetencyjnym antagonistą receptorów adrenergicznych beta1 i beta2. Pozbawiony jest właściwości agonistycznych w stosunku do receptorów beta, stabilizuje natomiast błony w stężeniu od 1 do 3 mg/l, ale stężenie takie jest rzadko uzyskiwane podczas stosowania preparatu doustnie. Kompetencyjny antagonizm wobec receptorów beta został wykazany u ludzi poprzez równoległe przesunięcie w prawo krzywej zależności dawka-częstość rytmu serca dla beta agonisty, takiego jak izoprenalina. Propranolol, podobnie jak inne beta-adrenolityki, wykazuje działanie inotropowo ujemne i dlatego jest przeciwwskazany w przypadku niewyrównanej niewydolności serca.  |   |
| <b>Dopuszczenie do obrotu</b>                                | 17.01.1972  | 12.12.2012  |

\*W 2014 roku propranolol w postaci roztworu do stosowania doustnego został zarejestrowany przez FDA (Hemangeol) i przez EMA (Hemangiol) w leczeniu wczesnoniemowlęcych naczyniaków w fazie proliferacji, jednak lek ten prawdopodobnie nie jest dostępny w Polsce  
Źródło: ChPL Propranolol Accord, ChPL Propranolol WZF

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Skuteczność propranololu w przedmiotowych wskazaniach pozarejestacyjnych była oceniana dwukrotnie. W 2013 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną propranololum w profilaktyce napadów anoksemicznych, leczeniu niewydolności serca oraz naczyńników wczesnoniemowlęcych u dzieci do 18 roku życia, a także w leczeniu naczyńników płaskich i jamistych. W 2015 roku pozytywna opinia Rady Przejrzystości została podtrzymana dla produktów zawierających propranololum we wskazaniach: napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia oraz naczyńniki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia, natomiast we wskazaniach: niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia oraz naczyńniki płaskie i naczyńniki jamiste opinia RP była negatywna.

Opinie dotyczące wnioskowanych produktów lekowych przedstawiono w poniższej tabeli. Produkty te są obecnie finansowane ze środków publicznych we wszystkich wymienionych wskazaniach.

Tabela 2. Dotychczasowe rekomendacje Agencji dotyczące ocenianej technologii

| Nr rekomendacji   | Wskazania   | Stanowisko / opinia / rekomendacja  |
|---|---|---|
| Opinia Rady Przejrzystości nr 227/2015 z dn. 16.11.2015 r.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaktyka napadów anoksemicznych - u dzieci do 18 r.ż.</li> <li>Naczyńniki wczesnoniemowlęce - u dzieci do 18 r.ż.</li> </ul>   | <p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną: propranololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>We wskazaniu „napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka” propranolol powinien być finansowany. Jest to coraz to rzadsza choroba w malejącej populacji. Korzyści ze stosowania propranololu opierają się na trwających ponad pół wieku obserwacjach klinicznych. Nie można spodziewać się randomizowanego badania klinicznego na dużej populacji.</p> <p>Propranolol powinien być finansowany również we wskazaniu naczyńniki wczesnoniemowlęce, gdyż jest to jedyna działająca interwencja co wykazano w obserwacjach klinicznych, a ostatnio w badaniu randomizowanym (N Engl J Med 2015;372:735-46).</p> |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Niewydolności serca - u dzieci do 18 r.ż.</li> <li>Naczyńniki płaskie</li> <li>Naczyńniki jamiste</li> </ul>   | <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną: propranololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada nie jest za finansowaniem we wskazaniu „niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia”, gdyż propranolol w tym wskazaniu nie ma dowodów klinicznych na skuteczność nawet w populacji dorosłych. W naczyńnikach płaskich i naczyńnikach jamistych nie ma dowodów naukowych na skuteczność propranololu.</p>  |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 371/2013 z dnia 16.12.2013 r. | <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie naczyńników wczesnoniemowlęcych – u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>  | <p>Rada uznaje za <b>zasadne</b> dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną <b>propranololum</b> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – leczenie naczyńników wczesnoniemowlęcych – u dzieci do 18 roku życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Umiarkowanej i słabej jakości badania kliniczne i wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania propranololu w leczeniu naczyńników wczesnoniemowlęcych</p>  |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 320/2013 z dn. 25.11.2013 r.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaktyka napadów anoksemicznych,</li> <li>Leczenie niewydolności serca - u dzieci do 18 roku życia,</li> <li>Naczyńniki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia,</li> <li>Naczyńniki płaskie,</li> <li>Naczyńniki jamiste.”</li> </ul> | <p>Rada Przejrzystości wydaje <b>pozytywną opinię</b> dotyczącą objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną <b>propranololum</b> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - profilaktyka napadów anoksemicznych, leczenie niewydolności serca - u dzieci do 18 roku życia, naczyńniki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia, naczyńniki płaskie, naczyńniki jamiste.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Stosowanie propranololu w omawianych wskazaniach stanowi zaakceptowaną od wielu lat praktykę kliniczną.</p>  |
| Opinia Rady Przejrzystości                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie niewydolności serca - u dzieci do 18 r.ż.</li> </ul>  | <p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> dalsze finansowanie produktów leczniczych określonych w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece</p>  |

| Nr rekomendacji   | Wskazania  | Stanowisko / opinia / rekomendacja  |
|---|--|---|
| nr 302/2013 z dn. 4.11.2013 r.                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktyka napadów anoksemicznych - u dzieci do 18 r.ż.</li> <li>• Leczenie kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu - u dzieci do 18 r.ż.</li> </ul> | <p>na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r., zawierających substancję spironolactonum, <b>propranololum</b>, karwedilolum, metoprololum oraz furosemidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz bisoprololum u dzieci do 18 roku życia.</p> |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 219/2012 z dn. 1.10.2012 r. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Naczyniaki płaskie</li> <li>• Naczyniaki jamiste</li> </ul>   | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją następujących technologii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Propranolol WZF (propranololum); tabl. 10 mg 50 tabl.</li> <li>• Propranolol WZF (propranololum); tabl. 10 mg 50 tabl.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u><br/>Zdaniem Rady długotrwała praktyka kliniczna oraz istniejące dowody naukowe uzasadniają stosowanie tych leków.</p>  |



### 4.3. Alternatywne technologie medyczne

#### Napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia – profilaktyka

Wg eksperta ankietowanego przez analityków Agencji, prof. J. Białkowskiego, konsultanta krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej, propranolol stosuje się w profilaktyce napadów anoksemicznych u niemowląt i raczej nie powinno się go stosować u dzieci starszych. Również w literaturze odnaleziono informacje na temat możliwości stosowania (przez krótki okres) propranololu w profilaktyce napadów anoksemicznych (Kubicka 2006). Z opinii eksperta i z przeglądu literatury wynika, że w profilaktyce napadów anoksemicznych u dzieci nie stosuje się innych niż propranolol substancji czynnych. W związku z powyższym należy uznać, że komparatorem dla propranololu w ocenianym wskazaniu jest brak aktywnego leczenia (placebo).

#### Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia

Z odnalezionej literatury wynika, że podstawowym leczeniem niewydolności serca u dzieci są:

- Leki moczopędne – przy retencji płynów (furosemid, duże dawki spironolaktonu)
- Leki I rzutu – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub sartany (np. telmisartan w niewydolności serca przy nietolerancji ACEI)
- Leki II rzutu – karwedilol ewentualnie metoprolol, propranolol (obecnie stosowany sporadycznie),
- Lek III rzutu – digoksyna (tachyarytmia, niewydolność serca z upośledzoną funkcją skurczową).

W opinii eksperta, prof. J. Białkowskiego, obecnie nie stosuje się propranololu w leczeniu niewydolności serca u dzieci, ponieważ skuteczniejsze w tym wskazaniu są inne blokery, np. karwedilol lub metoprolol. Oba ww. leki są refundowane w ocenianym wskazaniu (jako wskazanie pozarejestacyjne) i stanowią technologię alternatywną dla propranololu w leczeniu niewydolności serca u dzieci.

**Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianych wskazaniach – niewydolność serca u dzieci poniżej 18 r.ż.**

| Nazwa, postać i dawka leku                | Opak.                        | Kod EAN       | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO  | WDŚ [zł] |
|---|------------------------------|---------------|----------|----------|---------|----------|-----|----------|
| <b>Carvedilolum</b>                       |                              |               |          |          |         |          |     |          |
| Atram 12,5, tabl., 12,5 mg                | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 5909990570430 | 8,21     | 8,62     | 9,62    | 3,51     | 30% | 7,16     |
| Atram 25, tabl., 25 mg                    | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990570409 | 10,64    | 11,17    | 13,17   | 7,02     | 30% | 8,26     |
| Atram 6,25, tabl., 6,25 mg                | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 5909990570454 | 6,70     | 7,04     | 7,54    | 1,76     | 30% | 6,31     |
| Avedol, tabl. powl., 12,5 mg              | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990074099 | 8,80     | 9,24     | 10,24   | 3,51     | 30% | 7,78     |
| Avedol, tabl. powl., 25 mg                | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990074129 | 11,45    | 12,02    | 14,02   | 7,02     | 30% | 9,11     |
| Avedol, tabl. powl., 6,25 mg              | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990074051 | 6,70     | 7,04     | 7,54    | 1,76     | 30% | 6,31     |
| Carvedilol Genoptim, tabl. powl., 12,5 mg | 30 szt.                      | 5909991291778 | 4,30     | 4,52     | 5,53    | 3,51     | 30% | 3,07     |
| Carvedilol Genoptim, tabl. powl., 25 mg   | 30 szt.                      | 5909991291846 | 8,62     | 9,05     | 11,05   | 7,02     | 30% | 6,14     |
| Carvedilol Genoptim, tabl. powl., 6,25 mg | 30 szt.                      | 5909991291730 | 2,14     | 2,25     | 2,75    | 1,76     | 30% | 1,52     |
| Carvedilol-ratiopharm, tabl., 12,5 mg     | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990727148 | 8,32     | 8,74     | 9,74    | 3,51     | 30% | 7,28     |
| Carvedilol-ratiopharm, tabl., 25 mg       | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990727193 | 10,80    | 11,34    | 13,34   | 7,02     | 30% | 8,43     |
| Carvedilol-ratiopharm, tabl., 6,25 mg     | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990727100 | 6,37     | 6,69     | 7,19    | 1,76     | 30% | 5,96     |
| Carvedilolum 123ratio, tabl., 12,5 mg     | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990338856 | 7,78     | 8,17     | 9,16    | 3,51     | 30% | 6,70     |

