



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Salbutamolum we wskazaniu:
bradykardia u dzieci do 18 roku życia**

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

Nr: OT.4321.4.2018

Data ukończenia: 3 października 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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.

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 2018 r., poz. 1330 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: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| CD | cena detaliczna |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| DGL | Departament Gospodarki Lekowej |
| HTA | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| WDŚ | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 4 |
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu | 5 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 6 |
| 3. Problem decyzyjny | 7 |
| 3.1. Problem zdrowotny..... | 7 |
| 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej..... | 8 |
| 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne | 9 |
| 4.1. Charakterystyka ocenianej technologii..... | 9 |
| 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą | 9 |
| 4.3. Alternatywne technologie medyczne..... | 10 |
| 5. Opinie ekspertów klinicznych | 11 |
| 6. Rekomendacje i wytyczne | 12 |
| 6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne..... | 12 |
| 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych..... | 13 |
| 7. Wskazanie dowodów naukowych | 14 |
| 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych | 14 |
| 7.1.1. Opis badań włączonych do analizy..... | 14 |
| 7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 15 |
| 7.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego..... | 15 |
| 7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa..... | 15 |
| 7.2.3. Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL | 15 |
| 7.2.4. Komentarz Agencji..... | 16 |
| 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców..... | 17 |
| 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 17 |
| 8.2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu | 17 |
| 8.3. Wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców..... | 18 |
| 9. Kluczowe informacje i wnioski | 19 |
| 10. Źródła..... | 21 |
| 11. Załączniki..... | 22 |
| 11.1. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających ocenianą substancję czynną..... | 22 |
| 11.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych..... | 24 |
| 11.3. Strategie wyszukiwania publikacji | 26 |
| 11.4. Schemat selekcji badań | 28 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2018-06-19
PLA.4604.825.2018.ISO

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Salbutamolium

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

- Bradykardia u dzieci do 18 roku życia

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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:

Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, EAN: 5909990317516

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii:

Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A.

ul. Żmigrodzka 242 E

51-131 Wrocław

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Bradykardia u dzieci do 18 roku życia

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:

- salbutamolom

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

- bradykardia u dzieci do 18 roku życia

Produkt leczniczy Salbutamol Hasco (syrop) jest refundowany w ocenianym wskazaniu od 1.03.2012 r.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej oraz Przewodniczącego Sekcji Kardiologii Dziecięcej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Otrzymano 1 opinię, którą przedstawiono w rozdziale 5 „Opinie ekspertów”.

Dodatkowo w toku pracy wystąpiono o dane dotyczące ocenianej populacji do Narodowego Funduszu Zdrowia. Otrzymane dane wykorzystano do oszacowań kosztowych w niniejszym raporcie.

Produkt leczniczy w postaci syropu zawierający substancję czynną salbutamolom był oceniany w ww. wskazaniu w latach 2013 i 2015, co szerzej omówiono w rozdziale 4.2. Ze względu na to, że w poprzednim raporcie Agencji AOTMiT-BOR-434-13/2015 nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych¹, ani wytycznych klinicznych w niniejszym raporcie zdecydowano się na przeprowadzenie wyszukiwania *de novo*.

Tabela 1. Zestawienie informacji uzyskanych w poprzedniej i aktualnej ocenie

| Zakres | Poprzednia ocena (AOTMiT-BOR-434-13/2015) | Aktualna ocena (OT.4321.4.2018) |
|--|---|---|
| Badania pierwotne | Nie odnaleziono | Nie odnaleziono |
| Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (inne niż ChPL) | Nie przedstawiano | Przedstawiono skrótowo wyniki badań dotyczących zastosowania doustnego salbutamolu w leczeniu bradykardii u pacjentów dorosłych Rollstin 2016, Evans 2014. W komentarzu omówiono odnalezione dowody naukowe dotyczące wpływu doustnego salbutamolu na przyspieszenie akcji serca u dzieci i dorosłych. |
| Wytyczne kliniczne | Nie odnaleziono | Przedstawiono wytyczne dotyczące leczenia arytmii – brak w nich odniesienia do salbutamolu. |
| Prace przeglądowe | Brak informacji o istnieniu odniesień do salbutamolu w uwzględnionych pracach przeglądowych dotyczących bradykardii | Według pracy przeglądowej Bieganowska 2017 dotyczącej bradykardii u dzieci: „W uzasadnionych przypadkach u niemowląt czy małych dzieci z przewlekłą bradykardią można stosować przejściowo doustnie: orcyprenalinę (lek sprowadzany w ramach indywidualnego importu docelowego), teofilinę czy salbutamol”. W pracy przeglądowej Baruteau 2016 nie odniesiono się do salbutamolu. |
| Stanowisko eksperckie | Nie otrzymano | Otrzymano stanowisko prof. dr hab. n. med. Katarzyny Bieganowskiej, Kierownika Pracowni Elektrofizjologii Klinicznej, Klinika Kardiologii - Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka". Zdaniem eksperta utrzymanie refundacji salbutamolu w bradykardii u dzieci poniżej 18. roku życia może poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu. Uzyskanie przyspieszenia rytmu serca u dzieci z bradykardią zatokową, dysfunkcją węzła zatokowego czy zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego pozwala na opóźnienie inwazyjnego leczenia jakim jest wszczepienie układu stymulującego serce. |

¹ W raporcie AOTMiT-BOR-434-13/2015 w Rozdz. 4.2.3 zawarto następującą informację „Odnaleziono 1 publikację w języku francuskim (Schmitt 2014) niedostępną do analizy”, jednakże należy zwrócić uwagę, że publikacja ta, zawierająca opis przypadku przedawkowania klonidyny u 9-letniego chłopca (jednym z objawów była bradykardia), dotyczyła salbutamolu podanego wziewnie.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Analizowany problem zdrowotny zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Katarzyny Bieganowskiej, Kierownika Pracowni Elektrofizjologii Klinicznej, Klinika Kardiologii - Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka", zawiera się w następujących kodach wg ICD-10: R00.1 (bradykardia, nie określona), I44.1 (blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia), I44.2 (blok przedsionkowo-komorowy zupełny), I49.5 (zespół chorej zatoki).

Definicja

Bradykardię definiuje się jako rytm serca poniżej zakresu normy dla wieku, który może występować od życia płodowego do dorosłego.

Etiologia i patogenez

Wolna praca serca najczęściej jest spowodowana bradykardią zatokową, wolnym rytmem węzłowym oraz zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Etiologia bradykardii jest zróżnicowana. Patologiczna bradykardia zatokowa zwykle jest spowodowana chorobą niekardiologiczną. Wrodzony blok przedsionkowo-komorowy może być wynikiem choroby tkanki łącznej u matki, nawet gdy nie ma ona żadnych objawów choroby. Nabyty blok przedsionkowo-komorowy czy rzadko występująca w populacji dziecięcej dysfunkcja węzła zatokowego mogą pojawić się po chirurgicznym leczeniu wrodzonych wad serca czy po kardiologicznych zabiegach interwencyjnych.

Rozpoznanie choroby

Podstawowymi nieinwazyjnymi badaniami stosowanymi w diagnostyce zaburzeń rytmu serca są standardowe badanie elektrokardiograficzne oraz 24-godzinny zapis EKG metodą Holtera oceniane zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami z uwzględnieniem norm wiekowych dziecka. Zarejestrowanie bradykardii zatokowej, cech dysfunkcji węzła zatokowego czy zaburzeń przewodzenia p-k II° czy III° umożliwi rozpoznanie. Należy zawsze pamiętać o pomiarach odstępu QT/QTc – wydłużenie stanowi dodatkowe zagrożenie wystąpieniem złożonej arytmii komorowej, omdleń czy nagłego zgonu.

Istotne trudności diagnostyczne zdarzają się u pacjentów, u których arytmia występuje okresowo. Udokumentowanie związku między objawami a bradykardią jest wówczas bardzo trudne.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Krótkotrwałe incydenty zwolnienia rytmu serca zwykle są bezobjawowe. Zahamowania zatokowe czy przerwy w rytmie komór u dzieci z zaburzeniami przewodzenia p-k trwające dłużej niż 3 sekundy mogą powodować zasłabnięcia czy omdlenia, niekiedy z objawami towarzyszącymi, imitującymi napady padaczkowe.

