



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Karwedilol we wskazaniu:
zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych
niż określone w ChPL – 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

Aneks do raportu nr: OT.4321.20.2018

Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1. Zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia.....	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	6
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	9
4. Źródła.....	10
5. Załączniki.....	11
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	11
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	12

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy 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.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-42/2015, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 19/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej karwedilol we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18. roku życia.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 3-4.12.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku (AOTMiT-OT-434-42/2015).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Kardiologiczne – PTK (<http://www.ptkardio.pl/>);
- europejskie i/lub międzynarodowe: The International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT (<https://www.ishlt.org/>), World Health Organization Model Lists of Essential Medicines – WHO EML (<https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>).

W wyniku przeszukania ww. stron internetowych w celu odnalezienia wytycznych klinicznych, odnaleziono aktualizację listy leków podstawowych WHO (ang. Model Lists of Essential Medicines) z 2017 roku dotyczącą leków stosowanych u dzieci, w tym leków stosowanych w niewydolności serca. W dokumencie tym nie wymieniono karwedilolu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionej wytycznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
WHO EML 2017 (międzynarodowe)	<p>Zgodnie z listą leków podstawowych WHO, w leczeniu niewydolności serca u dzieci do 12. roku życia stosuje się: digoksynę i/lub furosemid. Lekiem uzupełniającym jest dopamina.</p> <p><i>Minimalny konsensus dotyczący farmakoterapii (w oparciu o przegląd literatury i spotkanie ekspertów) – aktualizacja listy leków podstawowych WHO z 2015 r.</i></p> <p><i>Nie podano informacji dotyczących konfliktu interesów.</i></p>

Zgodnie z wytycznymi odnalezionymi we wcześniejszych opracowaniach Agencji dotyczących zastosowania karwedilolu u dzieci z zastoinową niewydolnością serca, dopuszcza się stosowanie beta-blokerów u pacjentów pediatrycznych z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową, nie wskazywano jednak konkretnych preparatów z tej grupy. Podkreślano również, iż badania analizujące zastosowanie beta-blokerów w populacji niemowląt i dzieci są ograniczone. Natomiast w pierwotnym dokumencie WHO EML z 2008 r. podkreślono, że w odniesieniu do zastosowania beta-blokerów, większość dowodów w pediatrii na temat niewydolności serca jest oparta na karwedilolu. W związku z tym, autorzy dokumentu wskazali, iż należy uznać karwedilol jako lek z wyboru u dzieci z niewydolnością serca oraz należy rozważyć umieszczenie go na liście EML.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających karwedilol w leczeniu zastoinowej niewydolności serca w przypadkach innych niż określone w ChPL, u dzieci do 18. roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 4.12.2018 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto rok 2016, tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-42/2015 (7.01.2016 r.).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci pediatryczni (w wieku do 18. r.ż.) z zastoinową niewydolnością serca w przypadkach innych niż określone w ChPL (tj. inne niż: umiarkowana do ciężkiej, stabilna, przewlekła niewydolność serca, w tym u pacjentów z prawidłową objętością wewnątrzwydzielniczą; przewlekła objawowa niewydolność serca (klasa II i III wg NYHA); łagodna postać przewlekłej niewydolności serca).

Interwencja: karwedilol.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karwedilolu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy, randomizowane badania kliniczne.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy Agencji włączono 1 przegląd systematyczny Alabed 2016, opracowany przez Cochrane, dotyczący stosowania beta-blokerów w leczeniu zastoinowej niewydolności serca u dzieci. Publikacja ta stanowi aktualizację przeglądu systematycznego Frobel 2009, który został włączony i opisany w opracowaniu Agencji AOTM-RK-434-1/2013, w części dotyczącej stosowania karwedilolu w leczeniu zastoinowej niewydolności serca u dzieci do 18. roku życia.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Tabela 2. Skrótowa charakterystyka badania wtórnego włączonego do przeglądu i opis jego wyników