| Nazwa, postać i dawka leku            | Opak.                          | Kod EAN       | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO      | WDŚ [zł] |
|---------------------------------------|--------------------------------|---------------|----------|----------|---------|----------|---------|----------|
| Carvedilolum 123ratio, tabl., 25 mg   | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)  | 5909990338931 | 8,75     | 9,19     | 11,19   | 7,02     | 30%     | 6,28     |
| Carvedilolum 123ratio, tabl., 6,25 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)   | 5909990338788 | 6,26     | 6,57     | 7,07    | 1,76     | 30%     | 5,84     |
| Carvetrend, tabl., 12,5 mg            | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)   | 5909991017019 | 9,18     | 9,64     | 10,64   | 3,51     | 30%     | 8,18     |
| Carvetrend, tabl., 25 mg              | 30 szt. (1 blist.po 30 szt.)   | 5909991017118 | 11,34    | 11,91    | 13,91   | 7,02     | 30%     | 9,00     |
| Carvetrend, tabl., 3,125 mg           | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)   | 5909991016814 | 7,34     | 7,71     | 7,96    | 0,88     | 30%     | 7,34     |
| Carvetrend, tabl., 6,25 mg            | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.)   | 5909991016913 | 6,80     | 7,14     | 7,64    | 1,76     | 30%     | 6,41     |
| Coryol, tabl., 6,25 mg                | 30 szt.                        | 5909990983315 | 6,80     | 7,14     | 7,64    | 1,76     | 30%     | 6,41     |
| Coryol 12,5 mg, tabl., 12,5 mg        | 30 szt.                        | 5909990216505 | 8,96     | 9,41     | 10,41   | 3,51     | 30%     | 7,95     |
| Coryol 25 mg, tabl., 25 mg            | 30 szt.                        | 5909990216567 | 11,38    | 11,95    | 13,94   | 7,02     | 30%     | 9,03     |
| Coryol 3,125 mg, tabl., 3,125 mg      | 30 szt.                        | 5909990216604 | 7,99     | 8,39     | 8,64    | 0,88     | 30%     | 8,02     |
| Hypoten, tabl. powl., 12,5 mg         | 100 szt. (10 blist.po 10 szt.) | 5909990048496 | 28,79    | 30,23    | 33,23   | 11,70    | 30%     | 25,04    |
| Hypoten, tabl. powl., 12,5 mg         | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)   | 5909990048489 | 8,86     | 9,30     | 10,30   | 3,51     | 30%     | 7,84     |
| Hypoten, tabl. powl., 25 mg           | 100 szt. (10 blist.po 10 szt.) | 5909990048540 | 36,72    | 38,56    | 43,40   | 23,40    | 30%     | 27,02    |
| Hypoten, tabl. powl., 25 mg           | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)   | 5909990048502 | 11,34    | 11,91    | 13,91   | 7,02     | 30%     | 9,00     |
| Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg         | 100 szt. (10 blist.po 10 szt.) | 5909990048472 | 21,82    | 22,91    | 24,58   | 5,85     | 30%     | 20,49    |
| Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg         | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)   | 5909990048465 | 6,74     | 7,08     | 7,58    | 1,76     | 30%     | 6,35     |
| Symtrend, tabl. powl., 12,5 mg        | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)   | 5909990074754 | 7,56     | 7,94     | 8,94    | 3,51     | 30%     | 6,48     |
| Symtrend, tabl. powl., 25 mg          | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)   | 5909990074662 | 8,64     | 9,07     | 11,07   | 7,02     | 30%     | 6,16     |
| Symtrend, tabl. powl., 6,25 mg        | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)   | 5909990074792 | 6,26     | 6,57     | 7,07    | 1,76     | 30%     | 5,84     |
| Vivacor, tabl., 12,5 mg               | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)   | 5909990687909 | 11,02    | 11,57    | 12,57   | 3,51     | 30%     | 10,11    |
| Vivacor, tabl., 12,5 mg               | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)   | 5909990687930 | 21,60    | 22,68    | 24,68   | 7,02     | 30%     | 19,77    |
| Vivacor, tabl., 25 mg                 | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)   | 5909990687862 | 14,04    | 14,74    | 16,74   | 7,02     | 30%     | 11,83    |
| Vivacor, tabl., 25 mg                 | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)   | 5909990687879 | 26,03    | 27,33    | 30,83   | 14,04    | 30%     | 21,00    |
| Vivacor, tabl., 6,25 mg               | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)   | 5909990687886 | 6,60     | 6,93     | 7,43    | 1,76     | 30%     | 6,20     |
| Vivacor, tabl., 6,25 mg               | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)   | 5909990687893 | 13,20    | 13,86    | 14,86   | 3,51     | 30%     | 12,40    |
| <b>Metoprololum</b>                   |                                |               |          |          |         |          |         |          |
| Metocard, tabl., 100 mg               | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)   | 5909990034529 | 6,38     | 6,70     | 8,70    | 7,02     | ryczałt | 4,88     |



| Nazwa, postać i dawka leku | Opak.                        | Kod EAN       | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO      | WDŚ [zł] |
|----------------------------|------------------------------|---------------|----------|----------|---------|----------|---------|----------|
| Metocard, tabl., 50 mg     | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990034420 | 3,95     | 4,15     | 5,15    | 3,51     | ryczałt | 4,84     |
| Selmet, tabl. powl., 50 mg | 30 szt.                      | 5909991073541 | 2,39     | 2,51     | 3,51    | 3,51     | ryczałt | 3,20     |

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

#### Naczyniaki wczesnoniemowlęce, jamiste i płaskie

Zarówno wg odnalezionych wytycznych klinicznych jak i opinii eksperta, prof. J. Styczyńskiego, konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, lekiem pierwszego wyboru w leczeniu większości pacjentów z naczyniakami wczesnoniemowlęcymi są beta-blokery, z których najczęściej stosowany jest propranolol. Wg odnalezionych wytycznych klinicznych rzadziej zalecany jest również tymolol (stosowany miejscowo). Pojawiają się również wzmianki o atenololu i nadololu. W Polsce dostępny jest tymolol w postaci kropli do oczu, który jest refundowany w leczeniu jaskry oraz atenolol refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach tj. w nadciśnieniu tętniczym, dławicy piersiowej, zaburzeniach rytmu z szybką czynnością serca oraz w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego.

Do komparatorów można zaliczyć również terapię laserem, glikokortykosterydy (najczęściej doustny prednizon lub prednizolon), a także leczenie operacyjne. Prof. Styczyński, jako obiecującą opcję terapeutyczną w leczeniu naczyniaków, wskazał inhibitory mTOR (sirolimus i ewerolimus), które obecnie są refundowane pozarejestacyjnie w leczeniu angiomatozy (malformacja naczyniowa).

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała opinie od 2 ekspertów dotyczące stosowania propranololu w ocenianych wskazaniach. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wg prof. J. Białkowskiego, konsultanta krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej, propranololu nie powinno się stosować w leczeniu niewydolności serca u dzieci do 18. roku życia, ponieważ obecnie skuteczniejsze w tym wskazaniu są inne beta-blokery, np. karwedilol lub metoprolol. Natomiast we wskazaniu "napady anoksemiczne u dzieci do 18. roku życia" propranolol stosowany jest profilaktycznie u niemowląt, jako lek zabezpieczający, i raczej nie powinno się go stosować u dzieci starszych. Wg eksperta odsetek pacjentów obecnie stosujących propranolol w tym wskazaniu jest mały, a potencjalne problemy związane ze stosowaniem tego leku związane są z jego przedawkowaniem.

W opinii prof. J. Styczyńskiego, konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, propranolol jest obecnie najczęściej stosowaną technologią w leczeniu naczynek. Leczonych tym lekiem jest około połowy wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia, a jedyną grupą, która nie korzysta z leczenia są pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia propranololem. Potencjalnymi problemami związanymi z terapią propranololem są typowe objawy niepożądane występujące przy jego stosowaniu (m.in. bradykardia), a nadużycia związane z refundacją, wg eksperta, nie mają miejsca. Prof. Styczyński, jako obiecującą opcję terapeutyczną w leczeniu naczynek, wskazuje inhibitory mTOR (sirolimus i ewerolimus).

Odpowiedzi ekspertów prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 4. Opinie ekspertów dotyczące ocenianej technologii**

| <b>Ekspert</b>  | <b>Prof. dr hab. Jacek Białkowski<br/>Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej</b>           |  |
|---|--|--|
| <b>Wskazanie</b>  | <b>Napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka</b>  | <b>Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia</b>                              |
| <b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>   | <i>Brak</i>  | <i>Lepszy carvedilol</i>   |
| <b>Odsetek pacjentów stosujących - aktualnie</b>  | <i>Mały</i>  | <i>Nie stosowano</i>   |
| <b>Problemy przy stosowaniu aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>                               | <i>Bradykardia. Czasem konieczny wlew dożylny propranololu</i>   | <i>Nie stosować. Tylko 3 blokery selektywne, np. carvedilol, ew. metoprolol.</i> |
| <b>Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii</b>                         | <i>Związane z przedawkowaniem</i>  |  |
| <b>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów</b> | <i>Lek zabezpieczający. Profilaktyka napadów anoksemicznych u niemowląt.</i>                               | -  |
| <b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją ocenianej technologii</b>  | <i>Raczej niewielka (mała grupa chorych). Lek niedrogi.</i>  | -  |
| <b>Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>        | <i>Niemowlęta</i>  | -  |
| <b>Grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</b>                 | <i>Raczej nie stosować u dzieci starszych</i>  | -  |
| <b>Ekspert</b>  | <b>Prof. dr hab. Jan Styczyński<br/>Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</b> |  |
| <b>Wskazanie</b>  | <b>Naczyniaki wczesnoniemowlęce, płaskie, jamiste</b>  |  |
| <b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>   | <i>propranolol</i>   |  |
| <b>Odsetek pacjentów stosujących - aktualnie</b>  | <i>Okolo połowy kwalifikujących się do leczenia</i>  |  |

|   |   |
|---|---|
| <b>Problemy przy stosowaniu aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>                               | <i>Występowanie objawów niepożądanych propranololu</i>  |
| <b>Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii</b>                         | <i>Występowanie objawów niepożądanych propranololu</i>  |
| <b>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów</b> | <i>Obiecującą opcją terapeutyczną mogą być inhibitory mTOR: sirolimus i ewerolimus</i>  |
| <b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją ocenianej technologii</b>  | <i>Nadużycia - wydaje mi się, że taki problem nie ma miejsca.<br/>Niewłaściwe zastosowanie - ew. u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania propranololu.</i> |
| <b>Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>        | <i>Nie posiadam takich danych</i>   |
| <b>Grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</b>                 | <i>Pacjenci, u których istnieją lub rozwijają się przeciwwskazania do stosowania propranololu</i>   |

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov));
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania (Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polskie Towarzystwo Pediatryczne)

W dniu 22.08.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2015 roku. Nie odnaleziono nowych wytycznych we wskazaniach: niewydolność serca dzieci do 18 roku życia oraz profilaktyka napadów anoksemicznych u dzieci do 18. roku życia. Odnaleziono natomiast wytyczne dotyczące leczenia naczynek. Warto jednak zwrócić uwagę, że odnoszono się w nich wyłącznie do naczynek wczesnoniemowlęcych.

Z odnalezionych rekomendacji dotyczących leczenia naczynek wynika, że propranolol doustny jest obecnie podstawową opcją leczenia w tym schorzeniu. Wytyczne brytyjskie BSPD 2018 zwracają uwagę, że naczyniaki wrzodzące nie powinny być leczone propranololem poza fazą wzrostu, natomiast australijskie ACD 2017 wskazują, iż wcześniej rozpoczęte leczenie może znacznie zmniejszyć prawdopodobieństwo powikłań. Jako terapie opcjonalne odnaleziono wytyczne podają inne beta-blokery (najczęściej tymolol stosowany miejscowo) lub glikokortykosteroidy (prednizon lub prednizolon). Wytyczne Hoeger 2015 wskazują, że atenolol czy nadolol mogą być równie skuteczne co propranolol, ale potrzebne są dalsze badania kliniczne w tym kierunku. W AAP 2016 terapia laserem wymieniana jest jako zalecana na wczesnym etapie zmian chorobowych, natomiast nie zaleca się resekcji rozrośniętych naczynek ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań chirurgicznych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych odnoszących się do standardów stosowania propranololu w ocenianych wskazaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

| Organizacja, rok (kraj/region)                                  | Rekomendowane interwencje |
|---|---------------------------|
| <b>Napady anoksemiczne u dzieci do 18 r.ż. - profilaktyka</b>   |                           |
| Nie odnaleziono nowszych wytycznych wobec poprzedniego raportu  |                           |
| <b>Niewydolność serca u dzieci do 18 r.ż.</b>                   |                           |
| Nie odnaleziono nowszych wytycznych wobec poprzedniego raportu. |                           |
| <b>Naczyniaki wczesnoniemowlęce, płaskie i jamiste</b>          |                           |