Długotrwała istotna bradykardia u noworodków i niemowląt może powodować postępującą niewydolność serca (u najmłodszych dzieci występuje częściej niż u dzieci starszych), zwłaszcza w przypadkach współistniejącej patologii układu krążenia. Często obserwuje się upośledzone łaknienie/niechęć do jedzenia, męczenie się przy jedzeniu, apatię/senność. Starsze dzieci, w wyniku spowodowanego istotną bradykardią zmniejszenia mózgowego przepływu krwi i ostrego niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego, mogą zgłaszać zwroty głowy/zaburzenia widzenia, zasłabnięcia czy omdlenia (napady Morgagniego-Adamsa-Stokesa [napady MAS]). Incydom utraty przytomności mogą towarzyszyć zaburzenia oddychania, drgawki kloniczne lub toniczno-kloniczne, mimowolne oddanie moczu lub stolca jak w napadach padaczkowych. Przedłużające się niedotlenienie mózgu może być przyczyną trwałego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Sporadycznie zdarzają się zgony. Niewystarczające przyspieszenie rytmu komór w czasie wysiłku fizycznego może powodować upośledzenie wydolności fizycznej, omdlenia, a nawet nagły zgon. Przewlekła istotna bradykardia może też powodować słabszy rozwój fizyczny, pogorszenie sprawności umysłowej i upośledzenie czynności nerek. (..)

Skuteczność terapii i rokowanie u dzieci z bradykardią zależą od przyczyny, stanu klinicznego pacjenta oraz chorób współistniejących, na przykład wrodzonych wad serca.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, prof. dr hab. n. med. Katarzyny Bieganowskiej, brak jest danych epidemiologicznych, dotyczących dzieci z zaburzeniami rytmu serca.

Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie dzieci z bradykardią wymaga indywidualnego podejścia, zależy od typu stwierdzonej arytmii i jej etiologii, występujących objawów i przebiegu klinicznego. Należy uwzględniać choroby współistniejące.

Leczenie przyczynowe ma największe szanse powodzenia, ale nie zawsze jest możliwe.

W celu doraźnego przyspieszenia rytmu serca można dożylnie podać lek stymulujący receptory β -adrenergiczne, na przykład izoprenalinę (0,05-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), lub antycholinergiczny – atropinę (do 0,04 mg/kg).

Dla zapewnienia odpowiedniego rytmu serca konieczna może być czasowa stymulacja. Większość zewnętrznych kardiowerterów-defibrylatorów ma opcję przezskórnej stymulacji serca przy użyciu naklejanych na skórę odpowiednich elektrod. Stymulacje przezżylna, nasierdziowa, igłowa czy – u dzieci bez zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego – przezprzełykowa są stosowane w ośrodkach kardiologii dziecięcej.

W uzasadnionych przypadkach u niemowląt czy małych dzieci z przewlekłą bradykardią można stosować przejściowo doustnie: orcyprenalinę (lek sprowadzany w ramach indywidualnego importu docelowego), teofilinę czy salbutamol.

U pacjentów z objawami bradykardii – jeżeli przyczyna wolnego rytmu nie jest przejściowa – konieczne jest leczenie za pomocą stałej stymulacji serca. Ustalenie wskazań, dobór typu stymulacji i techniki operacyjnej wymagają u każdego pacjenta w wieku dziecięcym indywidualnej decyzji, zgodnej z aktualnie obowiązującymi standardami/konsensusem ekspertów. Zabiegi implantacji i programowanie układów stymulujących serce są wykonywane w ośrodkach kardiologii dziecięcej dysponujących taką metodą leczenia. Pacjenci wymagają okresowej kontroli, czas prawidłowego działania wszczepionego układu w dużej mierze zależy od doświadczenia ośrodka wszczepiającego.

Źródło: Bieganowska 2017, Baruteau 2016

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według eksperta klinicznego, prof. dr hab. n. med. Katarzyny Bieganowskiej, brak jest danych epidemiologicznych, dotyczących dzieci z zaburzeniami rytmu serca, a pod opieką Kliniki Kardiologii Instytutu Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka znajduje się około 100-150 dzieci z bradykardią.

Tabela 2. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według eksperta klinicznego

| Wskazanie | Obecna liczba chorych w Polsce | Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją |
|--|--|--|--|
| Bradykardia u dzieci do 18 roku życia | <i>Brak danych epidemiologicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami rytmu serca. W Klinice Kardiologii IP CZD około 100-150 dzieci</i> | <i>Brak danych epidemiologicznych. W Klinice Kardiologii IP CZD ok. 20-30 dzieci</i> | <i>Lek jest obecnie refundowany w formie syropu, tabletki dla pacjentów z bradykardią, z niezrozumiałych względów, nie są refundowane.</i> |

Według danych NFZ otrzymanych 17.08.2018 r. w odpowiedzi na pismo AOTMiT z dn. 26.07.2018 (znak OT.4321.4.2018.MZ.7), całkowita liczba pacjentów poniżej 18 r.ż. z rozpoznaniem wg ICD-10: I44.1, I44.2, I49.5, R00.1, a więc rozpoznaniem w jakich może się mieścić oceniane wskazanie (zgodnie z opinią eksperta klinicznego), w latach 2015-2017 wynosiła ok. 4 tys. pacjentów, a produkt leczniczy Salbutamol Hasco (syrop) zrefundowany został u ok. 100 pacjentów każdego roku.

Tabela 3. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów wg danych NFZ

| Rok | Liczba pacjentów <18 r.ż. z poszczególnymi rozpoznaniem | | | | | | | | | |
|------|---|-------|-------|-------|---------|---|-------|-------|-------|---------|
| | ogółem | | | | | u których zrefundowano Salbutamol Hasco (syrop) | | | | |
| | I44.1 | I44.2 | I49.5 | R00.1 | Łącznie | I44.1 | I44.2 | I49.5 | R00.1 | Łącznie |
| 2015 | 548 | 515 | 304 | 2 576 | 3 943 | bd | bd | bd | bd | 107 |
| 2016 | 612 | 523 | 301 | 2 636 | 4 072 | bd | bd | bd | bd | 106 |
| 2017 | 640 | 540 | 319 | 2 677 | 4 176 | bd | bd | bd | bd | 121 |

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml, 1 but. po 100 ml, EAN: 5909990317516 |
| Kod ATC | R 03 CC 02 (grupa farmakoterapeutyczna: leki adrenergiczne do stosowania ogólnego, selektywni agoniści receptora β_2 - adrenergicznego) |
| Substancja czynna | Salbutamol (w postaci siarczanu salbutamolu) |
| Wskazanie zarejestrowane | Produkt leczniczy stosowany jest w stanach skurczowych oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej i w odwracalnej obturacji dróg oddechowych. |
| Wnioskowane wskazanie | bradykardia u dzieci do 18 roku życia |
| Droga podania | Podanie doustne. |
| Dawkowanie | Dawkowanie <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 4 mg salbutamolu (10 ml syropu) 3 do 4 razy na dobę. • Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: 2 mg salbutamolu (5 ml syropu) 3 do 4 razy na dobę. • Dzieci w wieku od 2 do 6 lat: 1 do 2 mg salbutamolu (2,5 do 5 ml syropu) 3 do 4 razy na dobę. |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Salbutamol jest β -adrenomimetykiem, wykazującym selektywne działanie w stosunku do receptorów β_2 -adrenergicznych. Receptory te znajdują się głównie w mięśniach gładkich oskrzeli, naczyń krwionośnych, układu moczowego i macicy. Agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych aktywują cyklazę adenylową, która katalizuje przemianę adenylozotriposforanu (ATP) do cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cAMP). Zwiększone stężenie cAMP prowadzi do rozkurczu mięśni gładkich oskrzeli. Podawany w dużych dawkach może wpływać na receptory β -adrenergiczne w sercu, naczyniach krwionośnych i macicy. |
| Dopuszczenie do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.03.1994 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.12.2013 r. |

Źródło: ChPL

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Skuteczność salbutamolu w przedmiotowych wskazaniach pozarejestacyjnych była oceniana dwukrotnie. W 2013 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną salbutamolom w bradykardii u dzieci do 18 roku życia. Natomiast w 2015 roku pozytywna opinia Rady Przejrzystości nie została podtrzymana. Opinie dotyczące wnioskowanej technologii przedstawiono w poniższej tabeli.

Salbutamol jest obecnie finansowany ze środków publicznych analizowanym wskazaniu.

