



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

**Metoprolol we wskazaniu:  
ekstrasystolie pochodzenia komorowego  
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

Opracowanie nr: OT.4221.27.2021  
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.10.2018)

Data ukończenia: 09.11.2021 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 (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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 (nie dotyczy) 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>8</b>
<b>3.1. Bradykardia u dzieci do 18 roku życia .....</b>	<b>8</b>
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....	8
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	9
<b>4. Źródła.....</b>	<b>10</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>11</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	11
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	11

## 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. 2021 poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr: OT.4321.10.2018, AOTMiT-OT-434-43/2015. Na podstawie ostatniej aktualizacji wydano negatywną Opinię Rady Przejrzystości nr 356/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku, w sprawie kontynuacji finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną: metoprolol we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18. roku życia; niewydolność serca u dzieci do 18. roku życia.

Warto zauważyć, że od 1 marca 2019 r. produkty lecznicze zawierające metoprolol są refundowane tylko w jednym wskazaniu pozarejestacyjnym (ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia), a nie tak jak wcześniej w dwóch (ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18. roku życia; niewydolność serca u dzieci do 18. roku życia). W związku z czym niniejsza aktualizacja obejmuje tylko wskazanie aktualnie refundowane. Przedmiotowe postępowanie uzgodniono w toku korespondencji z Ministerstwem Zdrowia.

Szczegółowy wykaz leków, zawierających ocenianą substancję czynną, finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania przedstawiono w załączniku 5.1. do niniejszego aneksu.

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 dniu 29.09.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji z wytycznych praktyki klinicznej, opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku (nr OT.4321.10.2018) w zakresie wskazania: ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18. roku życia.

Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Sekcja Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego;
- europejskie i/lub międzynarodowe: European Society of Cardiology, International Society for Heart and Lung Transplantation, TRIP Database.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki internetowej (google.com), z zastosowaniem słów kluczowych: pediatric/children/neonatal//dzieci, ventricle/ventricular/arrhythmia/extrasystole/extrasystoles, guideline/recommendation/statement/wytyczne/rekomendacje/stanowisko. Wytycznych poszukiwano także w ramach przeglądu, opisanego w rozdziale 3 niniejszego opracowania.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania odnaleziono wytyczne ESC/EACTS (European Society of Cardiology and European Association of Cardio-Thoracic Surgery) z 2020 r. dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków, w których odniesiono się do kontroli częstotliwości rytmu komór. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																			
ESC / EACTS 2020  (Europa)	<b>Leczenie w celu kontroli częstości rytmu komór w obrębie migotania przedsionków.</b>																			
	Kontrola częstotliwości rytmu komór jest integralną częścią leczenia migotania przedsionków (AF) i często wystarcza do uzyskania poprawy w zakresie objawów związanych z AF. Istnieje bardzo niewiele solidnych dowodów, które wskazują najlepszy sposób leczenia kontrolującego częstotliwość rytmu komór oraz intensywność tego typu leczenia.																			
	Farmakologiczną kontrolę częstotliwości rytmu komór można uzyskać dzięki stosowaniu $\beta$ -adrenolityków, digoksyny, diltiazemu i werapamilu lub terapii skojarzonej. Niektóre leki przeciwarrytmiczne (AAD) również mają właściwości zmniejszające częstotliwość rytmu komór (np. amiodaron, dronedaron, sotalol), ale ogólnie powinny być stosowane jedynie do kontroli rytmu serca. Wybór leków kontrolujących częstotliwość rytmu komór zależy od objawów, chorób współistniejących i potencjalnych działań niepożądanych.																			
	$\beta$ -adrenolityki są często lekami I rzutu, kontrolującymi częstotliwość rytmu komór, co w dużej mierze wynika z lepszej doraźnej kontroli częstotliwości rytmu komór. Zaleca się następujące $\beta$ -adrenolityki: <b>winian metoprololu</b> , metoprolol XL (bursztynian), bisoprolol, atenolol, esmolol, landiolol, nebiwolol, karwedilol.																			
	<u>Doraźna kontrola częstotliwości rytmu komór</u>																			
	$\beta$ -adrenolityki i diltiazem/werapamil są preferowane w porównaniu do digoksyny ze względu na ich szybki początek działania i skuteczność u pacjentów z wysokim napędem współczulnym. $\beta$ -1 selektywne adrenolityki (np. metoprolol i bisoprolol) są na ogół bezpieczne i zalecane jako leki pierwszego wyboru także u kobiet w ciąży. Wybór leku i docelowa częstotliwość rytmu komór będą zależały od charakterystyki pacjenta, objawów, wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i stanu hemodynamicznego, ale mniej restrykcyjne początkowe podejście do kontroli częstotliwości rytmu komór wydaje się akceptowalne. Może być konieczna terapia skojarzona. U pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) należy stosować $\beta$ -adrenolityki, napatrnicze lub ich kombinację. U pacjentów w stanie krytycznym i osób z ciężkimi zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory (LV) można zastosować amiodaron dożylnie. U niestabilnych pacjentów należy rozważyć pilną kardiowersję.																			
	<b>Zalecenia dotyczące kontroli częstotliwości rytmu komór u chorych z migotaniem przedsionków</b>																			
<table border="1" data-bbox="288 1606 1477 2036"> <thead> <tr> <th>Zalecenia</th> <th>Klasa</th> <th>Poziom</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>\beta</math>-adrenolityki, diltiazem lub werapamil są zalecane jako leki pierwszego wyboru w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) <math>\geq 40\%</math>.</td> <td>I<sup>1</sup></td> <td>B<sup>4</sup></td> </tr> <tr> <td><math>\beta</math>-adrenolityki i/lub digoksyna są zalecane w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z LVEF <math>&lt; 40\%</math>.</td> <td>I<sup>1</sup></td> <td>B<sup>4</sup></td> </tr> <tr> <td>Należy rozważyć terapię skojarzoną obejmującą różne leki zmniejszające częstotliwość rytmu komór, jeżeli stosowanie jednego leku nie pozwala na osiągnięcie niezbędnej docelowej częstotliwości rytmu komór.</td> <td>IIa<sup>2</sup></td> <td>B<sup>4</sup></td> </tr> <tr> <td>Podczas stosowania strategii kontroli częstotliwości rytmu komór jako początkowy cel leczenia należy rozważyć częstotliwość rytmu komór w spoczynku <math>&lt; 110</math> bpm (tj. mniej rygorystyczną kontrolę częstotliwości rytmu komór)</td> <td>IIa<sup>2</sup></td> <td>B<sup>4</sup></td> </tr> <tr> <td>Należy rozważyć ablację łącza przedsionkowo-komorowego w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów nieodpowiadających na intensywne leczenie w ramach strategii kontroli częstotliwości rytmu komór lub kontroli rytmu serca bądź nietolerujących takiej terapii oraz</td> <td>IIa<sup>2</sup></td> <td>B<sup>4</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Zalecenia	Klasa	Poziom	$\beta$ -adrenolityki, diltiazem lub werapamil są zalecane jako leki pierwszego wyboru w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\geq 40\%$ .	