| Organizacja, rok (kraj/region)   | Rekomendowane interwencje   |
|--|---|
| <p><b>BSPD 2018</b><br/>(Wlk. Brytania)</p> <p>Konflikt interesów:<br/>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>  | <p>Większość naczynek wczesnoniemowlęcych nie wymaga leczenia, ponieważ można się spodziewać spontanicznej inwolucji bez istotnych komplikacji lub następstw. Wskazaniem do leczenia są: owrzodzenie, ryzyko oszpeceń i upośledzenia czynnościowe.</p> <p>Od pierwszego raportu w 2008 roku dotyczącego leczenia naczynek <b>propranololem</b> stał się on lekiem pierwszego wyboru w tym wskazaniu. Badania wskazują, że propranolol jest bezpiecznym i efektywnym lekiem wśród większości pacjentów z naczynekami. Naczyniaki wrzodzące nie wymagają leczenia propranololem poza fazą wzrostu. Bardzo rzadko propranolol może nasilać owrzodzenie, prawdopodobnie odzwierciedlając zmniejszony przepływ krwi powodujący niedokrwienie obwodowe. W takich przypadkach pomocne może być zmniejszenie dawki propranololu. Alternatywą może być leczenie miejscowe tymololem, ale powinno być przeprowadzane w specjalistycznych placówkach.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji.</i></p> |
| <p><b>ACD 2017</b><br/>(Australia)</p> <p>Konflikt interesów:<br/>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>   | <p>Wskazaniem do leczenia naczynek wczesnoniemowlęcych są: zagrożenie życia lub upośledzenie czynnościowe, wrzodzące naczynek połączone z silnym bólem, naczynek z istotnym ryzykiem deformacji lub naczynek o znacznym ryzyku owrzodzenia.</p> <p>Naczyniaki, które mogą powodować trwałe problemy powinny być leczone najwcześniej jak to możliwe. Lekiem pierwszego wyboru jest <b>propranolol</b> podawany doustnie w dawce 1-2 mg/kg dziennie. Wczesne leczenie propranololem może znacznie zmniejszyć prawdopodobieństwo i ciężkość powłók po naczynekach. Alternatywną opcją leczenia są miejscowe beta-blokery (najczęściej tymolol), które są jednak mniej skuteczne od doustnych beta-blokerów. Wchłanianie ogólnoustrojowe miejscowego tymololu jest zwykle małe, ale przy owrzodzonych, dużych zmianach u wcześniaków lub małych dzieci może być znaczące.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji.</i></p>   |
| <p><b>AAP 2016</b><br/>(USA)</p> <p>Konflikt interesów:<br/>Nie podano informacji</p>  | <p>Do 2008 roku podstawową terapią leczenia naczynek wczesnoniemowlęcych były kortykosteroidy. Obecnie lekiem pierwszego wyboru są beta-blokery. Najczęściej stosuje się propranolol połączony z początkowym monitorowaniem układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>Alternatywną terapią pozostaje leczenie kortykosteroidami, z których najczęściej stosowany jest prednizon lub prednizolon. Laseroterapia może być przydatna w leczeniu wczesnych zmian chorobowych. W większości przypadków nie zaleca się resekcji rozrośniętego naczyniaka niemowlęcego, ze względu na większe ryzyko powłók chirurgicznych.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji.</i></p>   |
| <p><b>AHRQ 2016</b><br/>(USA)</p> <p>Konflikt interesów:<br/>Brak informacji</p>   | <p>1. Propranolol [3] oraz steroidy [2] są skuteczne w zmniejszaniu rozmiaru naczynek wczesnoniemowlęcych.</p> <p>2. Propranolol jest bardziej skuteczny niż steroidy w zmniejszaniu rozmiaru naczynek wczesnoniemowlęcych [2].</p> <p>3. Ograniczone dowody sugerują, że laser pulsacyjno-barwny (PDL) jest bardziej skuteczny w porównaniu do obserwacji w odniesieniu do zanikania naczynek wczesnodziecięcych [1].</p> <p>4. Klinicznie istotne działania niepożądane związane ze stosowaniem propranololu to: obniżenie ciśnienia, hipoglikemia, bradykardia, skurcz oskrzeli i drgawki.</p> <p><i>Siła dowodów:</i></p> <p>[3] (wysoka) - duża pewność, że dowody odzwierciedlają prawdziwy efekt technologii</p> <p>[2] (średnia) - średnia pewność, że dowody odzwierciedlają prawdziwy efekt technologii,</p> <p>[1] (niska) - niska pewność, że dowody odzwierciedlają prawdziwy efekt technologii</p> <p>[0] (niewystarczająca) - brak dowodów, które umożliwiają podjęcie decyzji</p> |
| <p><b>Hoeger 2015</b><br/>(wytyczne europejskich ekspertów)</p> <p>Konflikt interesów:<br/>Gospodarzem spotkania ekspertów była firma Pierre Fabre Inc - producent propranololu pod nazwą (Hemangirol)</p> | <p>Doustny propranolol jest lekiem I rzutu w terapii naczynek wczesnoniemowlęcych. Retrospektywne badania porównujące doustny <b>propranolol</b> w porównaniu z kortykosteroidami w leczeniu naczynek wczesnoniemowlęcych wykazały, że mniej interwencji chirurgicznych potrzebnych jest po terapii propranololem. Nie ma również dowodów na długookresowe efekty niepożądane związane ze stosowaniem propranololu.</p> <p>Wczesne badania kliniczne wskazują, że inne beta-blokery, takie jak atenolol czy nadolol mogą być równie skuteczne co propranolol.</p> <p>Stosowanie miejscowych beta-blokerów (propranolol, tymolol) może być potencjalną terapią naczynek płaskich, ale potrzebne są dalsze badania nad ich skutecznością i bezpieczeństwem.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji.</i></p>  |

## 6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających propranolol w ocenianych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>

- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 23.08.2018 r. odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje (niemiecką G-BA 2015 i francuską HAS Sante 2014) oraz jedną pozytywną warunkową (kanadyjską CADTH 2016) pod warunkiem obniżenia ceny leku. Rekomendacje dotyczą leku Hemangiol (propranolol w postaci zawiesiny doustnej), który jest zarejestrowany centralnie w Europie we wskazaniu: leczenie proliferujących naczynek niemowlęcych wymagających leczenia systemowego:

- naczyniak zagrażający życiu lub funkcjom życiowym,
- wrzodziejący naczyniak z towarzyszącym bólem i (lub) brakiem odpowiedzi na przyjęte metody opatrywania ran,
- naczyniak z ryzykiem trwałych blizn lub zniekształcenia.

Pozytywne rekomendacje uzasadniane są skutecznością kliniczną propranololu wykazaną w badaniach randomizowanych. W uzasadnieniach rekomendacji niemieckiej i francuskiej podkreślane jest również, że terapia propranololem powinna być rozpoczęta pomiędzy 5. tygodniem a 5. miesiącem życia dziecka, co jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem leku Hemangiol.

Szczegółowe informacje podano w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Rekomendacje refundacyjne dla preparatów zawierających propranolol**

| Organizacja, rok (kraj/region)                         | Rekomendowane interwencje   |
|--|---|
| <b>Naczyniaki wczesnoniemowlęce, płaskie i jamiste</b> |   |
| <b>CADTH 2016 (Kanada)</b>                             | <p>Komitet ekspercki CADTH <b>rekomenduje warunkowo</b> aby propranolol w doustnym podaniu (Hemangiol) był refundowany w leczeniu rozrostu naczynek wczesnoniemowlęcych wymagających leczenia w następujących okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• naczyniaka zagrażającego życiu lub funkcjonowaniu;</li> <li>• owrzodzenia naczyniaka krwionośnego, które powoduje ból przy braku reakcji na zwykłe leczenie ran;</li> <li>• naczyniaka, po którym istnieje ryzyko trwałych blizn lub zniekształcenia części ciała.</li> </ul> <p>Rekomendacja wydana jest pod warunkiem znaczącej redukcji ceny leku</p> <p><u>Uzasadnienie:</u><br/>Pozytywne wyniki randomizowanego, zaślepionego badania II/III fazy, które wykazało, że pacjenci leczeni propranololem odnotowali istotnie statystycznie większe zanikanie naczynek w porównaniu do pacjentów leczonych placebo. Propranolol jest obecnie pierwszą opcją leczenia naczynek wczesnoniemowlęcych.</p> |
| <b>G-BA 2015 (Niemcy)</b>                              | <p>Propranolol (Hemangiol) jest <b>wskazany</b> w leczeniu rozrostowych naczynek wymagających leczenia systemowego w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• naczyniaka zagrażającego życiu lub funkcjom życiowym;</li> <li>• owrzodzenia naczyniaka krwionośnego, które powoduje ból;</li> <li>• naczyniaka, po którym istnieje ryzyko trwałych blizn lub zniekształcenia części ciała.</li> </ul> <p>Terapia jest wskazana pomiędzy 5. tygodniem a 5. miesiącem życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u><br/>Rekomendację oparto na wynikach badań klinicznych.</p>   |
| <b>Has Sante 2014 (Francja)</b>                        | <p>Hemangiol (propranolol) jest <b>wskazany</b> w leczeniu rozrostowych naczynek wczesnoniemowlęcych w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• naczyniaka zagrażającego życiu lub funkcjom życiowym;</li> <li>• owrzodzenia naczyniaka krwionośnego, które powoduje ból przy braku reakcji na zwykłe leczenie ran;</li> <li>• naczyniaka, po którym istnieje ryzyko trwałych blizn lub zniekształcenia części ciała.</li> </ul> <p>Wskazane rozpoczęcie terapii jest pomiędzy 5. tygodniem, a 5. miesiącem życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u><br/>Dane kliniczne potwierdzają skuteczność leku w rozrostowych naczynekach wczesnoniemowlęcych.</p>  |

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Napady anoksemiczne - profilaktyka

#### 7.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających propranolol w analizowanych wskazaniach. Wyszukiwanie przeprowadzono 7 sierpnia 2018 roku. Przeprowadzono wyszukiwanie publikacji z lat 2015-2018, tj. badań opublikowanych po wykonaniu raportu AOTMiT-OT-434-13/2015 dotyczącego stosowania propranololu w ocenianych wskazaniach. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11 raportu.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych w stosunku do raportu AOTMiT-OT-434-13/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

**Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy**

| Element PICOS         | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|-----------------------|---|--|
| <b>Populacja</b>      | Populacja pacjentów poniżej 18 roku życia z napadami anoksemicznymi   | Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.   |
| <b>Interwencja</b>    | Propranolol   | Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.   |
| <b>Komparator</b>     | Nie ograniczono   | Nie określono.   |
| <b>Punkty końcowe</b> | Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem  | Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.   |
| <b>Typ badań</b>      | Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez), randomizowane badania kliniczne, opisy przypadków, rekomendacje i wytyczne | Publ kacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania |
| <b>Inne</b>           | Publikacje w języku angielskim lub polskim  | Publ kacje w języku innym niż polski lub angielski   |

### 7.2. Niewydolność serca

#### 7.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających propranolol w analizowanych wskazaniach. Wyszukiwanie przeprowadzono 7 sierpnia 2018 roku. Przeprowadzono wyszukiwanie publikacji z lat 2015-2018, tj. badań opublikowanych po wykonaniu raportu AOTMiT-OT-434-13/2015 dotyczącego stosowania propranololu w ocenianych wskazaniach. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11 raportu.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych w stosunku do raportu AOTMiT-OT-434-13/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.



**Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy**

| Element PICOS         | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|-----------------------|---|--|
| <b>Populacja</b>      | Populacja pacjentów poniżej 18 roku życia z niewydolnością serca.   | Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.   |
| <b>Interwencja</b>    | Propranolol   | Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.   |
| <b>Komparator</b>     | Nie ograniczono   | Nie określono.   |
| <b>Punkty końcowe</b> | Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem  | Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.   |
| <b>Typ badań</b>      | Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez), randomizowane badania kliniczne, opisy przypadków, rekomendacje i wytyczne | Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania |
| <b>Inne</b>           | Publikacje w języku angielskim lub polskim  | Publikacje w języku innym niż polski lub angielski   |

## 7.3. Naczyniaki

### 7.3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających propranolol w leczeniu naczyniaków. Wyszukiwanie przeprowadzono 7 sierpnia 2018 roku. Przeprowadzono wyszukiwanie publikacji z lat 2015-2018, tj. badań opublikowanych po wykonaniu raportu AOTMiT-OT-434-13/2015 dotyczącego stosowania propranololu w ocenianych wskazaniach. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11 raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

**Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy**

| Element PICOS         | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|-----------------------|---|--|
| <b>Populacja</b>      | Populacja pacjentów z naczyniakami płaskimi, jamistymi lub wczesnoniemowlęcymi u dzieci do 18 roku życia.   | Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.   |
| <b>Interwencja</b>    | Propranolol   | Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.   |
| <b>Komparator</b>     | Nie ograniczono   | Nie określono.   |
| <b>Punkty końcowe</b> | Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem  | Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.   |
| <b>Typ badań</b>      | Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez), randomizowane badania kliniczne, opisy przypadków, rekomendacje i wytyczne | Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania |
| <b>Inne</b>           | Publikacje w języku angielskim lub polskim  | Publikacje w języku innym niż polski lub angielski   |

### 7.3.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne, które spełniały kryteria włączenia do oceny skuteczności i bezpieczeństwa propranololu w leczeniu naczyniaków. W niniejszym raporcie przedstawiono jedynie wyniki najnowszego przeglądu Novoa 2018, którego wnioski pokrywają się z wnioskami z wcześniej opublikowanego przeglądu Chinnadurai 2016.