Tabela 5. Dotychczasowe rekomendacje Agencji dotyczące ocenianej technologii

| Nr rekomendacji | Wskazania | Stanowisko / opinia / rekomendacja |
|--|---------------------------------|---|
| Opinia Rady Przejrzystości nr 361/2013 z dn. 16.12.2013 r. | Bradykardia u dzieci do 18 r.ż. | Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego zawierającego substancję czynną: salbutamolom w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <u>Uzasadnienie:</u> Bradykardia u dzieci do 18 r. ż. jest zazwyczaj zjawiskiem przemijającym, a gdy jest trwała, wymaga wszczęcia stymulatora serca. Beta-mimetyki są powszechnie stosowane przez kardiologów pediatrycznych, mimo że bezpieczeństwo i zasadność ich stosowania nie zostały jak dotąd określone. |

| Nr rekomendacji | Wskazania | Stanowisko / opinia / rekomendacja |
|---|---------------------------------|---|
| Opinia Rady Przejrzystości nr 228/2015 z dnia 16.11.2015 r. | Bradykardia u dzieci do 18 r.ż. | Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Salbutamol Hasco (salbutamolum), syrop 2 mg/5 ml, 100 ml, kod EAN 59099903147516 we wskazaniu: bradykardia u dzieci do 18 roku życia. <u>Uzasadnienie:</u> (..) Salbutamol skutecznie przyspiesza rytm zatokowy, ale brakuje dowodów na korzyść i bezpieczeństwo jego stosowania w tym wskazaniu i w tej populacji. |

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu jako we wskazaniach pozarejestacyjnych objętych refundacją, finansowana jest teofilina.

Ekspert kliniczny prof. K. Bieganowska jako technologie opcjonalne aktualnie stosowane w leczeniu bradykardii u dzieci wskazał następujące substancje czynne: theophilina, orciprenaline (metaproterenol). Spośród technologii opcjonalnych wymienionych przez eksperta obecnie w analizowanym wskazaniu finansowana ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych jest theophilina. Orciprenaline jest lekiem sprowadzonym w ramach importu docelowego, jednak do czasu zakończenia prac nad raportem Agencja nie otrzymała z Ministerstwa Zdrowia danych dotyczących liczby składanych wniosków, zgód na import i zgód na refundację produktu leczniczego Orciprenaline.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Ekspert | Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Bieganowska Kierownik Pracowni Elektrofizjologii Klinicznej Klinika Kardiologii - Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" |
|---|---|
| Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | Salbutamol Theophilina Orciprenaline (Metaproterenol) |
| Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | Salbutamol Theophilina |
| Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu | Orciprenaline (Metaproterenol) |

5. Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie prac nad raportem otrzymano jedną opinię ekspercką - od prof. dr hab. n. med. Katarzyny Bieganowskiej, Kierownika Pracowni Elektrofizjologii Klinicznej, Klinika Kardiologii - Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka".

W opinii, w zakresie problemów związanych ze stosowaniem ocenianej technologii, wskazano na fakt, iż *salbutamol i teofilina są lekami rozszerzającymi oskrzela, przyspieszenie rytmu serca nie jest podstawowym działaniem leków, są pacjenci pediatryczni, u których leki te istotnie przyspieszają rytm serca, u niektórych efekt jest mierny lub też nie obserwujemy spodziewanego efektu. Ponadto orciprenalina przyspiesza rytm serca dzieci w największym stopniu, ale lek jest niedostępny na naszym rynku, wymaga sprowadzania z zagranicy.* W kontekście rozwiązań związanych z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu, ekspert wskazała na potrzebę *wprowadzenia na rynek orciprenaliny oraz podtrzymania refundacji salbutamolu oraz teofiliny w bradykardii u dzieci poniżej 18 r. ż.*

W opinii przedstawiono ponadto, że populacja która mogłaby najbardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii to chorzy, u których *salbutamol powoduje istotne przyspieszenie rytmu serca (u każdego pacjenta weryfikacja holterowskim zapisem EKG), uzasadniona jest wówczas przedłużona farmakoterapia.* Zdaniem eksperta: *uzyskanie przyspieszenia rytmu serca u dzieci z bradykardią zatokową, dysfunkcją węzła zatokowego czy zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego pozwala na opóźnienie inwazyjnego leczenia jakim jest wszczepienie układu stymulującego serce.*

6. Rekomendacje i wytyczne

6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, <https://www.ptkardio.pl/Wytyczne-278>
- Polskie Towarzystwo Pediatryczne, <https://ptp.edu.pl/>
- European Society of Cardiology, <https://www.escardio.org/>
- American College of Cardiology, <http://www.acc.org/>
- The American Heart Association - Professional Heart Daily, <https://professional.heart.org/>
- National Heart Foundation of Australia, <https://www.heartfoundation.org.au/>
- Heart Rhythm Society, <https://www.hrsonline.org/Policy-Payment/Clinical-Guidelines-Documents?SearchText=&seeall=1>
- Pediatric Advanced Life Support Algorithms 2018, <https://www.acls-pals-bls.com/algorithms/pals/>

Ponadto przeszukano zasoby internetowe przy użyciu przeglądarki internetowej używając słów kluczowych: bradykardia zalecenia, arrhythmias, bradycardia, pediatric. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 25-28.09.2018 r. Odnalezione cztery wytyczne, z czego trzy dedykowane populacji dziecięcej.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w przypadku wystąpienia bradykardii leczona powinna być jej przyczyna (PALS Algorithms 2018, PCICS 2014), natomiast farmakologiczne leczenie ratunkowe bradykardii obejmuje epinefrynę i atropinę (PALS Algorithms 2018, PCICS 2014) oraz izoprotanol (PCICS 2014). Bradykardia jest jednym z objawów towarzyszących stanom będącym wskazaniem do wszczęcia stymulatora serca, tj. całkowitemu bloku przedsionkowo-komorowemu i dysfunkcji węzła zatokowego (EHRA/AEPC 2013, EHRA/HRS/APHS 2014). W wytycznych nie odniesiono się do salbutamolu ani do środków farmakologicznych, które mogłyby być stosowane długotrwale w celu przyśpieszenia akcji serca, a tym samym opóźnienia konieczności wszczęcia stymulatora serca.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianych substancji czynnych

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| PALS Algorithms 2018 (USA) Konflikt interesów: brak informacji | Wytyczne dotyczące podtrzymywania funkcji życiowych u dzieci W przypadku wystąpienia bradykardii zaleca się znalezienie możliwej przyczyny i jej leczenie odpowiednim lekiem, elektrolitami i przez podanie płynów. Jako farmakologiczne leczenie ratunkowe zaleca się epinefrynę i atropinę. Należy rozważyć przeskorną stymulację serca. Nie odniesiono się do salbutamolu. Brak informacji o poziomie dowodów naukowych i sile rekomendacji. |
| EHRA/AEPC 2013 (Europa) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów (Appendix) | Wytyczne dotyczące farmakologicznego i niefarmakologicznego leczenia arytmii w populacji dziecięcej. W wytycznych bradykardia pojawia się jako jeden z objawów towarzyszących stanom będącym wskazaniem do wszczęcia stymulatora serca, tj. całkowitemu bloku przedsionkowo-komorowemu (wrodzonemu lub pooperacyjnemu) i dysfunkcji węzła zatokowego po operacji wrodzonych wad serca. Nie odniesiono się do farmakologicznych metod leczenia bradykardii ani do salbutamolu. W wytycznych nie podano definicji przywołanych klas dowodów naukowych (I-III) i poziomu dowodów naukowych (A-C). |
| EHRA/HRS/APHS 2014 (Europa/Azja/USA) Konflikt interesów: nie zadeklarowano konfliktu interesów | Wytyczne dotyczące arytmii komorowych Bradykardia stosunkowo często związana jest z blokiem przedsionkowo-komorowym lub poważną dysfunkcją węzła zatokowego, które mogą wymagać wszczęcia stymulatora serca lub ograniczonej terapii farmakologicznej. Nie doprecyzowano farmakologicznych metod leczenia bradykardii ani nie odniesiono się do salbutamolu. Wytyczne powstały w drodze konsensusu, dane zalecenie było przyjmowane w przypadku, gdy za głosowało 80% ekspertów. Klasy rekomendacji określano jako I-III, poziomu dowodów naukowych jako A-C. |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| <p>PCICS 2014 (Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> | <p>Wytyczne dotyczące leczenia arytmii u noworodków i dzieci</p> <p>W przypadku wystąpienia bradykardii należy leczyć jej przyczynę, tj. hipotermię, hipoksję, toksyczność wywołaną przez lek, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, hiperkalemię, infekcje.</p> <p>Należy podać dożylnie atropinę, epinefrynę, izoproterenol.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do salbutamolu.</p> <p>Brak informacji o poziomie dowodów naukowych i sile rekomendacji.</p> |

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 28.09.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych salbutamolu w leczeniu bradykardii u dzieci:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono przy zastosowaniu słów kluczowych: salbutamol, arbuterol, bradycardia.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do ocenianego produktu leczniczego w analizowanym wskazaniu.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Korzystano ponadto z wyszukiwarek internetowych (przegląd niesystematyczny). Przeszukania źródeł informacji medycznych dokonano 26-27.09.2018 r.