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Alabed 2016</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> National Institute for Health Research, via Cochrane Infrastructure</p> <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>	<p>Przegląd publikacji dotyczącej stosowania beta-blokerów w leczeniu dzieci z zastoinową niewydolnością płuc. Publikacja stanowi aktualizację przeglądu systematycznego Frobel 2009*.</p> <p>Przejrzane bazy: the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Library, Medline, Embase, Lilacs oraz dane bibliograficzne.</p> <p>Data odcięcia: 9 listopada 2015 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane próby kliniczne z grupą kontrolną, oceniające wpływ beta-blokerów na zastoinową niewydolność serca w populacji pediatrycznej; • badania, w których populację stanowiły dzieci od 28 dnia życia do 18 r.ż. z zastoinową niewydolnością serca; • badania, w których oceniano jakiegokolwiek beta-bloker w monoterapii lub w terapii skojarzonej; • badania, w których w grupie kontrolnej stosowano placebo lub standardową terapię w leczeniu niewydolności serca, nie zastosowano ograniczeń odnoszących się do dawkowania i drogi podania. <p>Nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy, badania retrospektywne, nierandomizowane badania obserwacyjne, • badania, które nie dotyczyły beta-blokerów w populacji pediatrycznej w zastoinowej niewydolności serca. <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • śmiertelność lub skierowanie do wykonania przeszczepu serca, • poprawa zastoinowej niewydolności serca, wyrażona w skalach takich jak: NYHA, Ross lub standaryzowanej ocenie dokonywanej przez pacjentów, ich opiekunów lub lekarzy, 	<p>Do przeglądu włączono 7 badań obejmujących łącznie 420 dzieci. W 4 z włączonych badań ocenianą interwencją był karwedilol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ontoseno 2014 – RCT podwójnie zaślepienie; liczba pacjentów: 30 osób (15 vs 15); porównanie: karwedilol vs enzym konwertujący angiotensynę (ang. angiotensyn-converting enzyme, ACE) + diuretyki; okres obserwacji wyniósł 3 miesiące; badanie opublikowane jako abstrakt konferencyjny; • Huang 2013 – RCT niezaslepienie (ang. open label); porównanie: karwedilol + konwencjonalna terapia (digoksyna, ACE, diuretyk) vs konwencjonalna terapia; liczba pacjentów: 89 (40 vs 37) w wieku od 1 miesiąca życia do 10 r.ż.; okres obserwacji: 6 miesięcy; • Shaddy 2007 – RCT podwójnie zaślepienie; porównanie: karwedilol stosowany w dawce wysokiej lub niskiej vs placebo; liczba pacjentów: 161 (106 vs 55), w wieku od 0 do 18 r.ż.; okres obserwacji: 8 miesięcy; • Azeka 2002 – RCT podwójnie zaślepienie, porównanie: karwedilol vs placebo; liczba pacjentów: 22 osoby (14 vs 8), w wieku od 3,2 miesiąca życia do 10 r.ż.; czas obserwacji: 6 miesięcy. <p><i>Komentarz analityków Agencji: w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące stosowania karwedilolu.</i></p> <p><u>Śmiertelność lub transplantacja serca</u></p> <p>W badaniu Azeka 2002 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi ramionami w odniesieniu do śmiertelności lub wskazania do wykonania przeszczepu serca. W grupie karwedilolu zmarło 29% pacjentów (n=4), natomiast w grupie placebo: 25% (n=2). W grupie karwedilolu 7% pacjentów (n=1) przeszło transplantację serca, a w grupie kontrolnej 25% (2 pacjentów).