Tabela 10. Wyniki przeglądów systematycznych dot. propranololu w leczeniu naczynek

| Źródło   | Metodyka   |
|--|--|
| <p><b>Novoa 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>brak informacji.</p> | <p><b>Metodyka:</b><br/>Przegląd systematyczny literatury</p> <p><b>Cel opracowania:</b><br/>Ocena skuteczności interwencji stosowanych w leczeniu naczynek wczesniomowlęcych.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b><br/>The Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO, AMED, LILACS, the Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) oraz 5 rejestrów badań klinicznych [ISRCTN register, (<a href="http://www.isrctn.com">www.isrctn.com</a>); ClinicalTrials.gov (<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>); Australian New Zealand Clinical Trials Registry (<a href="http://www.anzctr.org.au">www.anzctr.org.au</a>); World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">apps.who.int/trialsearch/</a>); EU Clinical Trials Register (<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>)].</p> <p><b>Kryteria selekcji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne (RCT) porównujące dowolny typ interwencji z placebo, aktywnym monitorowaniem lub z inną interwencją u dzieci z pojedynczym lub mnogim naczyniakiem wczesniomowlęcym zlokalizowanym na skórze;</li> <li>• Badania opublikowane w latach 2011-2017 (przegląd stanowi aktualizację przeglądu opublikowanego w 2011 roku)</li> </ul> |

**Wyniki:**

Wyniki przeglądu wskazują, że propranolol w postaci doustnej (PROP) jest bardziej skuteczny niż propranolol stosowany w postaci miejscowej lub doogniskowej. Ryzyko zaniku zmian naczyniowych po zastosowaniu PROP jest 3 razy większe (RR=3,0 [95%CI: 1,01, 8,95]) niż po zastosowaniu propranololu miejscowo i 4,5 razy większe (RR=4,5 [95% CI:1,16, 17,44]) niż po zastosowaniu propranololu doogniskowo. W związku z tym odstąpiono od podawania wyników dla propranololu miejscowego i doogniskowego, a podano wyniki jedynie dla propranololu doustnego.

Pogrubieniem zaznaczono zmiany istotne statystycznie.

**Porównanie: PROP vs PLC**

Włączone badania: Hogeling 2011; Leaute-Labreze 2013; Leaute-Labreze 2015

| Punkt końcowy   | Liczba włączonych badań | N    | Parametr EBM [95% CI]            |
|---|-------------------------|------|----------------------------------|
| Zanik zmiany naczyniowej w ocenie lekarza – dawka 1 mg/kg/dzień | 1                       | 157  | <b>RR=13,48 [3,41, 53,30]</b>    |
| Zanik zmiany naczyniowej w ocenie lekarza – dawka 3 mg/kg/dzień | 1                       | 156  | <b>RR=16,61 [4,22, 65,34]</b>    |
| Zmiana objętości naczyniaka* [%]                                | 1                       | b.d. | <b>MD=-45,9 [-80,20, -11,60]</b> |
| Brak poprawy w odcieniu czerwoności zmiany                      | 1                       | 40   | RR=9,00 [0,52, 156,91]           |
| Brak odcienia czerwonego zmiany                                 | 1                       | 41   | <b>RR=8,11 [1,09, 60,09]</b>     |
| Zmniejszenie objętości naczyniaka ≥ 5%                          | 1                       | 41   | <b>RR=5,21 [1,28, 21,21]</b>     |
| <b>Bezpieczeństwo</b>   |                         |      |                                  |
| Ciężkie działania niepożądane:                                  | 3                       | 509  | RR=1,05 [0,33, 3,39]             |
| • bradykardia   | 3                       | 509  | RR=0,70 [0,03, 14,32]            |
| • hipotensja  |                         |      | RR=0,82 [0,10, 6,71]             |
| Działania niepożądane:  | -                       | 456  | -                                |
| • skurcz oskrzeli   | 1                       |      | RR=0,41 [0,04, 3,89]             |
| • zapalenie oskrzeli  | 1                       |      | RR=5,62 [0,79, 40,07]            |
| • zapalenie oskrzelików   | 1                       |      | RR=1,33 [0,42, 4,21]             |
| • hipoglikemia  | 1                       |      | RR=0,70 [0,03, 14,32]            |
| • zaburzenia snu  | 2                       |      | RR=1,54 [0,79, 3,00]             |

\*Większe zmniejszenie rozmiaru naczyniaka nastąpiło w grupie PROP niż w grupie PLC

**Porównanie: Laser YAG vs PROP**

Włączone badania: Tan 2012, Zhong 2015

| Punkt końcowy                  | Liczba włączonych badań | N  | Parametr EBM [95% CI] |
|--------------------------------|-------------------------|----|-----------------------|
| Zanik zmiany                   | 1                       | 65 | RR=2,57 [0,28, 23,44] |
| Wzorzona odpowiedź na leczenie | 1                       | 40 | RR=0,33 [0,08, 1,46]  |

| Źródło  | Metodyka                |     |                                |
|---|-------------------------|-----|--------------------------------|
| <b>Bezpieczeństwo</b>   |                         |     |                                |
| Działania niepożądane: hiperpigmentacja   | 1                       | 65  | RR=2,57 [0,28, 23,44]          |
| Działania niepożądane: pigmentacja i chudnięcie   | 1                       | 40  | RR=0,33 [0,11, 1,05]           |
| Działania niepożądane: powierzchowne blizny   | 2                       | 105 | RR=1,52 [0,24, 9,58]           |
| <b>Porównanie: PROP+laser YAG vs PROP</b>   |                         |     |                                |
| <b>Włączone badania:</b> Tan 2012, Zhong 2015   |                         |     |                                |
| Punkt końcowy   | Liczba włączonych badań | N   | Parametr EBM [95% CI]          |
| Zanik zmiany  | 1                       | 65  | <b>RR=8,44 [1,14, 62,66]</b>   |
| Wzorowa odpowiedź na leczenie   | 1                       | 40  | <b>RR=2,83 [1,42, 5,67]</b>    |
| <b>Bezpieczeństwo</b>   |                         |     |                                |
| Działania niepożądane: hiperpigmentacja   | 1                       | 65  | RR=3,75 [0,44, 31,68]          |
| Działania niepożądane: pigmentacja i chudnięcie   | 1                       | 40  | <b>RR=0,22 [0,05, 0,90]</b>    |
| Działania niepożądane: powierzchowne blizny   | 2                       | 105 | RR=0,60 [0,05, 7,63]           |
| <b>Porównanie: PROP + laser YAG vs YAG laser</b>  |                         |     |                                |
| <b>Włączone badania:</b> Tan 2012, Zhong 2015   |                         |     |                                |
| Punkt końcowy   | Liczba włączonych badań | N   | Parametr EBM [95% CI]          |
| Zanik zmiany  | 1                       | 67  | RR=3,28 [0,97, 11,06]          |
| Wzorowa odpowiedź na leczenie   | 1                       | 40  | <b>RR=8,5 [2,25, 32,06]</b>    |
| <b>Bezpieczeństwo</b>   |                         |     |                                |
| Działania niepożądane: hiperpigmentacja   | 1                       | 67  | RR=1,46 [0,35, 6,02]           |
| Działania niepożądane: pigmentacja i chudnięcie   | 1                       | 40  | RR=0,67 [0,12, 3,57]           |
| Działania niepożądane: powierzchowne blizny   | 2                       | 107 | RR=0,37 [0,09, 1,48]           |
| <b>Porównanie: SDW Laser + PROP vs CDW Laser + PROP</b>   |                         |     |                                |
| <b>Włączone badania:</b> Lu 2016  |                         |     |                                |
| Punkt końcowy   | Liczba włączonych badań | N   | Parametr EBM [95% CI]          |
| Średni wskaźnik skuteczności*   | 1                       | 61  | <b>MD=-0,77 [-1,16, -0,38]</b> |
| *Skuteczność leczenia oceniano na skali 0-10 punktów, gdzie 0 oznaczało całkowity zanik zmiany, a im wyższy wynik, tym leczenie okazało się mniej skuteczne. Skuteczność leczenia była wyższa w grupie SDW Laser + PROP niż w grupie CDW Laser + PROP |                         |     |                                |
| <b>Porównanie: atenolol vs PROP</b>   |                         |     |                                |
| <b>Włączone badania:</b> Abarzua-Araya 2014   |                         |     |                                |
| Punkt końcowy   | Liczba włączonych badań | N   | Parametr EBM [95% CI]          |
| Zanik zmiany w ocenie lekarza - dawka 1 mg/kg/dzień   | 1                       | 23  | RR=1,11 [0,55, 2,27]           |
| <b>Porównanie: PROP vs prednizolon</b>  |                         |     |                                |
| <b>Włączone badania:</b> Bauman 2014, Malik 2013  |                         |     |                                |
| Punkt końcowy   | Liczba włączonych badań | N   | Parametr EBM [95% CI]          |
| Blaknięcie zmiany   | 1                       | 20  | MD=-1,0 [-3,08, 1,08]          |
| Zmniejszenie średniego rozmiaru naczyńki  | 1                       | 20  | MD=23,20 [-3,36, 49,76]        |
| Proporcjonalna zmiana całkowitej powierzchni naczyńki   | 1                       | 19  | MD=0,23 [-0,08, 0,54]          |
| <b>Bezpieczeństwo</b>   |                         |     |                                |

| Źródło  | Metodyka                |    |                             |
|---|-------------------------|----|-----------------------------|
| Ciężkie działania niepożądane   | 1                       | 19 | RR=0,15 [0,02, 1,02]        |
| Działania niepożądane   | 1                       | 20 | <b>RR=0,22 [0,06, 0,78]</b> |
| <b>Porównanie: PROP vs TYM (miejscowy)</b>  |                         |    |                             |
| <b>Włączone badania:</b> Gong 2015  |                         |    |                             |
| Punkt końcowy   | Liczba włączonych badań | N  | Parametr EBM [95% CI]       |
| Zmniejszenie rozmiaru naczyniaka > 50%  | 1                       | 26 | RR=1,13 [0,64, 1,97]        |
| <b>Bezpieczeństwo</b>   |                         |    |                             |
| Działania niepożądane   | 1                       | 26 | RR=7,0 [0,40, 123,35]       |
| <b>Porównanie: PROP vs PROP+prednizolon</b>   |                         |    |                             |
| <b>Włączone badania:</b> Aly 2015, Malik 2013   |                         |    |                             |
| Punkt końcowy   | Liczba włączonych badań | N  | Parametr EBM [95% CI]       |
| Zmniejszenie średniego rozmiaru naczyniaka  | 1                       | 20 | MD=7,20 [-1,87, 16,27]      |
| Zmniejszenie odcienia czerwoności zmiany  | 1                       | 40 | RR=0,77 [0,45, 1,32]        |
| <b>Bezpieczeństwo</b>   |                         |    |                             |
| Działania niepożądane   | 2                       | 60 | <b>RR=0,30 [0,10, 0,91]</b> |
| <b>Porównanie: PROP +TYM (miejscowy) vs PROP</b>  |                         |    |                             |
| <b>Włączone badania:</b> Gong 2015, Li 2016   |                         |    |                             |
| Punkt końcowy   | Liczba włączonych badań | N  | Parametr EBM [95% CI]       |
| Blaknięcie zmiany wg VAS*   | 1                       | 31 | <b>MD=1,18 [0,09, 2,27]</b> |
| Zmniejszenie rozmiaru naczyniaka wg VAS   | 1                       | 31 | MD=0,41 [-0,84, 1,66]       |
| Zmniejszenie rozmiaru naczyniaka > 50%  | 1                       | 26 | RR=1,22 [0,79, 1,88]        |
| <b>Bezpieczeństwo</b>   |                         |    |                             |
| Działania niepożądane   | 1                       | 26 | RR=0,33 [0,04, 2,80]        |
| *Większe blaknięcie odnotowano w grupie PROP+TYM niż w grupie PROP  |                         |    |                             |
| <b>Porównanie: PROP + TYM (miejscowy) vs TYM (miejscowy)</b>  |                         |    |                             |
| <b>Włączone badania:</b> Gong 2015  |                         |    |                             |
| Punkt końcowy   | Liczba włączonych badań | N  | Parametr EBM [95% CI]       |
| Zmniejszenie rozmiaru naczyniaka > 50%  | 1                       | 26 | RR=1,38 [0,84, 2,24]        |
| <b>Bezpieczeństwo</b>   |                         |    |                             |
| Działania niepożądane   | 1                       | 26 | RR=3,0 [0,13, 67,51]        |
| <b>Porównanie: prednizolon vs prednizolon + PROP</b>  |                         |    |                             |
| <b>Włączone badania:</b> Malik 2013   |                         |    |                             |
| Punkt końcowy   | Liczba włączonych badań | N  | Parametr EBM [95% CI]       |
| Blaknięcie zmiany   | 1                       | 20 | MD=1,0 [-1,02, 3,02]        |
| Zmniejszenie średniego rozmiaru naczyniaka  | 1                       | 20 | MD=-16,0 [-42,58, 10,58]    |
| <b>Bezpieczeństwo</b>   |                         |    |                             |
| Działania niepożądane: komplikacje  | 1                       | 20 | RR=1,29 [0,82, 2,03]        |
| <b>Wnioski:</b>   |                         |    |                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Spośród porównań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym, według autorów najważniejsze są wyniki dla porównań doustny PROP vs PLC, miejscowy TYM vs PLC oraz doustny PROP vs miejscowy TYM, ponieważ są to technologie najczęściej stosowane w leczeniu naczynek wczesnoniemowlęcych (IH);</li> <li>Wyniki wskazują, że w leczeniu IH u dzieci, doustny propranolol i miejscowy maleinian tymololu są bardziej korzystne niż placebo pod względem zaniku naczyniaka lub innych miar powodzenia leczenia, bez zwiększenia zagrożenia dla bezpieczeństwa;</li> <li>Wyniki wskazują, że nie ma różnicy w skuteczności w redukcji rozmiaru naczyniaka pomiędzy doustnym propranololem, a miejscowym</li> </ul> |                         |    |                             |