Ze względu na to, że w poprzednim raporcie Agencji AOTMiT-BOR-434-13/2015 nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych², w niniejszym raporcie przeprowadzono wyszukiwanie *de novo*, rozszerzając kryteria włączenia do przeglądu.

Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.3.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji i populacji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

| Parametr | Kryteria włączenia |
|----------------|--|
| Populacja | pacjenci do 18 r. ż. z bradykardią |
| Interwencja | sa butamol w postaci doustnej |
| Komparatory | nie ograniczono |
| Punkty końcowe | kliniczne punkty końcowe |
| Typ badań | nie ograniczono |
| Inne kryteria | - opracowania opublikowane w języku angielskim lub polskim; - badania przeprowadzone u ludzi. |

7.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia. W związku z tym, w ramach dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa (Rozdz. 7.2.2), zdecydowano się skrótkowo przedstawić wyniki odnalezionych badań dotyczących stosowania doustnego salbutamolu u dorosłych pacjentów z bradykardią.

² W raporcie AOTMiT-BOR-434-13/2015 w Rozdz. 4.2.3 zawarto następującą informację „Odnaleziono 1 publikację w języku francuskim (Schmitt 2014) niedostępną do analizy”, jednakże należy zwrócić uwagę, że publikacja ta, zawierająca opis przypadku przedawkowania klonidyny u 9-letniego chłopca (jednym z objawów była bradykardia), dotyczyła salbutamolu podanego wziewnie.

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

7.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia.

7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Doustny salbutamol w leczeniu bradykardii u dorosłych pacjentów

Rollstin 2016

Retrospektywny przegląd serii przypadków dorosłych pacjentów z objawową bradykardią występująca po ostrym urazie rdzenia kręgowego (N=11), u których zastosowano doustny salbutamol (albuterol) w postaci płynnej („oral albuterol elixir”). Początkowa dawka salbutamolu wynosiła 4 mg co 6 godzin, w przypadku braku skuteczności była zwiększana do 6 mg co 4 godziny. Liczba epizodów bradykardii u pacjentów była szacowana w ciągu 7 dni poprzedzających przyjęcie pierwszej dawki salbutamolu i do 7 dni po pierwszej dawce. Mediana liczby epizodów bradykardii przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 17 (6,5, 42 IQR), po rozpoczęciu terapii salbutamolem zmniejszyła się do 4 (0, 11 IQR), $p=0,013$.

U żadnego z pacjentów nie wystąpiła udokumentowana reakcja alergiczna ani znacząca hypokaliemia (tj. $<3,0$ mEq/L). Przed rozpoczęciem leczenia u jednego z pacjentów zaobserwowano poziom potasu $<3,5$ mEq/L, po rozpoczęciu leczenia – u dwóch pacjentów. Terapia salbutamolem została przerwana przed wypisaniem ze szpitala u pięciu z jedenastu pacjentów (w publikacji nie podano przyczyny). W trakcie leczenia nie zaobserwowano tachyarytmii.

Evans 2014

Retrospektywne badanie kohortowe dotyczące dorosłych pacjentów z bradykardią występująca po ostrym urazie rdzenia kręgowego (N=18), u których zastosowano salbutamol (albuterol) w postaci dojelitowej – tabletki lub postać płynną („liquid form”) podawane doustnie lub przy pomocy rurek gastrosonicznych lub nosowo-żołądkowych. Początkowa dawka salbutamolu wynosiła 2 mg co 6 godzin, następnie była zwiększana w celu osiągnięcia częstotliwości bicia serca powyżej 60 uderzeń na minutę.

U pacjentów przyjmujących salbutamol (N=8) zaobserwowano 1,8 epizodów bradykardii objawowej w trakcie trwania hospitalizacji, u pacjentów którzy nie przyjmowali salbutamolu – 4,3 epizody, różnica nie osiągnęła istotności statystycznej ($p=0,08$).

Doustny salbutamol w leczeniu dzieci – wpływ na akcję serca

Odnalezione badania wskazują, że u dzieci z astmą salbutamol w postaci syropu zwiększa częstotliwość bicia serca względem stanu wyjściowego (Rachelefsky 1982), a zmiana ta jest istotna statystycznie (Vazquez 1987), z tym, że efekt ten bywa określany jako klinicznie nieistotny (Rachelefsky 1981).

Statystycznie istotne przyśpieszenie akcji serca (162 vs 152, $p<0,001$) u pacjentów przyjmujących doustny salbutamol (N=24) względem pacjentów przyjmujących placebo (N=13) obserwowano też w badaniu dotyczącym noworodków z ryzykiem rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej (Stefano 1991).

7.2.3. Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: drżenie mięśni.

Do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) należą: bóle głowy, tachykardia, kołatanie serca, kurcze mięśni.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

(...) Podczas stosowania leków pobudzających receptory β_2 -adrenergiczne może wystąpić ciężka hipokaliemia. Szczególnie ostrożnie należy stosować produkt u pacjentów z ciężką astmą, ponieważ niedotlenienie tkanek i narządów oraz jednoczesne stosowanie innych leków, takich jak pochodne ksantyny, glikokortykosteroidy, leki moczopędne mogą nasilać hipokaliemię. W takich sytuacjach zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z nadczynnością tarczycy.

Produkt może powodować przemijające zaburzenia metaboliczne, takie jak zwiększenie stężenia glukozy we krwi. U pacjentów z cukrzycą może to prowadzić do kwasicy ketonowej. Jednoczesne stosowanie salbutamolu i kortykosteroidów może nasilać to działanie.

Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu oraz dane literaturowe o rzadkich przypadkach występowania niedokrwienia mięśnia sercowego związanego ze stosowaniem salbutamolu. Pacjenci ze współistniejącą ciężką chorobą serca (np. chorobą niedokrwinną serca, z zaburzeniami rytmu serca lub z ciężką niewydolnością serca), którzy otrzymują salbutamol powinni być poinformowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarza w przypadku wystąpienia bólu w klatce piersiowej lub innych objawów mogących świadczyć o zaostrzeniu choroby serca. (...)

7.2.4. Komentarz Agencji

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest nieodnalezienie jakichkolwiek badań oceniających skuteczność salbutamolu w syropie bądź w innej formie doustnej, w populacji pacjentów pediatrycznych z bradykardią. O potencjalnym wpływie ocenianej interwencji na bradykardię u dzieci można jedynie wnioskować pośrednio w oparciu o wyniki badań dotyczących stosowania salbutamolu w postaci syropu u dzieci z astmą, z tym że w badaniach tych wpływ salbutamolu na częstotliwość bicia serca był oceniany raczej w kontekście działań ubocznych leku, a badania były przeprowadzane ponad 35 lat temu. Wskazują one, że u dzieci z astmą salbutamol w postaci syropu zwiększa częstotliwość bicia serca względem stanu wyjściowego (Rachelefsky 1982), a zmiana ta jest istotna statystycznie (Vazquez 1987), z tym, że efekt ten bywa określany jako klinicznie nieistotny (Rachelefsky 1981).

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku wpływu salbutamolu na akcję serca u dzieci z astmą istotne znaczenie ma droga podania leku. Salbutamol w postaci doustnej (czyli zgodny z ocenianą interwencją) statystycznie istotnie zwiększa częstotliwość pulsu w porównaniu do salbutamolu w postaci proszku do inhalacji (Grimwood 1983).

Statystycznie istotne przyśpieszenie akcji serca u pacjentów przyjmujących salbutamol względem pacjentów przyjmujących placebo obserwowano też w badaniu dotyczącym noworodków z ryzykiem rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej (Stefano 1991). Również badania oceniające wpływ salbutamolu na częstotliwość bicia serca u zdrowych dorosłych osób, wskazują, że zwiększa się ono pod wpływem salbutamolu (Silke 1999, Hanratty 1999). Jednakże nie są to dowody potwierdzające skuteczność kliniczną salbutamolu w leczeniu bradykardii.