</p> <p>Podobnie w badaniu Shaddy 2007 – nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do całkowitej śmiertelności, śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz hospitalizacji z przyczyn ogólnych.</p> <p>Śmiertelność lub wskazanie do wykonania przeszczepu serca nie były raportowane w badaniach Huang 2013 i Ontoseno 2014.</p> <p><u>Poprawa niewydolności serca</u></p> <p>W badaniach Azeka 2002 i Huang 2013 wykazano poprawę wydolności serca względem wartości początkowych po zastosowaniu terapii karwedilolem, natomiast w badaniu Shaddy 2007 nie wykazano różnic istotnych statystycznie między karwedilolem w porównaniu do placebo. W badaniach tych zastosowano różne skale służące do oceny wydolności serca (NYHA, Ross, inne skale), w związku z czym nie było możliwości przeprowadzenia metaanalizy wyników.</p> <p>W badaniu Azeka 2002, w grupie stosującej karwedilol, u niektórych pacjentów (n=9) wykazano istotną statystycznie poprawę w skali NYHA względem wartości początkowych, w związku z czym można było wypisać ich z listy osób oczekujących na przeszczep serca: 7% pacjentów (1 osoba) osiągnęła II klasę w skali NYHA, a 57% (8 pacjentów): I klasę w skali NYHA. W ramieniu placebo 50% (4 pacjentów) nie uzyskało lepszej klasy w skali NYHA (pozostali w klasie IV).</p> <p>W badaniu Huang 2013, w grupie karwedilolu, średni początkowy wynik w skali Ross wyniósł 6,7 pkt (SD ± 2,2 pkt), a po 6 miesiącach leczenia wyniósł 5,9 pkt (SD ± 2,8 pkt), co odzwierciedlało poprawę wydolności</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane zgłaszane przez badaczy lub pacjentów. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • echokardiograficzna ocena frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF) lub frakcji skracania lewej komory (ang. left ventricular fractional shortening, LVFS), • markery choroby, tj. poziom mózgowego peptydu natriuretycznego (ang. brain natriuretic peptide, BNP), • parametry sercowo-naczyniowe (tętno i ciśnienie krwi). 	<p>serca ocenianej w skali Ross o 12% (0,8 pkt), uzyskany wyn k był istotny statystycznie. W grupie kontrolnej zmiana wydolności serca względem wartości początkowych nie była istotna statystycznie.</p> <p>W badaniu Shaddy 2007 wyniki odnoszące się do wydolności serca nie zostały przedstawione osobno dla każdej z zastosowanych do oceny skal (NYHA, Ross, miar złożonych). W obu porównywanych ramionach, karwedilolu oraz placebo, u 56% pacjentów poprawie uległa wydolność serca (w grupie karwedilolu: 58 z 103 pacjentów, w grupie placebo: 30 z 54 pacjentów). Nasilenie niewydolności serca pozostało na niezmiennym poziomie u 19% (20 pacjentów) w grupie karwedilolu i u 15% (8 osób) w grupie placebo, natomiast pogorszenie stwierdzono u 24% (25 osób) w grupie karwedilolu i 30% (16 osób) w grupie placebo.</p> <p>W badaniu Ontoseno 2014 nie przedstawiono wyn ków odnoszących się do wydolności serca mierzonych w skalach NYHA, Ross lub miar złożonych.</p> <p><u>Zdarzenia niepożądane</u></p> <p>Wszyscy pacjenci stosujący terapię karwedilolem w badaniu Azeka 2002 tolerowali docelową dawkę leku (0,2 mg/kg/d). Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych typowych dla leków antyadrenergicznych.</p> <p>W badaniu Huang 2013 u żadnego pacjenta stosującego terapię karwedilolem nie stwierdzono niewydolności nerek lub wątroby. Jeden pacjent w grupie karwedilolu doświadczył infekcji dolnych dróg oddechowych i kompletnego bloku przedsionkowo-komorowego (ang. complete atrioventricular block), również jeden pacjent miał infekcję bakterią <i>leptotrichia</i>.