| Źródło   | Metodyka |
|--|----------|
| <p>tymololem, Nie ma jednak pewności dotyczącej porównania bezpieczeństwa obu ww. substancji. Doustny propranolol jest obecnie standardowym leczeniem IH, a przegląd nie dostarczył dowodów, by to zakwestionować. Warto jednak pamiętać, że wyniki dla porównania PROP vs TYM są oparte na dowodach o umiarkowanej do bardzo niskiej jakości.</p> <p>Istnieje ograniczona liczba dowodów na leczenie naczynek wczesniomowlęcych (IH): duża liczba interwencji i wyników nie została oceniona w RCT, a uwzględnione w niniejszym przeglądzie badania charakteryzują się ograniczoną wiarygodnością ze względu na małe próby i ryzyko popełnienia błędów w niektórych domenach. Skuteczność propranololu i tymololu powinna być dalej badana we wszystkich rodzajach naczynek w dobrze zaprojektowanych badaniach RCT. Pozostałe interwencje powinny być porównywane z propranololem i tymololem, które stanowią standardowe leczenie naczynek.</p> |          |

Skróty: PROP - propranolol, TYM - tymolol, IH- naczynek wczesniomowlęcych, SDW Laser - laser sekwencyjny o podwójnej długości fal, CDW Laser - współbieżny laser o podwójnej długości fal, Laser YAG - laser z domieszką neodymową

### 7.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego

Włączony do analizy przegląd systematyczny Novoa 2018 oceniono wg skali AMSTAR, zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016. Maksymalna liczba punktów w tej skali wynosi 16 i odpowiada opracowaniom wysokiej jakości. Przegląd Novoa 2018 otrzymał łącznie 15 pkt. Przyznano je za:

- uwzględnienie i opisanie kryteriów PICO (po 1 punkcie),
- dokładne opisanie strategii wyszukiwania literatury (1 punkt),
- wyjaśnienie metod selekcji badań (1 punkt),
- wykonanie metaanalizy i oszacowanie na jej potrzeby ryzyka błędów (po 1 punkcie),
- podanie liczby autorów dokonujących wyboru i ekstrakcji badań do przeglądu (po 1 punkcie),
- przygotowanie protokołu przed wykonaniem przeglądu (1 punkt),
- podanie listy badań wykluczonych (1 punkt),
- dokładnego wyjaśnienia powodów włączenia badań (1 punkt),
- ocenę ryzyka błędów we włączonych badaniach (1 punkt),
- uwzględnienie błędów publikacji (1 punkt),
- podanie danych o źródłach finansowania włączonych badań (1 punkt),
- przedstawienie dyskusji na temat heterogeniczności wyników (1 punkt).

Nie przyznano punktu ze względu na brak informacji o konflikcie interesów autorów.

## 7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Analizę kliniczną ograniczono do analizy wyników z przeglądu systematycznego Novoa 2018, który został opisany w rozdziale 7.3.2.

### 7.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowo w toku analizy odnaleziono retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne Bayart 2017, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo propranololu w porównaniu z atenololem oraz opis serii przypadków Wang 2017. Opis obejmował 40 niemowląt z naczynekami jamistymi, w wieku od 1 do 12 miesięcy. Wszyscy pacjenci leczeni byli propranololem w postaci 2% kremu stosowanego miejscowo (przygotowanego poprzez połączenie propranololu w proszku z gliceryną). Leczenie przerywano w momencie zaniknięcia naczynek lub po 8 miesiącach terapii. Po pierwszym tygodniu leczenia u większości pacjentów zmiana naczyniowa zaczęła blednąć, a po 3 miesiącach terapii propranololem większość naczynek całkowicie zniknęła pozostawiając łagodne teleangiektazje (tzw. pajęczki naczyniowe). Wszyscy pacjenci byli poddani obserwacji przez 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. U trójki z nich naczynek pojawiły się ponownie po 5 miesiącach od zakończenia leczenia, ale po ponownym leczeniu zniknęły. Ogólna odpowiedź na leczenie wyglądała następująco:

- u 2 pacjentów naczynek zmniejszył się o 0-25%,

- u 15 pacjentów naczynek zmniejszył się o 26-50%,
- u 17 pacjentów naczynek zmniejszył się o 51-75%,
- u 6 pacjentów naczynek zmniejszył się o 76-100%.

W badaniu Bayart 2017 odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą skali HAS (ang. Hemangioma Activity Score). W jej ramach badacze w skali punktowej oceniają zakres opuchnięcia skóry wokół naczyńka, kolor zmiany naczyniowej oraz ewentualne owrzodzenie, po czym zsumowany wynik jest dzielony przez liczbę ocenianych czynników. Im większy ogólny wynik punktowy tym gorzej oceniony jest stan naczyńka. Wśród pacjentów leczonych propranololem średni wynik HAS na początku leczenia wyniósł 4,4 pkt, a po zakończeniu leczenia 1,4 pkt i nie różnił się istotnie statystycznie od wyniku pacjentów leczonych atenololem. Średni przyrost HAS w ramieniu propranololu wyniósł -2,96 i również nie różnił się istotnie statystycznie od wyniku w ramieniu atenololu.

W badaniu Bayart 2017 nie raportowano zgonów. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 94% (50/53) pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane związane z leczeniem propranololem wystąpiły u 13% (7/53) pacjentów. Najczęściej były to:

- świszczący oddech lub zaostrzenie choroby dróg oddechowych (11%),
- akrocyanozę (2%).

W publikacji Wang 2017 raportowano następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem propranololem: obrzęk, rumień, pęcherze, owrzodzenie, przebarwienia, hipopigmentacja, depigmentacja, blizny, senność, niedociśnienie, bradykardia oraz hipoglikemia. W żadnym z tych badań nie odnotowano zdarzeń niepożądanych, które prowadziłyby do przerwania leczenia.

#### **Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Propranolol WZF i Propranolol Accord:**

Propranolol można stosować u pacjentów z kontrolowaną niewydolnością serca, pomimo że jest przeciwwskazany w niekontrolowanej niewydolności serca. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów z małą rezerwą czynnościową serca.

Propranolol może maskować lub modyfikować objawy hipoglikemii (szczególnie tachykardię). Propranolol może w sporadycznych przypadkach powodować hipoglikemię, nawet u pacjentów nie chorujących na cukrzycę, np. noworodków, niemowląt, dzieci, pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów leczonych hemodializą, chorujących na przewlekłe choroby wątroby, pacjentów po przedawkowaniu. W pojedynczych przypadkach po zastosowaniu propranololu odnotowywano ciężką hipoglikemię z drgawkami i (lub) śpiączką. Należy zachować ostrożność u pacjentów z cukrzycą w przypadku jednoczesnego stosowania propranololu i leków hipoglikemicznych. Propranolol może wydłużać hipoglikemiczną odpowiedź na insulinę. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania środków znieczulających i propranololu. Stosowanie leków z grupy antagonistów kanału wapniowego pochodnych dihydropirydyny, np. nifedypiny, zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, a u osób z bezobjawową niewydolnością serca może spowodować ujawnienie się niewydolności serca.

Propranolol można stosować w okresie ciąży tylko w sytuacjach, gdy jest to konieczne.

Do działań niepożądanych propranololu występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: zaburzenia snu, koszmary nocne, bradykardia, ziębnięcie i sinienie kończyn, choroba Raynauda oraz uczucie zmęczenia (przemijające).

## **7.5. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej**

### Napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka

Nie odnaleziono nowych dowodów.

### Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia

Nie odnaleziono nowych dowodów.

### Naczyniaki wczesnoniemowlęce, jamiste i płaskie

W toku analizy odnaleziono przegląd systematyczny Novoa 2018, który miał na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa interwencji stosowanych w leczeniu naczynek wczesnoniemowlęcych. Autorzy przeglądu uwzględnili w nim 28 randomizowanych badań klinicznych, w których łącznie uczestniczyło 1728 pacjentów w wieku od 12 tygodni do 13,4 r.ż. z różnymi typami naczynek wczesnoniemowlęcych. W przeglądzie

uwzględniono 12 różnych interwencji, w tym laser,  $\beta$ -blokery (propranolol doustny, miejscowy i doogniskowy, tymolol miejscowy, atenolol), radioterapię i glikokortykosteroidy (prednizolon).

Spośród wszystkich postaci propranololu, w przeglądzie wykazano, że najskuteczniejsza jest postać doustna. Wykazano również, że doustny propranolol jest skuteczniejszy od placebo w zakresie ryzyka zaniku zmiany naczyniowej, zaniku odcienia czerwonego i redukcji objętości zmiany. Jednocześnie nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie doustnego propranololu w porównaniu do placebo.

Zdaniem autorów przeglądu Novoa 2018 propranolol i tymolol stanowią obecnie standard leczenia naczynek wczesnodziecięcych. Wyniki wskazują, że skuteczność doustnego propranololu jest zbliżona do skuteczności miejscowego tymololu, chociaż podstawą leczenia pozostaje propranolol. Ograniczenie wnioskowania stanowi fakt, że substancje te porównywano tylko w jednym badaniu (Gong 2015) i nie przeprowadzono porównania w zakresie bezpieczeństwa. Dla porównania PROP vs PROP+tymolol (miejscowy) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zmniejszenia guza o 50% ani zmniejszenia rozmiaru guza wg skali VAS, a jedynie mniejsze zblaknięcie guza w grupie PROP niż w grupie PROP+tymolol (miejscowy).

Wyniki dla porównania PROP vs prednizolon oraz dla porównania PROP vs PROP+prednizolon wskazują, że skuteczność tych interwencji jest zbliżona, a jednocześnie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest mniejsze w grupie propranololu niż w grupach prednizolonu i PROP+prednizolon.

Wyniki wskazują również, że propranolol w skojarzeniu z laserem YAG jest skuteczniejszy niż PROP w zakresie zwiększenia ryzyka zaniku zmiany naczyniowej i skuteczniejszy niż laser YAG stosowany w monoterapii w zakresie zwiększenia ryzyka uzyskania odpowiedzi na leczenie. Propranolol w skojarzeniu z laserem sekwenyjnym jest skuteczniejszy niż propranolol w skojarzeniu z laserem współbieżnym na podstawie średniego wyniku wskaźnika skuteczności.

Główne ograniczenie analizy stanowi fakt, że chociaż do Novoa 2018 włączono aż 28 badań RCT, to wnioskowanie dla określonych punktów końcowych dla poszczególnych porównań odbywa się w większości na podstawie 1-3 badań przeprowadzonych na niewielkiej populacji osób chorych. Autorzy przeglądu wskazali, że w większości badań brali udział pacjenci z różnymi typami naczynek wczesniemowlęcych, jednak nie określono jakie typy naczynek to były. Co za tym idzie nie określono, czy wśród populacji badanej byli pacjenci z naczyniakami płaskimi i jamistymi, które obejmuje oceniane wskazanie.