Jedynie odnalezione badania skupiające się na ocenie wpływu doustnego salbutamolu na bradykardię dotyczą dorosłych pacjentów z objawową bradykardią występującą po ostrym urazie rdzenia kręgowego (Rollstin 2016, Evans 2014) i wskazują na statystycznie istotną redukcję liczby epizodów bradykardii po zastosowaniu salbutamolu względem stanu wyjściowego (Rollstin 2016), czy też numerycznie niższą liczbę epizodów bradykardii u pacjentów otrzymujących salbutamol względem pacjentów go nieprzyjmujących, ale przy braku istotności statystycznej tej różnicy (Evans 2014). Należy jednak zwrócić uwagę, że schorzenie będące przyczyną bradykardii w tych badaniach jest na tyle odmienne od najczęstszych przyczyn występowania bradykardii u dzieci, że trudno dokonać jakiegokolwiek ekstrapolacji tych wyników na populację dziecięcą. Ponadto wspomniane badania obejmowały niewielką liczbę pacjentów (Rollstin 2016 – N=11, Evans 2014 – N=18).

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 9. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 sierpnia 2018 r.

| Substancja czynna | Salbutamolium |
|---|--|
| Nazwa handlowa | Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń |
| Poziom odpłatności | ryczałt |
| Grupa limitowa | 197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego |
| Zakres wskazań objętych refundacją | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. |
| Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją | Bradykardia u dzieci do 18 roku życia. |

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r., salbutamol w postaci syropu jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach wymienionych w powyższej tabeli (szczegółowe informacje dotyczące kosztu ocenianego produktu leczniczego oraz innych refundowanych preparatów zawierających salbutamol zostały przedstawione w rozdz. 11.2).

Tabela 10. Wielkość refundacji produktu leczniczego Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml w latach 2015-2017

| | 2015 | 2016 | 2017 |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Liczba pacjentów <18 r.ż. | 107 | 106 | 121 |
| Liczba zrefundowanych opakowań | 3 195 | 2 953 | 3 553 |
| Wartość refundacji [zł] | 12 556,35 | 11 605,29 | 13 963,29 |

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ w dn. 17.08.2018 r. w odpowiedzi na pismo AOTMiT z dn. 26.07.2018 (znak OT.4321.4.2018.MZ.7), oceniana technologia była refundowana w latach 2015-2017 u ponad 100 pacjentów z rozpoznaniem, w których zawierać się może ocenianie wskazanie (R00.1, I44.1, I44.2, I49.5), a wartość refundacji wyniosła ok. 12-14 tys. zł rocznie.

8.2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r. aktualnie refundowane w ocenianym wskazaniu, jako we wskazaniu pozarejestrowanym, są produkty lecznicze zawierające teofilinę (grupa limitowa 203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu, odpłatność: ryczałt). Szczegółowe informacje dotyczące kosztu refundowanych preparatów zawierających teofilinę zostały przedstawione w rozdz. 11.2.

8.3. Wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, prof. dr hab. n. med. Katarzyny Bieganowskiej, „stosowanie leku zwykle jest przewlekłe nawet przez miesiące – lata czy do momentu wszczepienia stymulatora serca”.

W związku z powyższym analitycy Agencji postanowili przedstawić maksymalne wydatki jakie poniesie płatnik publiczny w rocznym horyzoncie czasowym, przyjmując że dany lek stosowany jest codziennie przez rok. W oparciu o stanowisko eksperta klinicznego oraz zapisy ChPL przyjęto następujące dawkowanie:

- dzieci w wieku od 2 do 6 lat: 1 do 2 mg salbutamolu (2,5 do 5 ml syropu) 3 do 4 razy na dobę,
- dzieci w wieku od 6 do 12 lat: 2 mg salbutamolu (5 ml syropu) 3 do 4 razy na dobę,
- dzieci w wieku powyżej 12 lat: 4 mg salbutamolu (10 ml syropu) 3 do 4 razy na dobę, nie należy przekraczać dawki 8 mg 4 razy na dobę.

Wielkość populacji oszacowano w oparciu o dane NFZ otrzymane w dn. 17.08.2018 r. w odpowiedzi na pismo AOTMiT z dn. 26.07.2018 (znak OT.4321.4.2018.MZ.7).

Przedstawiono dwa warianty obliczeń: przy przyjęciu minimalnej oraz maksymalnej dawki dobowej, zgodnej z ChPL oraz opinią eksperta. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Oszacowania wydatków płatnika publicznego – wariant maksymalny

| Parametr | Pacjenci < 6 r.ż. | Pacjenci ≥ 6 r.ż. <12 r.ż. | Pacjenci ≥ 12 r.ż. < 18 r.ż. |
|--|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| A. Liczebność populacji ^a | 656 | 1 100 | 2 363 |
| B. Średnia liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia była stosowana w latach 2015-2017 | 55 | 42 | 20 |
| C. Łączna liczebność populacji docelowej, u której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana | 117 | | |
| D. Dawkowanie | 3 do 8 mg (7,5 do 20 ml) | 6 do 8 mg (15 do 20 ml) | 12 do 32 mg (32 do 80 ml) |
| E. Okres leczenia | 1 rok (365,25 dni) | | |
| F. Średni koszt dziennej terapii ^b - perspektywa płatnika publicznego | od 0,29 do 0,79 zł | od 0,59 do 0,79 zł | od 1,18 do 3,14 zł |
| G. Średni koszt rocznej terapii jednego pacjenta (D*E) | od 108 do 287 zł | od 215 do 287 zł | od 431 do 1148 zł |
| H. Łączne wydatki płatnika publicznego (A*F) przy założeniu refundowania danej substancji u wszystkich pacjentów | od 70 587 do 188 233 zł | od 236 9918 do 315 891 zł | od 1 017 722 do 2 713 924 zł |
| | od 1 325 227 do 3 218 048 zł | | |
| I. Prawdopodobny odsetek pacjentów stosujących daną substancję (B/A) | 8% | 4% | 1% |
| J. Łączne wydatki płatnika publicznego (H*I) | od 5 921 do 15 790 zł | od 9 043 do 12 058 zł | od 8 613 do 22 967 zł |
| | od 23 577 do 50 814 zł | | |

^a średnia roczna liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: I44.1, I44.2, I49.5, R00.1, w latach 2015-2017

^b średni koszt substancji czynnej szacowany w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.

Roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ocenianej substancji czynnej we wskazaniu bradykardia u dzieci <18 r. ż. mogą wynieść od ok. 24 tys. zł do ok. 51 tys. zł (przy założeniu, że lek stosowany jest codziennie przez rok).

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnej salbutamolium (produkt leczniczy Salbutamol Hasco, syrop) we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. bradykardia u dzieci do 18 roku życia.

Produkt leczniczy w postaci syropu zawierający substancję czynną salbutamolium był oceniany w ww. wskazaniu w latach 2013 i 2015.

Problem zdrowotny

Bradykardię definiuje się jako rytm serca poniżej zakresu normy dla wieku, który może występować od życia płodowego do dorosłego.

Wolna praca serca najczęściej jest spowodowana bradykardią zatokową, wolnym rytmem węzłowym oraz zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Etiologia bradykardii jest zróżnicowana. Patologiczna bradykardia zatokowa zwykle jest spowodowana chorobą niekardiologiczną. Wrodzony blok przedsionkowo-komorowy może być wynikiem choroby tkanki łącznej u matki, nawet gdy nie ma ona żadnych objawów choroby. Nabyty blok przedsionkowo-komorowy czy rzadko występująca w populacji dziecięcej dysfunkcja węzła zatokowego mogą pojawić

Krótkotrwałe incydenty zwolnienia rytmu serca zwykle są bezobjawowe. Zahamowania zatokowe czy przerwy w rytmie komór u dzieci z zaburzeniami przewodzenia p-k trwające dłużej niż 3 sekundy mogą powodować zasłabnięcia czy omdlenia, niekiedy z objawami towarzyszącymi, imitującymi napady padaczkowe.

Długotrwała istotna bradykardia u noworodków i niemowląt może powodować postępującą niewydolność serca (u najmłodszych dzieci występuje częściej niż u dzieci starszych), zwłaszcza w przypadkach współistniejącej patologii układu krążenia. Często obserwuje się upośledzone łaknienie/niechęć do jedzenia, męczenie się przy jedzeniu, apatię/senność. Starsze dzieci, w wyniku spowodowanego istotną bradykardią zmniejszenia mózgowego przepływu krwi i ostrego niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego, mogą zgłaszać zwroty głowy/zaburzenia widzenia, zasłabnięcia czy omdlenia (napady Morgagniego-Adamsa-Stokesa [napady MAS]). Incydentom utraty przytomności mogą towarzyszyć zaburzenia oddychania, drgawki kloniczne lub toniczno-kloniczne, mimowolne oddanie moczu lub stolca jak w napadach padaczkowych. Przedłużające się niedotlenienie mózgu może być przyczyną trwałego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Sporadycznie zdarzają się zgon. Niewystarczające przyspieszenie rytmu komór w czasie wysiłku fizycznego może powodować upośledzenie wydolności fizycznej, omdlenia, a nawet nagły zgon. Przewlekła istotna bradykardia może też powodować słabszy rozwój fizyczny, pogorszenie sprawności umysłowej i upośledzenie czynności nerek. (..)