</p> <p>W badaniu Shaddy 2007 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych pomiędzy porównywanymi grupami. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi u wszystkich pacjentów w badaniu były infekcje górnych dróg oddechowych, wymioty oraz kaszel.</p> <p>Natomiast w badaniu Ontoseno 2014 nie przedstawiono żadnych informacji odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania karwedilolu.</p> <p><u>Ocena echokardiograficzna</u></p> <p>LVEF i LVFS oceniano w badaniach Azeka 2002, Huang 2013 i Shaddy 2007. Wykazano dużą heterogeniczność tych badań. Wspólne miary wyników pozwoliły na przeprowadzenie metaanalizy, w wyniku której wykazano niewielką poprawę w odniesieniu do LVEF w ramieniu karwedilolu w porównaniu do grupy kontrolnej (107 vs 100; MD: 5,99%; 95% CI: 1,88; 10,11). Jednakże, w przypadku zastosowania analizy efektów losowych (ang. random-effects analysis) wyn k stawał się nieistotny statystycznie (MD: 7,56%; 95% CI: -0,45; 15,57; I²=69%).</p> <p>W odniesieniu do LVFS, przeprowadzona metaanaliza wykazała niewielką poprawę względem wartości początkowych (MD: 3,79%; 95% CI: 0,92; 6,66; I²=31%), w przypadku zastosowania analizy efektów losowych wynik pozostawał istotny statystycznie.</p> <p>W badaniu Ontoseno 2014 nie przeprowadzono oceny echokardiograficznej.</p> <p><u>Markery stanu chorobowego</u></p> <p>Poziom BNP był oceniany w badaniach Huang 2013 i Shaddy 2007. Początkowy poziom BNP w grupach stosującej karwedilol był wyższy w badaniu Huang 2013 (mediana: 9 3556 pg/ml) niż w badaniu Shaddy 2007 (mediana: 91 pg/ml), co mogło odzwierciedlać różne stopnie wydolności serca u pacjentów biorących udział w tych badaniach. W związku z tym, w przeglądzie nie połączono wyników tych badań w metaanalizie.</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
		<p>W badaniu Huang 2013 poziom BNP uległ większej redukcji względem wartości początkowych w grupie karwedilolu niż w grupie placebo (odpowiednio: 30% vs 20%), jednak różnice te nie były istotne statystycznie. W badaniu Shaddy 2007 poziom BNP istotnie statystycznie zmniejszył się względem wartości początkowych jedynie w grupie placebo.</p> <p><u>Parametry sercowo-naczyniowe, hemodynamika</u></p> <p>W badaniu Azeka 2002 nie oceniano tętna, natomiast zmiany ciśnienia krwi względem wartości początkowych nie osiągnęły istotności statystycznej.</p> <p>W badaniu Ontoseno 2014 w grupie karwedilolu stwierdzono istotnie statystycznie niższy puls niż w grupie kontrolnej. A w badaniu Shaddy 2007 stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję tętna względem wartości początkowych w grupie karwedilolu w porównaniu z grupą placebo (średnia: 89,2/min., SD ± 30,3/min. vs 106/min., SD ± 21,8/min.; p=0,04).</p> <p>W badaniu Huang 2013 nie oceniano parametrów hemodynamicznych.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów naukowych, które pozwalają na zalecanie lub odradzanie stosowania beta-blokerów u dzieci z zastoinową niewydolnością serca. Jednakże, aktualnie dostępne dowody naukowe wskazują, iż leczenie beta-blokerami dzieci z niewydolnością serca może przynosić korzyści. Autorzy przeglądu podkreślają konieczność prowadzenia dalszych badań w celu sformułowania wytycznych odnośnie takiego postępowania.</p>