## 8. Finansowanie ze środków publicznych

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 11. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 29 sierpnia 2018

|  |  |
|--|--|
| <b>Substancja czynna</b>                   | Propranololum  |
| <b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b> | Leki refundowane dostępne w aptece na receptę  |
| <b>Poziom odpłatności</b>                  | Ryczałt  |
| <b>Grupa limitowa</b>                      | 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego   |
| <b>Zakres wskazań objętych refundacją</b>  | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych: napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki płaskie; naczyniaki jamiste |

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz Urz. Min. Zdr. z 2018 r., poz. 68), leki zawierające propranolol są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych: napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki płaskie; naczyniaki jamiste.

Tabela 12. Refundacja ocenianych produktów leczniczych zawierających propranolol

| Nazwa, postać i dawka leku             | Opak.                        | Kod EAN       | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | WDŚ [zł] | PO      |
|--|------------------------------|---------------|----------|----------|---------|----------|----------|---------|
| Propranolol Accord, tabl. powł., 10 mg | 50 tabl.                     | 5909991033507 | 1,46     | 1,53     | 1,93    | 1,40     | 1,93     | ryczałt |
| Propranolol Accord, tabl. powł., 40 mg | 50 szt.                      | 5909991033590 | 3,80     | 3,99     | 5,58    | 5,58     | 3,20     | ryczałt |
| Propranolol WZF, tabl., 10 mg          | 50 szt. (2 blist.po 25 szt.) | 5909990112111 | 3,25     | 3,41     | 3,81    | 1,40     | 3,81     | ryczałt |
| Propranolol WZF, tabl., 40 mg          | 50 szt. (2 blist.po 25 szt.) | 5909990112210 | 5,09     | 5,34     | 6,93    | 5,58     | 4,55     | ryczałt |

Skróty: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PO – poziom odpłatności;

### 8.2. Wydatki płatnika publicznego

Oceniane schorzenia dotyczą głównie dzieci do 18. roku życia, a dawkowanie propranololu określone jest w przeliczeniu na masę ciała. Ze względu na brak informacji na temat przeciętnej wagi dzieci w ocenianych rozpoznaniach, w obliczeniach przyjęto średnią masę ciała na poziomie 32,5 kg, wg siatek centylogowych dla chłopców i dziewczynek w Polsce. Należy jednak pamiętać, że takie założenie ma charakter bardzo konserwatywny i w rzeczywistości dawka podawana pacjentom będzie prawdopodobnie znacznie niższa, biorąc pod uwagę opinie ekspertów, w których zauważają oni, że propranolol w ocenianych wskazaniach jest obecnie stosowany głównie u niemowląt.

W analizie kosztów założono, że propranolol będzie stosowany przez cały rok co również jest założeniem konserwatywnym, ponieważ wg opinii prof. Styczyńskiego leczenie naczyniaków propranololem trwa zwykle od 6 do 12 miesięcy.

Do obliczenia wydatków płatnika publicznego wykorzystano następujące dane:

- dawkowanie propranololu:
  - w leczeniu naczyniaków przyjęto średnio 3 mg/kg dziennie, wg opinii prof. J. Styczyńskiego (0,5 - 3 mg/kg mc. dziennie),

- w leczeniu napadów anoksemicznych u dzieci przyjęto średnio 2 mg/kg mc. wg publikacji Kubicka 2006 (od 1 do 4 mg/kg mc. dziennie),
- w leczeniu niewydolności serca u dzieci przyjęto średnio 2 mg/kg mc. wg publikacji Buchhorn 2014,
- koszt propranololu dla płatnika publicznego obliczono na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń - maj 2018 r., odpłatność pacjenta za oceniane leki przyjęto wg obwieszczenia MZ z dn. 29 sierpnia 2018 r.
- populację docelową:
  - we wskazaniu leczenia naczynek oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych oraz opinii prof. J. Styczyńskiego (przyjęto liczbę nowych urodzeń w Polsce na poziomie 400 tys. rocznie, z których, wg danych literaturowych ok. 4% rodzi się z naczyniakami; wg eksperta ok. 10% z nich wymaga leczenia, a wśród leczonych dzieci u połowy stosuje propranolol),
  - we wskazaniach leczenie napadów anoksemicznych u dzieci do 18 r. ż. i leczenie niewydolności serca u dzieci do 18. r. ż. przyjęto jak w raporcie AOTM-RK-434-1/2013.

Tabela 13. Koszt propranololu wg obwieszczenia MZ z dn. 29 sierpnia 2018 r.

| Lek                | Opakowanie            | CD [zł] | WDŚ [zł] | koszt 1 mg dla (NFZ) [zł] przyjęty wg DGL | koszt 1 mg (pacjent) [zł] przyjęty wg cen Obw. MZ |
|--------------------|-----------------------|---------|----------|---|---|
| Propranolol Accord | tabl. 10 mg (50 szt.) | 1,93    | 1,93     | 0,000021                                  | 0,0039  |
|                    | tabl. 40 mg (50 szt.) | 5,58    | 3,20     | 0,0012                                    | 0,0016  |
| Propranolol WZF    | tabl. 10 mg (50 szt.) | 3,81    | 3,81     | 0,000038                                  | 0,0076  |
|                    | tabl. 40 mg (50 szt.) | 6,93    | 4,55     | 0,0012                                    | 0,0023  |

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, że oszacowany roczny koszt refundowania propranololu z perspektywy płatnika publicznego wyniesie ok. 2,5 tys. zł we wskazaniu leczenie napadów anoksemicznych u dzieci do 18. roku życia, ok. 700 zł w leczeniu niewydolności serca u dzieci do 18. roku życia i ok. 11,6 tys. zł w leczeniu naczynek.

Tabela 14. Koszty rocznej terapii propranololem: oszacowania Agencji

| Wskazanie           | Populacja | Koszt dla NFZ [zł] |
|---------------------|-----------|--------------------|
| Napady anoksemiczne | 254       | 2 459,61           |
| Niewydolność serca  | 73        | 706,90             |
| Naczyniaki          | 800       | 11 620,20          |

Miesięczny koszt terapii propranololem dla pacjenta wyniósł 2,74 zł we wskazaniach niewydolności serca u dzieci do 18. roku życia oraz w leczeniu napadów anoksemicznych u dzieci do 18. roku życia, natomiast w przypadku leczenia naczynek koszt ten wyniósł 4,11 zł miesięcznie.

Tabela 15. Miesięczny koszt terapii z perspektywy pacjenta

| Wskazanie           | Koszt dla pacjenta [zł] |
|---------------------|-------------------------|
| Napady anoksemiczne | 2,74                    |
| Niewydolność serca  | 2,74                    |
| Naczyniaki          | 4,11                    |



## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), pismem z dnia 15 czerwca 2018 r. znak PLA.4604.825.2017.3.ISO Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnej:

- propranololum

we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- napady anoksemiczne u dzieci do 18. roku życia - profilaktyka,
- niewydolność serca u dzieci do 18. roku życia,
- naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia,
- naczyniaki płaskie,
- naczyniaki jamiste.

Propranolol w przedmiotowych wskazaniach pozarejestacyjnych był oceniany dwukrotnie. W 2013 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania propranololu we wszystkich ww. wskazaniach. W 2015 roku pozytywna opinia Rady Przejrzystości została podtrzymana we wskazaniach: napady anoksemiczne u dzieci do 18. roku życia - profilaktyka oraz naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18. roku życia, natomiast we wskazaniach: niewydolność serca u dzieci do 18. roku życia oraz naczyniaki płaskie i naczyniaki jamiste opinia RP była negatywna.

W 2014 roku propranolol w postaci roztworu do stosowania doustnego został zarejestrowany przez FDA (Hemangeol) i przez EMA (Hemangiol) w leczeniu wczesnoniemowlęcych naczyniaków w fazie proliferacji, jednak lek ten prawdopodobnie nie jest dostępny w Polsce.

### Problem zdrowotny

#### Napady anoksemiczne

Są charakterystycznym objawem tetralogii Fallota (ICD-10: Q21.3) i innych wad wrodzonych serca o podobnych zaburzeniach hemodynamicznych. Napad powstaje wskutek zmniejszenia przepływu krwi przez płuca, które jest spowodowane skurczem stożka tętnicy płucnej. W wyniku zmniejszenia przepływu krwi przez płuca obniża się poziom tlenu we krwi tętniczej i powstaje niedotlenienie mózgu. Najczęściej pojawiają się one między 6. miesiącem życia a 2. rokiem życia, wraz z rozwojem naturalnej aktywności ruchowej dziecka.

Oprócz wysiłku fizycznego napad anoksemiczny może być prowokowany przez uraz, stres psychiczny, defekację, zmianę temperatury otoczenia, lub może występować bez uchwytnej przyczyny. Napady prowadzą do obniżenia rzutu serca, utraty przytomności, a nawet trwałych następstw neurologicznych w wyniku niedokrwienia układu nerwowego. Napady mogą występować już w okresie niemowlęcym i trwać od kilku do kilkudziesięciu minut, choć sporadycznie mogą wydłużać się do kilku godzin.

Ciężkie i częste napady anoksemiczne mogą prowadzić do zgonów. Spośród osób nieleczonych 25% niemowląt ginie w pierwszym roku życia, 40% dzieci do 3. roku życia, 70% do 10. roku życia i 95% chorych do 40. roku życia.

Ryzyko wystąpienia zespołu Fallota u dziecka szacowane jest na 3% i wzrasta do 10%, gdy u jednego z rodziców rozpoznano tę wadę.

#### Niewydolność serca u dzieci do 18. roku życia

Niewydolność serca (NS, ICD-10: I50) jest zespołem klinicznym będącym wynikiem nieprawidłowości budowy lub czynności serca, która powoduje niezdolność serca do dostarczenia tlenu w ilości pokrywającej zapotrzebowanie metaboliczne tkanek pomimo prawidłowych ciśnień napełniania. Jest to jednostka chorobowa o złym rokowaniu - w ciągu roku od chwili rozpoznania umiera 20–30 proc. chorych. Największa śmiertelność

roczna występuje w najbardziej zaawansowanej niewydolności serca (klasa IV NYHA) i wynosi ok. 40–50 proc. Nie odnaleziono informacji na temat rokowania w niewydolności serca u dzieci.

Najczęstszą przyczyną niewydolności serca jest choroba niedokrwienności serca oraz nadciśnienie (60–80 proc. przypadków). Ponadto przyczyną mogą być wady serca (ok. 10–15 proc. przypadków) oraz inne choroby serca, w tym kardiomiopatie, chorobę reumatyczną, serce płucne.

Precyzyjne oszacowanie częstości występowania niewydolności serca u dzieci jest problematyczne. Niewydolność serca występuje w około 8 na 1000 żywych urodzeń. Szacuje się, że roczna częstość występowania niewydolności serca wynikającej z wad wrodzonych wynosi między 1 a 2 na 1000 urodzeń żywych.

#### Naczyniaki wczesnoniemowlęce do 18. roku życia, jamiste i płaskie

Naczyniak (ICD-10: D18) to zaburzenie rozwojowe o charakterze nowotworu niezłośliwego wywodzącego się z włóścińców, którego istotę stanowi proliferacja komórek śródbłonka i mastocytów. Charakterystyczną cechą naczyniaków jest wzrost w okresie niemowlęcym i zanik (inwolucja) we wczesnym dzieciństwie.

Większość naczyniaków jest zlokalizowana w obrębie skóry głowy i karku. Powierzchnowe naczyniaki mają postać żywoczerwonych punktów, najczęściej lekko wyniosłych, zwykle o średnicy 1–3 mm, a głębsze prześwitują niebieskawo przez skórę. Naczyniaki są twarde i gębczaste, a w czasie inwolucji stają się miększe i zanikają od środka.

Naczyniak występuje u 5-10% niemowląt, niekiedy ujawnia się już w pierwszych tygodniach życia. Częściej występuje u wcześniaków (23%) niż dzieci donoszonych (10-12%). Naczyniaki krwionośne odnotowywane są częściej u dzieci rasy białej. Ponad trzykrotnie częściej obserwowany jest u dziewcząt niż chłopców.

Większość dzieci nie wymaga leczenia, ale około 10–15% potrzebuje leczenia specjalistycznego, ze względu na zagrażające zdrowiu lub życiu ciężkie zaburzenia czynności narządów, lokalizację, gwałtowne powiększanie się lub tendencję do krwawienia bądź owrzodzenia w okresie proliferacji.