Skuteczność terapii i rokowanie u dzieci z bradykardią zależą od przyczyny, stanu klinicznego pacjenta oraz chorób współistniejących, na przykład wrodzonych wad serca.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, prof. dr hab. n. med. Katarzyny Bieganowskiej, brak jest danych epidemiologicznych, dotyczących dzieci z zaburzeniami rytmu serca.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu jako we wskazaniach pozarejestacyjnych objętych refundacją, finansowana jest teofilina.

Ekspert kliniczny prof. K. Bieganowska jako technologie opcjonalne aktualnie stosowane w leczeniu bradykardii u dzieci wskazał następujące substancje czynne: theophiline, orciprenaline (metaproterenol). Spośród technologii opcjonalnych wymienionych przez eksperta obecnie w analizowanym wskazaniu finansowana ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych jest theophiline. Orciprenaline jest lekiem sprowadzonym w ramach importu docelowego

Skuteczność kliniczna

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest nieodnalezienie jakichkolwiek badań oceniających skuteczność salbutamolu w syropie bądź w innej formie doustnej, w populacji pacjentów pediatrycznych z bradykardią. O potencjalnym wpływie ocenianej interwencji na bradykardię u dzieci można jedynie wnioskować pośrednio w oparciu o wyniki badań dotyczących stosowania salbutamolu w postaci syropu u dzieci z astmą, z tym że w badaniach tych wpływ salbutamolu na częstotliwość bicia serca był oceniany raczej w kontekście działań ubocznych leku, a badania były przeprowadzane ponad 35 lat temu. Wskazują one, że u dzieci z astmą salbutamol w postaci syropu zwiększa częstotliwość bicia serca względem stanu wyjściowego (Rachelefsky

1982), a zmiana ta jest istotna statystycznie (Vazquez 1987), z tym, że efekt ten bywa określany jako klinicznie nieistotny (Rachelefsky 1981).

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku wpływu salbutamolu na akcję serca u dzieci z astmą istotne znaczenie ma droga podania leku. Salbutamol w postaci doustnej (czyli zgodny z ocenianą interwencją) statystycznie istotnie zwiększa częstotliwość pulsu w porównaniu do salbutamolu w postaci proszku do inhalacji (Grimwood 1983).

Statystycznie istotne przyśpieszenie akcji serca u pacjentów przyjmujących salbutamol względem pacjentów przyjmujących placebo obserwowano też w badaniu dotyczącym noworodków z ryzykiem rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej (Stefano 1991). Również badania oceniające wpływ salbutamolu na częstotliwość bicia serca u zdrowych dorosłych osób, wskazują, że zwiększa się ono pod wpływem salbutamolu (Silke 1999, Hanratty 1999). Jednakże nie są to dowody potwierdzające skuteczność kliniczną salbutamolu w leczeniu bradykardii.

Jedynie odnalezione badania skupiające się na ocenie wpływu doustnego salbutamolu na bradykardię dotyczą dorosłych pacjentów z objawową bradykardią występującą po ostrym urazie rdzenia kręgowego (Rollstin 2016, Evans 2014) i wskazują na statystycznie istotną redukcję liczby epizodów bradykardii po zastosowaniu salbutamolu względem stanu wyjściowego (Rollstin 2016), czy też numerycznie niższą liczbę epizodów bradykardii u pacjentów otrzymujących salbutamol względem pacjentów go nieprzyjmujących, ale przy braku istotności statystycznej tej różnicy (Evans 2014). Należy jednak zwrócić uwagę, że schorzenie będące przyczyną bradykardii w tych badaniach jest na tyle odmienne od najczęstszych przyczyn występowania bradykardii u dzieci, że trudno dokonać jakiegokolwiek ekstrapolacji tych wyników na populację dziecięcą. Ponadto wspomniane badania obejmowały niewielką liczbę pacjentów (Rollstin 2016 – N=11, Evans 2014 – N=18)

Analiza bezpieczeństwa

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: drżenie mięśni.

Do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) należą: bóle głowy, tachykardia, kołatanie serca, kurcze mięśni.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

(...) Podczas stosowania leków pobudzających receptory β_2 -adrenergiczne może wystąpić ciężka hipokaliemia. Szczególnie ostrożnie należy stosować produkt u pacjentów z ciężką astmą, ponieważ niedotlenienie tkanek i narządów oraz jednoczesne stosowanie innych leków, takich jak pochodne ksantyny, glikokortykosteroidy, leki moczopędne mogą nasilać hipokaliemię. W takich sytuacjach zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z nadczynnością tarczycy.

Produkt może powodować przemijające zaburzenia metaboliczne, takie jak zwiększenie stężenia glukozy we krwi. U pacjentów z cukrzycą może to prowadzić do kwasicy ketonowej. Jednoczesne stosowanie salbutamolu i kortykosteroidów może nasilać to działanie.

Istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu oraz dane literaturowe o rzadkich przypadkach występowania niedokrwienia mięśnia sercowego związanego ze stosowaniem salbutamolu. Pacjenci ze współistniejącą ciężką chorobą serca (np. chorobą niedokrwinną serca, z zaburzeniami rytmu serca lub z ciężką niewydolnością serca), którzy otrzymują salbutamol powinni być poinformowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarza w przypadku wystąpienia bólu w klatce piersiowej lub innych objawów mogących świadczyć o zaostrzeniu choroby serca. (...)

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ w dn. 17.08.2018 r. w odpowiedzi na pismo AOTMiT z dn. 26.07.2018 (znak OT.4321.4.2018.MZ.7), oceniana technologia była refundowana w latach 2015-2017 u ponad 100 pacjentów z rozpoznaniem, w których zawierać się może ocenianie wskazanie (R00.1, I44.1, I44.2, I49.5), a wartość refundacji wyniosła ok. 12-14 tys. zł rocznie.

Roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ocenianej substancji czynnej we wskazaniu bradykardia u dzieci < 18 r. ż., zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, mogą wynieść od ok. 24 tys. zł do ok. 51 tys. zł (przy założeniu, że lek stosowany jest codziennie przez rok).

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do ocenianego produktu leczniczego w analizowanych wskazaniach.