* Przegląd systematyczny Frobela 2009 został opisany w opracowaniu AOTM-RK-434-1/2-13 dot. m.in. stosowania karwedilolu w leczeniu zastoinowej niewydolności serca u dzieci do 18 roku życia.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku aktualizacji analizy Agencji odnaleziono jeden przegląd systematyczny dotyczący stosowania beta-blokerów, w tym karwedilolu, w leczeniu zastoinowej niewydolności serca u dzieci.

W przeglądzie systematycznym Alabed 2016 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami stosującymi karwedilol a grupami kontrolnymi w odniesieniu do śmiertelności oraz wskazania do przeprowadzenia przeszczepu serca (badania Azeka 2013, Shaddy 2007). W dwóch małych badaniach (Ontoseno 2014, Azeka 2002), z których każde miało mniej niż 30 uczestników oraz dużym badaniu obejmującym po 89 uczestników (Huang 2013) raportowano poprawę wydolności serca względem wartości początkowych po zastosowaniu beta-blokerów (karwedilolu). Jednakże w największym badaniu obejmującym 161 dzieci w wieku od 3 miesięcy do 17 r.ż. (Shaddy 2007), nie wykazano istotnej statystycznej przewagi karwedilolu nad placebo.

W żadnym badaniu nie wystąpiły jakiegokolwiek poważne działania niepożądane związane z podawaniem beta-blokerów, z wyjątkiem jednego dziecka, u którego wystąpił kompletny blok przedsionkowo komorowy i infekcje dolnych dróg oddechowych (badanie Huang 2013).

Autorzy przeglądu Alabed 2016 wskazali, iż wnioskowanie względem pierwotnego przeglądu (Frobel 2009), opisanego w raporcie AOTMiT-OT-434-42/2015, nie zmieniło się.

W poprzednich przeglądach Agencji odnaleziono dowody naukowe również wskazywały, iż stosowanie karwedilolu może być korzystne u dzieci z zastoinową niewydolnością serca.

Zgodnie z informacjami zawartymi w przeglądzie Alabed 2016 jakość większości badań włączonych do analizy jest niejasna bądź niska ze względu na: brak jasnego opisu randomizacji, opisu utrat pacjentów z badania, utajenia kodu randomizacji. Ograniczeniem przeglądu systematycznego Alabed 2016, na co zwrócili również uwagę jego autorzy, jest fakt, iż badanie Ontoseno 2014 opublikowane zostało jedynie jako abstrakt konferencyjny, co ograniczało ilość i jakość dostępnych informacji i mogło się wiązać z wystąpieniem błędy systematycznego. Ze względu na dostępne dane, istniała możliwość przeprowadzenia metaanalizy jedynie dla punktów końcowych odnoszących się do oceny echokardiograficznej.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Alabed 2016 Alabed S., et al.: Beta-blockers for congestive heart failure in children (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2016; Issue 1. Art. No.: CD007037

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

WHO EML 2017 WHO Model List of Essential Medicines for Children. 6th List. March 2017

Pozostałe publikacje

AOTMiT-OT-434-42/2015 Carvedilolum we wskazaniu: zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia. Opracowanie Agencji na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków. 19.01.2016 r.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
40.0. Leki beta-adrenolityczne – selektywne do stosowania doustnego								
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
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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Hypoten, tabl. powł., 12.5 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990048496	28,79	30,23	33,23	11,70	30%	25,04
Hypoten, tabl. powł., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048489	8,86	9,30	10,30	3,51	30%	7,84
Hypoten, tabl. powł., 25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990048540	36,72	38,56	43,40	23,40	30%	27,02
Hypoten, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048502	11,34	11,91	13,91	7,02	30%	9,00
Hypoten, tabl. powł., 6.25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990048472	21,82	22,91	24,58	5,85	30%	20,49
Hypoten, tabl. powł., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048465	6,74	7,08	7,58	1,76	30%	6,35
Symtrend, tabl. powł., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074754	7,56	7,94	8,94	3,51	30%	6,48
Symtrend, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074662	8,64	9,07	11,07	7,02	30%	6,16
Symtrend, tabl. powł., 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

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 4.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	Search (((("Infant"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh]) OR (((child) OR children) OR adolescent) OR infant))) AND (((carvedilol[Supplementary Concept]) OR (((((((((((carvedilol) OR bm14190) OR bm-14190) OR carvedilol phosphate) OR coreg) OR dilatrend) OR dimitone) OR eucardic) OR kredex) OR querto) OR v-bloc) OR coropres))) AND ((((((heart failure) OR "Heart Failure"[Mesh]) OR ((cardiac) AND stand) AND still)) OR ((decompensatio) OR cordis)) OR (((cardial) OR myocardial) OR heart) OR cardiac)) OR (((decompensation) OR insufficiency) OR failure) OR incompetence))) Filters: Publication date from 2016/01/07	14
#17	Search (((("Infant"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh]) OR (((child) OR children) OR adolescent) OR infant))) AND (((carvedilol[Supplementary Concept]) OR (((((((((((carvedilol) OR bm14190) OR bm-14190) OR carvedilol phosphate) OR coreg) OR dilatrend) OR dimitone) OR eucardic) OR kredex) OR querto) OR v-bloc) OR coropres))) AND ((((((heart failure) OR "Heart Failure"[Mesh]) OR ((cardiac) AND stand) AND still)) OR ((decompensatio) OR cordis)) OR (((cardial) OR myocardial) OR heart) OR cardiac)) OR (((decompensation) OR insufficiency) OR failure) OR incompetence)))	149
#16	Search (((carvedilol[Supplementary Concept]) OR (((((((((((carvedilol) OR bm14190) OR bm-14190) OR carvedilol phosphate) OR coreg) OR dilatrend) OR dimitone) OR eucardic) OR kredex) OR querto) OR v-bloc) OR coropres))) AND ((((((heart failure) OR "Heart Failure"[Mesh]) OR ((cardiac) AND stand) AND still)) OR	2409