I <sup>1</sup>	B <sup>4</sup>	$\beta$ -adrenolityki i/lub digoksyna są zalecane w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z LVEF $< 40\%$ .	I <sup>1</sup>	B <sup>4</sup>	Należy rozważyć terapię skojarzoną obejmującą różne leki zmniejszające częstotliwość rytmu komór, jeżeli stosowanie jednego leku nie pozwala na osiągnięcie niezbędnej docelowej częstotliwości rytmu komór.	IIa <sup>2</sup>	B <sup>4</sup>	Podczas stosowania strategii kontroli częstotliwości rytmu komór jako początkowy cel leczenia należy rozważyć częstotliwość rytmu komór w spoczynku $< 110$ bpm (tj. mniej rygorystyczną kontrolę częstotliwości rytmu komór)	IIa <sup>2</sup>	B <sup>4</sup>	Należy rozważyć ablację łącza przedsionkowo-komorowego w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów nieodpowiadających na intensywne leczenie w ramach strategii kontroli częstotliwości rytmu komór lub kontroli rytmu serca bądź nietolerujących takiej terapii oraz	IIa <sup>2</sup>	B <sup>4</sup>		
Zalecenia	Klasa	Poziom																		
$\beta$ -adrenolityki, diltiazem lub werapamil są zalecane jako leki pierwszego wyboru w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\geq 40\%$ .	I <sup>1</sup>	B <sup>4</sup>																		
$\beta$ -adrenolityki i/lub digoksyna są zalecane w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z LVEF $< 40\%$ .	I <sup>1</sup>	B <sup>4</sup>																		
Należy rozważyć terapię skojarzoną obejmującą różne leki zmniejszające częstotliwość rytmu komór, jeżeli stosowanie jednego leku nie pozwala na osiągnięcie niezbędnej docelowej częstotliwości rytmu komór.	IIa <sup>2</sup>	B <sup>4</sup>																		
Podczas stosowania strategii kontroli częstotliwości rytmu komór jako początkowy cel leczenia należy rozważyć częstotliwość rytmu komór w spoczynku $< 110$ bpm (tj. mniej rygorystyczną kontrolę częstotliwości rytmu komór)	IIa <sup>2</sup>	B <sup>4</sup>																		
Należy rozważyć ablację łącza przedsionkowo-komorowego w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów nieodpowiadających na intensywne leczenie w ramach strategii kontroli częstotliwości rytmu komór lub kontroli rytmu serca bądź nietolerujących takiej terapii oraz	IIa <sup>2</sup>	B <sup>4</sup>																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	niekwalifikujących się do kontroli rytmu serca za pomocą ablacji lewego przedsionka, akceptując to, że pacjenci ci staną się zależni od stymulatora.		
	U pacjentów niestabilnych hemodynamicznie lub ze znacznie zmniejszoną LVEF można rozważyć dożylną podanie amiodaronu w celu doraźnej kontroli częstotliwości rytmu komór.	IIb <sup>3</sup>	B <sup>4</sup>
	<p><sup>1</sup> Klasa I – stosowane wyrażenia: zaleca się/jest wskazane; dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne.</p> <p>Klasa II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne.</p> <p><sup>2</sup> Klasa IIa - stosowane wyrażenia: można rozważyć; dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu (Klasa II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne)</p> <p><sup>3</sup> Klasa IIb - stosowane wyrażenia: należy rozważyć; użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (Klasa II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne).</p> <p><sup>4</sup> dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji.</p> <p style="text-align: center;"><b>Wybór leków do kontroli częstotliwości rytmu komór</b></p> <p><b>a</b> Ponowna ocena kliniczna powinna skupiać się na ocenie częstotliwości rytmu komór w spoczynku, objawów związanych z AF/AFL i jakości życia. W przypadku nieoptymalnej kontroli częstotliwości rytmu komór (spoczynkowa częstotliwość rytmu komór &gt;110 uderzeń na minutę), pogorszenia objawów lub jakości życia rozważ opcje terapeutyczne drugiego rzutu, a jeśli to konieczne – trzeciego rzutu.</p> <p><b>b</b> β-adrenolityki i NDCC należy łączyć ostrożnie, wskazane 24-godzinne monitorowanie holterowskie w celu wykrycia bradykardii.</p>		
Skróty: AAD - lek antyarytmiczny (ang. antiarrhythmic drug); AF - migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation); AFL - trzepotanie przedsionków (ang. atrial flutter); COPD - przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. chronic obstructive pulmonary disease); CRT - terapia resynchronizująca serca (ang. cardiac resynchronization therapy); CRT-D - terapia resynchronizująca serca z opcją defibrylatora (ang. cardiac resynchronization therapy); CRT-P – terapia resynchronizująca serca z opcją stymulatora serca (ang. cardiac resynchronization therapy); ESC - European Society of Cardiology; HF – niewydolność serca (ang. heart failure); HFpEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	(ang. heart failure with preserved ejection fraction); HFrEF - niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction); LV – lewa komora (ang. left ventricular); LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction); NDCC – niedihydropirydynowy antagonistą wapnia (ang. nondihydropyridine calcium channel blocker).