10. Źródła

| Rekomendacje kliniczne | |
|-----------------------------|--|
| EHRA/AEPC 2013 | Brugada J et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. <i>Europace</i> (2013) 15, 1337–1382 https://academic.oup.com/europace/article-lookup/doi/10.1093/europace/eut082 |
| EHRA/HRS/APHS 2014 | EHRA/HRS/APHS Expert Consensus on Ventricular Arrhythmias. 2014 https://academic.oup.com/europace/article-lookup/doi/10.1093/europace/euu194 |
| PALS Algorithms 2018 | PALS Algorithms 2018 (Pediatric Advanced Life Support). United Medical Education. https://www.acls-pals-bls.com/algorithms/pals/ |
| PCICS 2014 | Pediatric Cardiac Intensive Care Society (PCICS). Neonatal and Pediatric Guidelines for Arrhythmia Management. 2014. http://www.pcics.org/wp-content/uploads/2014/12/Neo_Pedia_Guidelines_Arrhythmia.pdf |
| Pozostałe publikacje | |
| Baruteau 2016 | Baruteau A., et al. Evaluation and management of bradycardia in neonates and children. <i>European journal of pediatrics</i> , 2016, 175.2: 151-161. |
| Bieganowska 2007 | Bieganowska K. Zaburzenia rytmu serca i przewodzenia. w: red. Malec E, Januszewska K, Radziwiłłowa D, Pawłowska M. Dziecko z wadą serca – poradnik dla rodziców. Fundacja Serce Dziecka im. Diny Radziwiłłowej. Wydanie I. 2007, s. 187-197 https://www.sercedziecka.org.pl/akademia/dziecko-z-wada-serca-e-book/spis-tresci.html |
| Bieganowska 2017 | Bieganowska K. Bradykardia w wieku dziecięcym. <i>Pediatra po Dyplomie</i> , 2017:01 https://podyplomie.pl/pediatra/25187_bradykardia-w-wieku-dzieciecym |
| ChPL | SALBUTAMOL HASCO, 2 mg/5 ml, syrop http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5948 |
| Evans 2014 | Evans C., et al. Enteral albuterol decreases the need for chronotropic agents in patients with cervical spinal cord injury–induced bradycardia. <i>Journal of Trauma and Acute Care Surgery</i> , 2014, 76.2: 297-302. |
| Grimwood 1983 | Grimwood, K.; Fergusson, D. M.; Dawson, K. P. Combination of salbutamol inhalational powder and tablets in asthma. <i>Archives of disease in childhood</i> , 1983, 58.4: 283-285. |
| Hanratty 1999 | Hanratty, C. G.; Si ke, B.; Riddell, J. G. Evaluation of the effect on heart rate variability of a β_2 -adrenoceptor agonist and antagonist using non-linear scatterplot and sequence methods. <i>British journal of clinical pharmacology</i> , 1999, 47.2: 157. |
| Larmay 2004 | Larmay, Heather J.; Strasburger, Janette F. Differential diagnosis and management of the fetus and newborn with an irregular or abnormal heart rate. <i>Pediatric Clinics</i> , 2004, 51.4: 1033-1050. |
| Rachelefsky 1981 | Rachelefsky, Gary Stuart; Katz, Roger Merrill; Siegel, Sheldon Colman. Oral albuterol in the treatment of childhood asthma. <i>Pediatrics</i> , 1982, 69.4: 397-403. |
| Rachelefsky 1982 | Rachelefsky, G. S.; Katz, R. M.; Siegel, S. C. A buterol syrup in the treatment of the young asthmatic child. <i>Annals of allergy</i> , 1981, 47.3: 143-146. |
| Rollstin 2016 | Rollstin A., et al. Oral albuterol to treat symptomatic bradycardia in acute spinal cord injury. <i>Internal and emergency medicine</i> , 2016, 11.1: 101-105. |
| Silke 1999 | Si ke, B.; Hanratty, C. G.; Riddell, J. G. Heart-rate variability effects of β -adrenoceptor agonists (xamoterol, prenalterol, and salbutamol) assessed nonlinearly with scatterplots and sequence methods. <i>Journal of cardiovascular pharmacology</i> , 1999, 33.6: 859-867. |
| Stefano 1991 | Stefano, John L.; Bhutani, Vinod K.; Fox, William W. A Randomized Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effects of Oral Albuterol on Pulmonary Mechanics in Ventilator-Dependent Infants at Risk of Developing BPD. <i>Pediatric pulmonology</i> , 1991, 10.3: 183-190. |
| Vazquez 1987 | Vazquez, C., et al. Oral salbutamol vs fenoterol in childhood asthma. <i>Helvetica paediatrica acta</i> , 1987, 42.4: 273-279. |

11. Załączniki

11.1. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających ocenianą substancję czynną

Tabela 12. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną

| Nazwa produktu leczniczego | Skład | Postać | Dawka | Wielkość opakowania | Kat. dost. | Kod EAN | Podmiot odpowiedzialny | Numer pozwolenia | Wytwórca/Importer | Kraj wytwórcy |
|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|---|------------|--|---|------------------|--|----------------------|
| Salbutamol Hasco | Salbutamololum | syrop | 2 mg/5 ml | 1 op. 100 ml | Rp | 5909990317516 | Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A. | 3175 | Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCOLEK S.A. | PL |
| Aspulmo | Salbutamololum | Aerozol inhalacyjny, zawiesina | 100 mcg/dawkę inh. | 1 poj. 10 ml | Rp | 5909990848065 | Exeltis Poland Sp. z o.o. | 17690 | Laboratorio Aldo-Union S.A. | ES |
| Buventol Easyhaler | Salbutamololum | proszek do inhalacji | 100 mcg/dawkę | 1 inhalator proszkowy (200 dawek) 1 inhalator proszkowy (200 dawek) + pojemnik ochronny | Rp | 5909991106911 5909991106928 | Orion Corporation | 11069 | Orion Corporation | FI |
| Buventol Easyhaler | Salbutamololum | proszek do inhalacji | 200 mcg/dawkę | 1 inhalator proszkowy (200 dawek) 1 inhalator proszkowy (200 dawek) + pojemnik ochronny | Rp | 5909991107819 5909991107826 | Orion Corporation | 11078 | Orion Corporation | FI |
| Ipratropium /Salbutamol Cipla | Ipratropii bromidum + Salbutamololum | roztwór do nebulizacji | (0,5 mg + 2,5 mg)/2,5 mL | 10 amp. 2,5 ml 20 amp. 2,5 ml 40 amp. 2,5 ml 60 amp. 2,5 ml 80 amp. 2,5 ml 100 amp. 2,5 ml | Rp | 5909991345655 5909991345662 5909991345679 5909991345686 5909991345693 5909991345709 | Cipla (EU) Limited | 24254 | Focus Care Pharmaceutical B.V. Cipla Europe NV S&D Pharma CZ, spol. s r.o. Cipla (EU) Limited | NL BE CZ GB |
| Iprixon Neb | Ipratropii bromidum + Salbutamololum | roztwór do nebulizacji | (0,5 mg + 2,5 mg)/2,5 ml | 30 amp. 2,5 ml | Rp | 5906414003031 | Adamed Sp. z o.o. | 24237 | Genetic S.p.A | IT |

| Nazwa produktu leczniczego | Skład | Postać | Dawka | Wielkość opakowania | Kat. dost. | Kod EAN | Podmiot odpowiedzialny | Numer pozwolenia | Wytwórca/Importer | Kraj wytwórcy |
|----------------------------|--------------|----------------------------------|--------------------|--|------------|---|---|------------------|--|----------------|
| Sabumalin | Salbutamolom | aerazol inhalacyjny, zawiesina | 100 mcg/dawkę | 1 poj. (200 dawek) 2 poj. (200 dawek) 3 poj. (200 dawek) | Rp | 5909990764150 5909990764167 5909990764174 | Sandoz GmbH | 16434 | Aeropharm GmbH | DE |
| Salbutamol WZF | Salbutamolom | roztwór do wstrzykiwań | 0,5 mg/ml | 10 amp. 1 ml | Rp | 5909990094011 | Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. | 940 | Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. | PL |
| Salbutamol WZF | Salbutamolom | tabletki | 2 mg | 30 tabl. | Rp | 5909990130320 | Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. | 1303 | Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. Oddział Produkcyjny w Nowej Dębie | PL PL |
| Salbutamol WZF | Salbutamolom | tabletki | 4 mg | 25 tabl. | Rp | 5909990277117 | Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. | 2771 | Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. Oddział Produkcyjny w Nowej Dębie | PL PL |
| Ventilastin Novolizer | Salbutamolom | proszek do inhalacji | 100 mcg/dawkę inh. | 1 wkład 200 dawek + inhalator Novolizer 1 wkład 200 dawek 2 wkłady 400 dawek | Rp | 5909990750696 5909990750702 5909990750719 | Meda Pharma GmbH & Co. KG | 16201 | Meda Manufacturing GmbH | DE |
| Ventolin | Salbutamolom | aerazol wziewny, zawiesina | 100 mcg/dawkę inh. | 1 poj. (200 dawek) | Rp | 5909990442010 | GlaxoSmithKline Export Ltd | 4420 | GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A. Glaxo Wellcome Production Glaxo Wellcome S.A. | PL FR ES |
| Ventolin | Salbutamolom | płyn do inhalacji z nebulizatora | 1 mg/ml (0,1%) | 20 amp. 2,5 ml | Rp | 5909990454013 | GlaxoSmithKline Export Ltd | 4541 | Aspen Bad Oldesloe GmbH | DE |
| Ventolin | Salbutamolom | płyn do inhalacji z nebulizatora | 2 mg/ml | 20 amp. 2,5 ml | Rp | 5909990454112 | GlaxoSmithKline Export Ltd | 4541 | Aspen Bad Oldesloe GmbH | DE |
| Ventolin Dysk | Salbutamolom | proszek do inhalacji | 200 mcg/dawkę inh. | 1 poj. 60 dawek | Rp | 5909990911912 | GlaxoSmithKline Export Ltd | 9119 | Glaxo Wellcome Production | FR |

Źródło: Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2018 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2018, poz. 23), http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509

Biuletyny URPL 2018, <http://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/produkty-lecznicze/2018>