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	((decompensatio) OR cordis) OR (((cardial) OR myocardial) OR heart) OR cardiac) OR (((decompensation) OR insufficiency) OR failure) OR incompetence))	
#15	Search (((("Infant"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh]) OR (((child) OR children) OR adolescent) OR infant)	3751955
#14	Search (((child) OR children) OR adolescent) OR infant	3751955
#13	Search "Child"[Mesh]	1797950
#12	Search "Adolescent"[Mesh]	1897829
#11	Search "Infant"[Mesh]	1080138
#10	Search (((((heart failure) OR "Heart Failure"[Mesh]) OR (((cardiac) AND stand) AND still)) OR ((decompensatio) OR cordis)) OR (((cardial) OR myocardial) OR heart) OR cardiac) OR (((decompensation) OR insufficiency) OR failure) OR incompetence)	2448327
#9	Search (((decompensation) OR insufficiency) OR failure) OR incompetence	972249
#8	Search (((cardial) OR myocardial) OR heart) OR cardiac	1775383
#7	Search (decompensatio) OR cordis	1823
#6	Search ((cardiac) AND stand) AND still	141
#5	Search "Heart Failure"[Mesh]	110217
#4	Search heart failure	230890
#3	Search (carvedilol[Supplementary Concept]) OR (((((((((((carvedilol) OR bm14190) OR bm-14190) OR carvedilol phosphate) OR coreg) OR dilatrend) OR dimitone) OR eucardic) OR kredex) OR querto) OR v-bloc) OR coropres)	3418
#2	Search (((((((((((carvedilol) OR bm14190) OR bm-14190) OR carvedilol phosphate) OR coreg) OR dilatrend) OR dimitone) OR eucardic) OR kredex) OR querto) OR v-bloc) OR coropres	3418
#1	Search carvedilol[Supplementary Concept]	2465

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 4.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	carvedilol/	14042
#2	(bm14190 or bm-14190 or carvedilol phosphate or coreg or dilatrend or dimitone or eucardic or kredex or querto or v-bloc or coropres).af.	538
#3	1 or 2	14061
#4	heart failure.af.	335114
#5	heart failure/	201779
#6	(cardiac and stand and still).af.	122
#7	(decompensatio or cordis).af.	9329
#8	(cardial or myocardial or heart or cardiac).af.	2207271
#9	(decompensation or insufficiency or failure or incompetence).af.	1323323
#10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	3043873

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	infant/	455449
#12	adolescent/	1239758
#13	child/	1309734
#14	(child or children or adolescent or infant).af.	2882190
#15	11 or 12 or 13 or 14	2882190
#16	3 and 10	10779
#17	15 and 16	640
#18	limit 17 to yr="2016 -Current"	136

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie the Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 4.12.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	carvedilol	1166
#2	bm14190 OR bm-14190 OR carvedilol phosphate OR coreg OR dilatrend OR dimitone OR eucardic OR kredex OR querto OR v-bloc OR coropres	69
#3	#1 or #2	1182
#4	heart failure	27751
#5	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	7939
#6	cardiac AND stand AND still	138
#7	decompensatio OR cordis	147
#8	cardial OR myocardial OR heart OR cardiac	143368
#9	decompensation OR insufficiency OR failure OR incompetence	81936
#10	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	193921
#11	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15089
#12	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	97934
#13	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1408
#14	child OR children OR adolescent OR infant	216072
#15	#11 or #12 or #13 or #14	216072
#16	#3 and #10	900
#17	#15 and #16	71
#18	#17 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Dec 2018	19