Odnalezione wytyczne ESC/EACTS 2020 zalecają  $\beta$ -adrenolityki, w tym metoprolol jako leki I wyboru w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u chorych z migotaniem przedsionków. Do opracowania Agencji z 2018 r. włączono poprzednią wersję wytycznych ESC/EACTS 2016, które zalecały  $\beta$ -adrenolityki (np. metoprolol) do stosowania w doraźnej i długoterminowej kontroli częstotliwości rytmu komór u chorych z migotaniem przedsionków. Wskazano także, że  $\beta$ -adrenolityki cechują się dobrym profilem tolerancji u pacjentów w każdym wieku. Warto zauważyć, że zarówno aktualna, jak i poprzednie wytyczne nie odnosiły się bezpośrednio do populacji pediatrycznej.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2018 roku w celu odnalezienia nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających metoprolol w leczeniu ekstrasystolii pochodzenia komorowego u dzieci do 18. roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.09.2021 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto 20. lub 27.11.2018 r., tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4321.10.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

- ❖ **Populacja:** pacjenci pediatryczni (w wieku do 18. r.ż.) z ekstrasystoliami pochodzenia komorowego;
- ❖ **Interwencja:** metoprolol;
- ❖ **Komparator:** bez ograniczeń;
- ❖ **Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metoprololu w analizowanej populacji pacjentów;
- ❖ **Typ badań:** przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, badania kliniczne, badania obserwacyjne<sup>1</sup>, wytyczne kliniczne;
- ❖ **Inne:** publikacje w języku angielskim lub polskim, pełne teksty publikacji.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszej aktualizacji włączono badanie z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności Bertels 2021<sup>1</sup>. Badanie to było retrospektywne, wieloośrodkowe i obejmowało dzieci ( $\geq 1$  rok oraz  $< 18$  lat) z częstymi, objawowymi lub bezobjawowymi, przedwczesnymi pobudzeniami komorowymi (PVC, ang. premature ventricular complexes) z lub bez bezobjawowego (nie-) utrzymującego się częstoskurczu komorowego (VT, ang. ventricular tachycardia). Celem badania było porównanie skuteczności leków antyarytmicznych (przydzielonych do 4 grup: flekainidu,  $\beta$ -blokerów, sotalolu i werapamilu) w ww. populacji chorych.

##### 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

W badaniu Bertels 2021 35 pacjentów otrzymało leki antyarytmiczne (AAD, ang. anti-arrhythmic drug), a 14 losowo wybranych, nieleczonych stanowiło grupę kontrolną. Odnotowano 46 epizodów leczenia (czas, w którym pacjent stosował najwyższą z dawek jednego rodzaju AAD na ustalonym poziomie dawkowania, maksymalnie 3 epizody leczenia na dziecko): flekainid przepisano 10 razy,  $\beta$ -bloker 18 razy (w tym **metoprolol** 10 razy, propranolol 5 razy, atenolol 3 razy), sotalol 7 razy, a werapamil 11 razy. Średni czas obserwacji wyniósł 3,8 roku, bez statystycznie istotnych różnic między grupami.

Średnie zmniejszenie obciążenia PVC w zapisach holterowskich wyniosło -4,4 punktów procentowych (zakres od -46 do +27 punktów procentowych) u pacjentów leczonych AAD w porównaniu do -4,2 punktów procentowych (zakres od -21 do +9 punktów procentowych) w grupie kontrolnej. Średnia zmiana obciążenia PVC wyniosła: -13,8 punktów procentowych w grupie flekainidu (N=10), -1,7 punktu procentowego w grupie  $\beta$ -blokerów (N=18), +1,0 punktu procentowego w grupie sotalolu (N=7) i -3,9 punktów procentowych w grupie werapamilu (N=11). Różnice istotne statystycznie w ww. punkcie końcowym obserwowano tylko w grupie flekainidu w porównaniu z kontrolą ( $p=0,033$ ) lub pozostałymi grupami otrzymującymi leki ( $p=0,032$ ).