#### **Alternatywne technologie medyczne**

##### Napady anoksemiczne u dzieci do 18. roku życia – profilaktyka

Z opinii prof. J. Białkowskiego, konsultanta krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej i z przeglądu literatury wynika, że w profilaktyce napadów anoksemicznych u dzieci nie stosuje się innych niż propranolol substancji czynnych. W związku z powyższym należy uznać, że komparatorem dla propranololu w ocenianym wskazaniu jest brak aktywnego leczenia (placebo).

##### Niewydolność serca u dzieci do 18. roku życia

W opinii eksperta, prof. J. Białkowskiego, obecnie nie stosuje się propranololu w leczeniu niewydolności serca u dzieci, ponieważ skuteczniejsze w tym wskazaniu są inne blokery, np. karwedilol lub metoprolol. Oba ww. leki są refundowane w ocenianym wskazaniu (jako wskazanie pozarejestacyjne) i stanowią technologię alternatywną dla propranololu w leczeniu niewydolności serca u dzieci.

##### Naczyniaki wczesnoniemowlęce do 18. roku życia, jamiste i płaskie

Zarówno wg odnalezionych wytycznych klinicznych jak i opinii eksperta, lekiem pierwszego wyboru w leczeniu większości pacjentów z naczyniakami wczesnoniemowlęcymi są beta-blokery, z których najczęściej stosowany jest propranolol. Wg odnalezionych wytycznych klinicznych rzadziej zalecany jest również tymolol (stosowany miejscowo). Pojawiają się również wzmianki o atenololu i nadololu. W Polsce dostępny jest tymolol w postaci kropli do oczu, który jest refundowany w leczeniu jaskry oraz atenolol refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach tj. w nadciśnieniu tętniczym, dławicy piersiowej, zaburzeniach rytmu z szybką czynnością serca oraz w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego. Do komparatorów można zaliczyć również terapię laserem, glikokortykosterydy (najczęściej doustny prednizon lub prednizolon), a także leczenie operacyjne.

#### **Analiza skuteczności**

Nie odnaleziono nowych dowodów w stosunku do raportu AOTMiT OT 434 43/2015 dla propranololu we wskazaniach: leczenie napadów anoksemicznych u dzieci do 18. roku życia oraz leczenie niewydolności serca u dzieci do 18. roku życia.

We wskazaniu leczenie naczyniaków odnaleziono 2 przeglądy systematyczne, z których w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki nowszego przeglądu Novoa 2018, gdyż wnioski przedstawione w nim pokrywają się z wnioskami przeglądu Chinnadurai 2016.

Wyniki przeglądu Novoa 2018 wskazują, że najskuteczniejszą postacią propranololu jest postać doustna. Ponadto wykazano:

- Dla porównania PROP vs PLC: propranolol doustny jest skuteczniejszy niż PLC, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie;
- Dla porównania Laser YAG vs PROP: brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie;
- Dla porównania PROP+laser YAG vs PROP: PROP mniej skuteczny niż PROP+laser YAG, brak różnic w bezpieczeństwie (za wyjątkiem pigmentacji i chudnięcia – w grupie PROP większe ryzyko niż w grupie PROP+laser YAG);
- Dla porównania PROP + laser YAG vs YAG laser: większa skuteczność PROP + laser YAG niż laser YAG, brak różnic w bezpieczeństwie;
- Dla porównania SDW Laser + PROP vs CDW Laser + PROP: skuteczność leczenia była wyższa w grupie SDW Laser + PROP niż w grupie CDW Laser + PROP, brak porównania bezpieczeństwa;
- Dla porównania atenolol vs PROP: brak różnic w skuteczności, brak danych o porównaniu bezpieczeństwa;
- Dla porównania PROP vs prednizolon: brak różnic w skuteczności, mniejsze ryzyko działań niepożądanych w grupie PROP;
- Dla porównania PROP vs TYM (miejscowy): brak różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie;
- Dla porównania PROP vs PROP+prednizolon: brak różnic w skuteczności, mniejsze ryzyko działań niepożądanych w grupie PROP;
- Dla porównania PROP +TYM (miejscowy) vs PROP: PROP mniej skuteczny, brak różnic w bezpieczeństwie;
- Dla porównania PROP + TYM (miejscowy) vs TYM (miejscowy): brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie;
- Dla porównania prednizolon vs prednizolon + PROP: brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie.

Głównymi ograniczeniami analizy jest fakt, że pomimo włączenia do przeglądu 28 badań, wnioskowanie odnośnie większości porównań odbywa się na podstawie 1-3 badań przeprowadzonych na niewielkiej populacji. Autorzy nie określili też czy, poza naczyniakami wczesnoniemowlęcymi, w badaniach brali również udział pacjenci z naczyniakami płaskimi i jamistymi.

Dodatkowo do analizy klinicznej włączono retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne Bayart 2017, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo propranololu w porównaniu z atenololem oraz opis serii przypadków Wang 2017 (w którym badano skuteczność propranololu w kremie stworzonym z propranololu w proszku i z gliceryny). Wyniki badania Bayart 2017, w którym skuteczność leku oceniano za pomocą skali HAS, wskazują, że średnia poprawa punktowa w ramieniu propranololu wyniosła -2,96 i nie różniła się istotnie statystycznie od wyniku w ramieniu atenololu. Wśród 40 pacjentów opisywanych w publikacji Wang 2017 zmniejszenie naczyniaka o 76-100% wystąpiło u 6 pacjentów, o 51-75% u 17 pacjentów, a o 26-50% u 15 pacjentów. Jedynie u dwóch pacjentów, opisywanych w tej publikacji, zmniejszenie rozmiaru naczyniaka po zastosowaniu propranololu było mniejsze niż 25%.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W ramach przeglądu Novoa 2018 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie doustnego propranololu w porównaniu do placebo, a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było mniejsze w grupie PROP niż w grupach prednizolonu i PROP+prednizolon.

W badaniu Bayart 2017 nie raportowano zgonów. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 94% (50/53) pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane związane z leczeniem propranololem wystąpiły u 13% (7/53) pacjentów. Wśród tych ostatnich najczęściej występowały problemy ze świszczącym oddechem lub zaostrzenie choroby dróg oddechowych oraz akrocyjanoza. W publikacji Wang 2017 najczęściej raportowano: obrzęk, rumień, pęcherze, owrzodzenie, przebarwienia, hipopigmentację, depigmentację, blizny, senność, niedociśnienie, bradykardię oraz hipoglikemię. W żadnym z tych badań nie odnotowano zdarzeń niepożądanych, które prowadziłyby do przerwania leczenia.

### **Rekomendacje kliniczne i refundacyjne**

Nie odnaleziono nowych wytycznych (klinicznych i refundacyjnych) we wskazaniach: niewydolność serca dzieci do 18 roku życia oraz profilaktyka napadów anoksemicznych u dzieci do 18. roku życia.

Z 5 odnalezionych rekomendacji dotyczących leczenia naczynek (wczesnoniemowlęcych) wynika, że propranolol doustny jest obecnie podstawową opcją leczenia w tym schorzeniu. Wytyczne australijskie ACD 2017 wskazują, iż wcześniej rozpoczęte leczenie może znacznie zmniejszyć prawdopodobieństwo powikłań. Jako terapie opcjonalne odnaleziono wytyczne podają inne beta-blokery (najczęściej tymolol stosowany miejscowo) lub glikokortykosteroidy (prednizon lub prednizolon). W AAP 2016 terapia laserem wymieniana jest jako zalecana na wczesnym etapie zmian chorobowych, natomiast nie zaleca się resekcji rozrośniętych naczynek ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań chirurgicznych.

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje (niemiecką G-BA 2015 i francuską HAS Sante 2014) oraz jedną pozytywną warunkową (kanadyjską CADTH 2016) pod warunkiem obniżenia ceny leku Hemangiol (propranolol w postaci zawiesiny doustnej). Pozytywne rekomendacje uzasadniane są skutecznością kliniczną propranololu wykazaną w badaniach randomizowanych. W uzasadnieniach rekomendacji niemieckiej i francuskiej podkreślane jest również, że terapia propranololem powinna być rozpoczęta pomiędzy 5. tygodniem a 5. miesiącem życia dziecka, co jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem leku Hemangiol.

### **Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

Produkty lecznicze Propranolol WZF oraz Propranolol Accord są aktualnie finansowane ze środków publicznych we ocenianych wskazaniach.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że kontynuowanie refundacji tych leków będzie się wiązało z rocznymi wydatkami ok. 2,5 tys. zł we wskazaniu leczenie napadów anoksemicznych u dzieci do 18. roku życia, ok. 700 zł w leczeniu niewydolności serca u dzieci do 18. roku życia i ok. 11,6 tys. zł w leczeniu naczynek.

### **Opinia ekspertów klinicznych**

W toku prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 2 ekspertów.

Wg prof. J. Białkowskiego, konsultanta krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej, propranololu nie powinno się stosować w leczeniu niewydolności serca u dzieci do 18. roku życia, ponieważ obecnie skuteczniejsze w tym wskazaniu są inne beta-blokery, np. karwedilol lub metoprolol. We wskazaniu "napady anoksemiczne u dzieci do 18. roku życia" propranolol stosowany jest profilaktycznie u niemowląt, jako lek zabezpieczający, i raczej nie powinno się go stosować u dzieci starszych. Wg eksperta odsetek pacjentów obecnie stosujących propranolol w tym wskazaniu jest mały.

W opinii prof. J. Styczyńskiego, konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, propranolol jest obecnie najczęściej stosowaną technologią w leczeniu naczynek. Prof. Styczyński, jako obiecującą opcję terapeutyczną w leczeniu naczynek, wskazuje inhibitory mTOR (sirolimus i ewerolimus).

## 10. Źródła

### Badania pierwotne

- Bayart 2017 Cheryl B. Bayart, Joan E. Tamburro, Allison T. Vidimos, Lu Wang, Alex B. Golden. Atenolol Versus Propranolol for Treatment of Infantile Hemangiomas During the Proliferative Phase: A Retrospective Noninferiority Study. 2017 Wiley Periodicals, Inc. DOI: 10.1111/pde.13177
- Chinnadurai 2016 Chinnadurai S, Fonnesbeck C, Snyder KM, et al. Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20153896. DOI: 10.1542/peds.2015-3896
- Novoa 2018 Novoa M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A, Pardo-Hernandez H, Arevalo-Rodriguez I. Interventions for infantile haemangiomas of the skin (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD006545. DOI: 10.1002/14651858.CD006545.pub3.
- Wang 2017 Yuanyuan Wang, Xingcun Zhang, Yadong Yang, Junbo Zhang, Yunchuan Yang, Yuangang Lu. Efficacy and Safety of 2% Topical Propranolol Cream for the Treatment of Proliferating Infantile Strawberry Hemangiomas. *Indian J Pediatr*. DOI 10.1007/s12098-017-2303-7

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- AAP 2016 American Academy of Pediatrics Releases Report on Infantile Hemangiomas
- ACD 2017 Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. 2017 The Australasian College of Dermatologists
- AHRQ 2016 Management of Infantile Hemangioma. Agency for Healthcare Research and Quality 2016.
- BSPD 2018 Oral propranolol in the treatment of proliferating infantile haemangiomas: The British Society for Paediatric Dermatology consensus guidelines. doi: 10.1111/bjd.16779
- Hoeger 2015 Peter H. Hoeger, John I. Harper, Eulalia Baselga, Damien Bonnet, Laurence M. Boon, Marta Ciofi Degli Atti, Maya El Hachem, Arnold P. Oranje, Agneta Troilius Rubin, Lisa Weibel, Christine Léauté-Labrèze. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. 2015

### Pozostałe publikacje

- Alabed 2016 Alabed S, Sabouni A, Al Dakhoul S, Bdaiwi Y, Frobél-Mercier AK. Beta-blockers for congestive heart failure in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 1. Art. No.: CD007037. DOI: 10.1002/14651858.CD007037.pub3.
- Aleszewicz-Baranowska 2007 Janina Aleszewicz-Baranowska, Wanda Komorowska, Podstawy diagnostyki kardiologicznej u dzieci. 2007 Via Medica, ISSN 1897–3590
- Buchhorn 2014 Reiner Buchhorn. Beta Blockers in Children with Congenital Heart Disease Before a Corrective Procedure. 2014 Bentham Science Publisher.
- ChPL Atenolol Sanofi Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Atenolol Sanofi
- ChPL Encortolon Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Encortolon
- ChPL Hemangiol Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Hemangiol
- ChPL Propranolol Accord Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Propranolol Accord
- ChPL Propranolol WZF Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Propranolol WZF
- Fogel 2018 Itay Fogel, Ayelet Ollech, Alex Zvulunov, Yulia Valdman-Greenshpon, Vered Atar-Sagie, Rivka Friedland, Moshe Lapidot, Dan Ben-Amitai Safety Profile during Initiation of Propranolol for Treatment of Infantile Hemangiomas in an Ambulatory Day-Care Hospitalization Setting. doi: 10.1111/jdv.14955
- Gromkowska 2011 Małgorzata Gromkowska, Maciej Bałaj, Wioletta Kucharska. Zastosowanie propranololu w leczeniu naczynek u dzieci Treatment of haemangiomas in children with propranolol – a review. *Pediatr Med Rodz* 2011, 7 (3), p. 208-211