11.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 13. Refundowane produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka | Opak. | Kod EAN | Grupa limitowa | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją | PO | WDŚ [zł] |
|-------------------|--|--|---------------|--|----------|----------|---------|----------|---|---|---------|----------|
| Salbutamololum | Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5 ml | 1 but.po 100 ml | 5909990317516 | 197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego | 4,86 | 5,10 | 7,13 | 7,13 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | bradykardia u dzieci do 18 roku życia | ryczałt | 3,20 |
| Salbutamololum | Aspulmo, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg | 1 poj.a 200 dawek | 5909990848065 | 197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu | 8,75 | 9,19 | 12,46 | 12,46 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | - | ryczałt | 3,20 |
| Salbutamololum | Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę | 200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny) | 5909991106928 | 197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu | 22,24 | 23,35 | 26,62 | 12,51 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | - | ryczałt | 17,31 |
| Salbutamololum | Buventol Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę | 200 daw. (inhalator proszkowy + poj. ochronny) | 5909991107826 | 197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu | 37,30 | 39,17 | 44,37 | 25,02 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | - | ryczałt | 24,68 |
| Salbutamololum | Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg/dawkę | 1 poj.po 8,5 g (200 daw.) | 5909990764150 | 197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu | 8,75 | 9,19 | 12,46 | 12,46 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | - | ryczałt | 3,20 |
| Salbutamololum | Ventolin, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml | 20 amp.po 2,5 ml | 5909990454013 | 197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu | 14,04 | 14,74 | 15,48 | 2,50 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | - | ryczałt | 15,48 |
| Salbutamololum | Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę inhalacyjną | 1 poj.po 200 daw. | 5909990442010 | 197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu | 8,80 | 9,24 | 12,51 | 12,51 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | - | ryczałt | 3,20 |
| Salbutamololum | Ventolin, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml | 20 amp.po 2,5 ml | 5909990454112 | 197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu | 17,25 | 18,11 | 19,59 | 5,00 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | - | ryczałt | 17,79 |

Tabela 14. Pozostałe produkty lecznicze refundowane we wskazaniu bradykardia u dzieci do 18 roku życia*

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka | Opak. | Kod EAN | Grupa limitowa | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją | PO | WDŚ [zł] |
|-------------------|---|------------------------------|---------------|---|----------|----------|---------|----------|---|---|---------|----------|
| Theophyllinum | Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990665419 | 203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu | 5,18 | 5,44 | 6,58 | 3,94 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | bradykardia u dzieci do 18 roku życia | ryczałt | 5,84 |
| Theophyllinum | Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990450114 | 203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu | 6,22 | 6,53 | 7,44 | 3,15 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | bradykardia u dzieci do 18 roku życia | ryczałt | 7,44 |
| Theophyllinum | Euphyllin long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990450213 | 203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu | 8,10 | 8,51 | 9,87 | 4,72 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | bradykardia u dzieci do 18 roku życia | ryczałt | 8,35 |
| Theophyllinum | Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg | 50 szt. (5 blist.po 10 szt.) | 5909990803910 | 203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu | 6,29 | 6,60 | 7,74 | 3,94 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | bradykardia u dzieci do 18 roku życia | ryczałt | 7,00 |
| Theophyllinum | Theospirex retard 300 mg, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg | 50 szt. (5 blist.po 10 szt.) | 5909990261215 | 203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu | 8,42 | 8,84 | 11,05 | 7,87 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | bradykardia u dzieci do 18 roku życia | ryczałt | 7,18 |
| Theophyllinum | Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg | 50 szt. (5 blist.po 10 szt.) | 5909990149926 | 203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu | 5,40 | 5,67 | 7,87 | 7,87 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | bradykardia u dzieci do 18 roku życia | ryczałt | 4,00 |

* tabela obejmuje produkty finansowane w ramach wykazu leków refundowanych; brak informacji odnośnie ewentualnej refundacji preparatu Orciprenaline (metaproterenol) sprowadzanego w ramach importu docelowego.

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2018, poz. 268), <http://dziennik.mz.gov.pl/#/legalact/2018/68/>

11.3. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 26.09.2018 r.)

| Lp. | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|---|-----------------|
| #23 | Search (((((((bradycardia* OR bradyarrhythmia* OR arrhythmia*) OR "heart rate") OR "heart rhythm")) OR bradycardia[MeSH Terms])) AND (((((((Salbutamol OR Albuterol OR Ventolin)) OR Albuterol[MeSH Terms])) AND (((((syrup OR oral) OR "oral solution")) OR tablet*))) | 157 |
| #22 | Search (((((((Salbutamol OR Albuterol OR Ventolin)) OR Albuterol[MeSH Terms])) AND (((((syrup OR oral) OR "oral solution")) OR tablet*))) | 1465 |
| #21 | Search (((syrup OR oral) OR "oral solution")) OR tablet* | 1067385 |
| #20 | Search tablet* | 54798 |
| #19 | Search (((((((Salbutamol OR Albuterol OR Ventolin)) OR Albuterol[MeSH Terms])) AND (((((syrup OR oral) OR "oral solution")) | 1346 |
| #18 | Search ((syrup OR oral) OR "oral solution" | 1026925 |
| #17 | Search "oral solution" | 1174 |
| #16 | Search oral | 1022798 |
| #15 | Search syrup | 4921 |
| #14 | Search (((Salbutamol OR A buterol) OR Ventolin)) OR Albuterol[MeSH Terms] | 12786 |
| #13 | Search Albuterol[MeSH Terms] | 9596 |
| #12 | Search ((Salbutamol) OR Albuterol) OR Ventolin | 12786 |
| #11 | Search Ventolin | 10491 |
| #10 | Search Albuterol | 10457 |
| #9 | Search Sa butamol | 12754 |
| #8 | Search (((((((bradycardia* OR bradyarrhythmia* OR arrhythmia*) OR "heart rate") OR "heart rhythm")) OR bradycardia[MeSH Terms] | 357091 |
| #7 | Search bradycardia[MeSH Terms] | 10460 |
| #6 | Search (((bradycardia* OR bradyarrhythmia*) OR arrhythmia*) OR "heart rate") OR "heart rhythm" | 357091 |
| #5 | Search "heart rhythm" | 9749 |
| #4 | Search "heart rate" | 225812 |
| #3 | Search arrhythmia* | 132703 |
| #2 | Search bradyarrhythmia* | 1678 |
| #1 | Search bradycardia* | 25405 |

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2018 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|------------------------------|-----------------|
| #1 | "bradycardia*".ab,kw,ti. | 28065 |
| #2 | "bradyarrhythmia*".ab,kw,ti. | 2350 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--------------------------|-----------------|
| #3 | "arrhythmia*".ab,kw,ti. | 117746 |
| #4 | "heart rate".ab,kw,ti. | 193476 |
| #5 | "heart rhythm".ab,kw,ti. | 6447 |
| #6 | 2 or 3 or 4 or 5 | 304882 |
| #7 | Salbutamol.af. | 35986 |
| #8 | Albuterol.af. | 4280 |
| #9 | Ventolin.af. | 2539 |
| #10 | 7 or 8 or 9 | 36288 |
| #11 | syrup.af. | 7375 |
| #12 | oral.af. | 1563539 |
| #13 | "oral solution".af. | 1825 |
| #14 | 11 or 12 or 13 | 1569183 |
| #15 | 10 and 14 | 8968 |
| #16 | tablet*.af. | 90496 |
| #17 | 14 or 16 | 1629221 |
| #18 | 10 and 17 | 9255 |
| #19 | 6 and 18 | 292 |

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2018 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|-----------------------------|-----------------|
| #1 | (bradycardia*):ti,ab,kw | 4260 |
| #2 | (bradyarrhythmia*):ti,ab,kw | 123 |
| #3 | (arrhythmia*):ti,ab,kw | 9250 |
| #4 | ("heart rate"):ti,ab,kw | 43902 |
| #5 | "heart rate" | 44580 |
| #6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 | 53251 |
| #7 | Salbutamol | 4241 |
| #8 | Albuterol | 3857 |
| #9 | Ventolin | 155 |
| #10 | #7 OR #8 OR #9 | 6107 |
| #11 | syrup | 1036 |
| #12 | oral | 155991 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|-------------------|-----------------|
| #13 | "oral solution" | 798 |
| #14 | #11 OR #12 OR #13 | 156616 |
| #15 | #10 AND #14 | 1090 |
| #16 | tablet* | 25742 |
| #17 | #14 OR #16 | 171715 |
| #18 | #10 AND #17 | 1174 |
| #19 | #6 AND #18 | 131 |

11.4. Schemat selekcji badań