- Janmohamed 2011 S. R. Janmohamed, F. B. de Waard-van der Spek, G. C. Madern, P. C. J. de Laat, W. C. J. Hop and A. P. Oranje. Scoring the proliferative activity of haemangioma of infancy: the Haemangioma Activity Score (HAS), doi:10.1111/j.1365-2230.2011.04080.x
- Książek 2016 Janina Książek, Renata Piotrkowska, Piotr Jarzynkowski, Anna Raczkowska. Metody terapeutyczne stosowane u dzieci leczonych z powodu naczynek. Nowa Pediatria 2016; 20(1): 31-36
- Kubicka 2006 Wanda Kawalec, Krystyna Kubicka. Choroby układu krążenia. <http://www.wydawnictwopzwl.pl/download/103010320.pdf>
- Lechańska 2017 Lek. med. Joanna Lechańska, Klinika Interny Dziecięcej. Naczyniaki niemowlęce – od etiologii do postępowania terapeutycznego. <http://docplayer.pl/2093789-Od-etologii-do-postepowania-terapeutycznego.html>
- Moszura 2013 Tomasz Moszura, Sebastian Góreczny. Zespół Fallota w praktyce lekarza pediatry. Tom 17 Nr 2, Kwiecień 2013 *Pediatrics po Dyplomie*
- Raport AOTMiT-BOR-434-13/2015 Propranololum, salbutamolium w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Nr: AOTMiT-BOR-434-13/2015
- Raport AOTMiT-RK-434-1/2013 Stosowanie bisoprololu, propranololu, karwedilolu, metoprololu, telmisartanu, spironolaktonu oraz furosemidu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-RK-434-1/2013
- Raport AOTMiT-RK-434-15/2013 Propranolol i tyzanidyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-RK-434-15/2013
- Sznurkowska 2011 K. Sznurkowska, D. Wyrzykowski, Barbara Kamińska. Naczyniaki u dzieci — problem interdyscyplinarny. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2011, vol 5, no 6, 460–467. 2011 *Via Medica* ISSN 1897–3590
- Wyrzykowski 2009 Wyrzykowski D, Bukowski M, Jaśkiewicz J.: Guzy naczyniowe i wrodzone malformacje Naczyniowe. *Cancer Surgery* 2009; 1: 1-17



## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 07.08.2018 r.) – niewydolność serca i anoksja**

| Nr wyszukiwania | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1              | "Search ((Infant[Title/Abstract]) OR Infant[Text Word]) OR Infant[MeSH Subheading]"   | 1120530         |
| #2              | ((Adolescent[Title/Abstract]) OR Adolescent[MeSH Subheading]) OR Adolescent[Text Word]"   | 1904777         |
| #3              | ((Child[Title/Abstract]) OR Child[Text Word]) OR Child[MeSH Subheading]"  | 1953767         |
| #4              | (((((Infant[Title/Abstract]) OR Infant[Text Word]) OR Infant[MeSH Subheading])) OR (((Adolescent[Title/Abstract]) OR Adolescent[MeSH Subheading]) OR Adolescent[Text Word])) OR (((Child[Title/Abstract]) OR Child[Text Word]) OR Child[MeSH Subheading]))"   | 3467204         |
| #5              | ((Propranolol[Title/Abstract]) OR Propranolol[MeSH Terms]) OR Propranolol[Text Word]"   | 44068           |
| #6              | ((Heart Failure[MeSH Terms]) OR Heart Failure[Title/Abstract]) OR Heart Failure[Text Word]"   | 182478          |
| #7              | (((((Propranolol[Title/Abstract]) OR Propranolol[MeSH Terms]) OR Propranolol[Text Word])) AND (((Heart Failure[MeSH Terms]) OR Heart Failure[Title/Abstract]) OR Heart Failure[Text Word])) AND ((((((Infant[Title/Abstract]) OR Infant[Text Word]) OR Infant[MeSH Subheading])) OR (((Adolescent[Title/Abstract]) OR Adolescent[MeSH Subheading]) OR Adolescent[Text Word])) OR (((Child[Title/Abstract]) OR Child[Text Word]) OR Child[MeSH Subheading])))"   | 115             |
| #8              | (((((Propranolol[Title/Abstract]) OR Propranolol[MeSH Terms]) OR Propranolol[Text Word])) AND (((Heart Failure[MeSH Terms]) OR Heart Failure[Title/Abstract]) OR Heart Failure[Text Word])) AND ((((((Infant[Title/Abstract]) OR Infant[Text Word]) OR Infant[MeSH Subheading])) OR (((Adolescent[Title/Abstract]) OR Adolescent[MeSH Subheading]) OR Adolescent[Text Word])) OR (((Child[Title/Abstract]) OR Child[Text Word]) OR Child[MeSH Subheading])) Filters: Publication date from 2015/11/06 to 2018/08/06"  | 11              |
| #9              | "Search (((hypoxia[MeSH Terms]) OR Anoxia[Title/Abstract]) OR Anoxia[Text Word]) OR oxygen deficiency[Title/Abstract]) OR oxygen deficiency[Text Word] Filters: Publication date from 2015/11/06 to 2018/08/06"   | 4214            |
| #10             | ((((((Infant[Title/Abstract]) OR Infant[Text Word]) OR Infant[MeSH Subheading])) OR (((Adolescent[Title/Abstract]) OR Adolescent[MeSH Subheading]) OR Adolescent[Text Word])) OR (((Child[Title/Abstract]) OR Child[Text Word]) OR Child[MeSH Subheading])) AND (((Propranolol[Title/Abstract]) OR Propranolol[MeSH Terms]) OR Propranolol[Text Word])) AND ((((((hypoxia[MeSH Terms]) OR Anoxia[Title/Abstract]) OR Anoxia[Text Word]) OR oxygen deficiency[Title/Abstract]) OR oxygen deficiency[Text Word]) AND ( ""2015/11/06""[PDat] : ""2018/08/06""[PDat] )) Filters: Publication date from 2015/11/06 to 2018/08/06", 1 | 1               |

**Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 07.08.2018 r.) – niewydolność serca i anoksja**

| Nr wyszukiwania | Kwerenda                | Liczba rekordów |
|-----------------|-------------------------|-----------------|
| #1              | propranolol.ab,ti,tw.   | 93869           |
| #2              | exp propranolol/        | 125373          |
| #3              | exp heart failure/      | 551499          |
| #4              | heart failure.ab,ti,tw. | 641345          |
| #5              | anoxia.ab,ti,tw.        | 29720           |
| #6              | exp anoxia/             | 83958           |
| #7              | anoxia.ab,ti,tw.        | 29720           |
| #8              | child.ab,ti,tw.         | 1247738         |
| #9              | children.ab,ti,tw.      | 3080768         |
| #10             | infant.ab,ti,tw.        | 530756          |
| #11             | adolescent.ab,ti,tw.    | 384344          |
| #12             | exp child/              | 4349955         |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda                       | Liczba rekordów |
|-----------------|--------------------------------|-----------------|
| #13             | adolescent/ or juvenile/       | 3401056         |
| #14             | 1 or 2                         | 164527          |
| #15             | 3 or 4                         | 921237          |
| #16             | 5 or 6                         | 105885          |
| #17             | 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 | 8166962         |
| #18             | 14 and 15 and 17               | 1762            |
| #19             | remove duplicates from 18      | 1615            |
| #20             | remove duplicates from 18      | 1615            |
| #21             | 14 and 16 and 17               | 71              |
| #22             | remove duplicates from 21      | 64              |
| #23             | limit 19 to yr="2015 - 2018"   | 342             |
| #24             | limit 21 to yr="2015 - 2018"   | 7               |

**Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 07.08.2018 r.) – niewydolność serca i anoksja**

| Nr wyszukiwania | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1              | "propranolol":ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched) | 4777            |
| #2              | MeSH descriptor: [Propranolol] explode all trees                      | 2803            |
| #3              | heart failure:ti,ab,kw (Word variations have been searched)           | 26677           |
| #4              | MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees                    | 8661            |
| #5              | "Child":ti,ab,kw (Word variations have been searched)                 | 117459          |
| #6              | children:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                | 117459          |
| #7              | "adolescent":ti,ab,kw (Word variations have been searched)            | 124678          |
| #8              | "infant":ti,ab,kw (Word variations have been searched)                | 52252           |
| #9              | MeSH descriptor: [Child] explode all trees                            | 342             |
| #10             | MeSH descriptor: [Infant] explode all trees                           | 16052           |
| #11             | MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees                       | 96578           |
| #12             | #1 OR #2  | 4808            |
| #13             | #3 OR #4  | 26692           |
| #14             | #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11                              | 16              |

**Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 07.08.2018 r.) – naczylniki**

| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1              | #26,"Search ((Propranolol[Title/Abstract]) OR Propranolol[Text Word]) OR Propranolol[MeSH Terms] Filters: Publication date from 2015/11/06 to 2018/08/06"  | 1356            |
| #2              | #27,"Search Hemangioma[MeSH Terms] Filters: Publication date from 2015/11/06 to 2018/08/06"  | 1453            |
| #3              | #28,"Search (((((((((((((Hemangiomas) OR Choriangiomas) OR Choriangioma) OR Chorioangiomas) OR Chorioangioma) OR Angioma) OR Histiocytoid Hemangiomas) OR Histiocytoid Hemangioma) OR Hemangiomas, Histiocytoid) OR Hemangioma, Histiocytoid) OR Intramuscular Hemangiomas) OR Intramuscular Hemangioma) OR Hemangiomas, Intramuscular) OR Hemangioma, Intramuscular)" | 39335           |
| #4              | #29,"Search Port-Wine Stain[MeSH Terms] Filters: Publication date from 2015/11/06 to 2018/08/06"   | 88              |
| #5              | #30,"Search Hemangioma, Cavernous[MeSH Terms] Filters: Publication date from 2015/11/06 to 2018/08/06"   | 309             |
| #6              | #31,"Search (Hemangioma[Title/Abstract]) OR Hemangioma[Text Word] Filters: Publication date from 2015/11/06 to 2018/08/06"   | 2094            |





| Nr wyszukiwania | Kwerenda                       | Liczba rekordów |
|-----------------|--------------------------------|-----------------|
| #7              | adolescent.ab,ti,tw.           | 376694          |
| #8              | children.ab,ti,tw.             | 2990297         |
| #9              | angioma.ab,ti,tw.              | 10736           |
| #10             | 1 or 2 or 3 or 9               | 51050           |
| #11             | 5 or 6 or 7 or 8               | 4043947         |
| #12             | 4 and 10 and 11                | 1073            |
| #13             | remove duplicates from 12      | 844             |
| #14             | limit 13 to yr="2015 - 2018"   | 378             |
| #15             | Cavernous hemangioma.ab,ti,tw. | 7070            |
| #16             | #4 AND #16                     | 40              |
| #17             | remove duplicates from 16      | 35              |
| #18             | limit 4 to yr="2015 -Current"  | 15              |

**Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 07.08.2018 r.) – naczyniaki**

| Nr wyszukiwania | Kwerenda                               | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1              | Propranolol: ti, ab, kw                | 4797            |
| #2              | MeSH descriptor: [propranolol] explode | 2784            |
| #3              | Hemangioma:ti, ab, kw                  | 307             |
| #4              | angioma:ti, ab, kw                     | 15              |
| #5              | MeSH descriptor: [hemangioma] explode  | 147             |
| #6              | Child: ti, ab, kw                      | 112011          |
| #7              | Port wine stain ti, ab, kw             | 69              |
| #8              | children ti, ab, kw                    | 112013          |
| #9              | Infant ti, ab, kw                      | 42645           |
| #10             | #1 OR #2                               | 4797            |
| #11             | #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7             | 369             |
| #12             | #8 OR #9 OR #10                        | 130261          |
| #13             | #10 AND #11 AND #12                    | 53              |

## 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