<sup>1</sup> „Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.”



### 3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Na podstawie odnalezionego badania Bertels 2021 można stwierdzić, że skuteczność leków antyarytmicznych w leczeniu dzieci z częstymi PVC z lub bez bezobjawowych VT jest bardzo ograniczona. Tylko flekainid wydaje się mieć statystycznie istotny wpływ na zmniejszenie ektopowych pobudzeń komorowych.

Warto jednak zauważyć, że niniejsze badanie miało charakter retrospektywny oraz obejmowało małą liczbę chorych. Wyników leczenia nie analizowano odrębnie dla metoprololu, tylko dla grupy leków, do której przynależą (razem z propranololem i atenololem). W badaniu nie oceniano bezpieczeństwa zastosowanych terapii.

Poprzednie opracowanie Agencji z 2018 r. oparto na 1 retrospektywnym badaniu Loar 2016, w którym u wszystkich 6 pacjentów z VT po zastosowaniu  $\beta$ -blokerów (metoprololu lub atenololu) w 2 letnim okresie obserwacji nie obserwowano nawrotów. U 4 pacjentów, którzy zaprzestali leczenia  $\beta$ -blokerem nie zanotowano nawrotów VT. U piątego pacjenta, u którego również planowano odstawienie leku, utracono wyniki podczas follow-up. W niniejszym badaniu także nie oceniano bezpieczeństwa zastosowanych terapii.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Bertels 2021	Berteks R.A., et al. The Efficacy of Anti-Arrhythmic Drugs in Children With Idiopathic Frequent Symptomatic or Asymptomatic Premature Ventricular Complexes With or Without Asymptomatic Ventricular Tachycardia: a Retrospective Multi-Center Study, <i>Pediatric Cardiology</i> (2021) 42:883–890, <a href="https://doi.org/10.1007/s00246-021-02556-7">https://doi.org/10.1007/s00246-021-02556-7</a> .
--------------	--

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

ESC 2020	Wytyczne ESC 2020 dotyczące diagnostyki leczenia migotania przedsionków opracowane we współpracy z European Association of Cardio -Thoracic Surgery (EACTS). <i>Kardiologia Polska</i> 2/2021.
----------	--

### Pozostałe publikacje

OT.4321.10.2018	Metoprololum we wskazaniach: ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia; niewydolność serca 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: AOTMiT-OT-434-43/2015. Data ukończenia: 13.12.2018 r.
AOTMiT-OT-434-43/2015	Metoprololum w wybranych wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Data ukończenia: 19.01.2016 r.
Opinia RP 356/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 356/2018 z dnia 20 grudnia 2018 r. w sprawie substancji czynnej metoprololum we wskazaniach pozarejestrowanych <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U_48_504_181220_opinia_356_metoprololum_off-label_cykl.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U_48_504_181220_opinia_356_metoprololum_off-label_cykl.pdf</a> (data dostępu: 04.10.2021 r.)
Obwieszczenie MZ – 21.10.2021	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.

## 5. Załączniki

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

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające metoprolol refundowane we wskazaniu ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 r.ż. [Obwieszczenie MZ – 21.10.2021]

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Metocard (metoprololi tartras) tabl., 50	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990034420	3,95	5,38	3,96	ryczałt	4,62
Metocard (metoprololum) tabl., 100	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990034529	6,38	9,05	7,93	ryczałt	4,32

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 23.09.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#33	Search: ((ventricular OR ventricle) AND (premature OR ectopic) AND (complex OR beat OR beats OR contractions OR contraction) OR (ventricular AND extrasystole OR extrasystoles) OR (ventricular premature complexes[MeSH Terms])) AND (metoprolol[MeSH Terms] OR metoprolol) AND (child OR children OR adolescent OR infant OR child[MeSH Terms] OR adolescent[MeSH Terms] OR infant[MeSH Terms]) Filters: from 2018/11/20 - 3000/12/12	3
#32	Search: ((ventricular OR ventricle) AND (premature OR ectopic) AND (complex OR beat OR beats OR contractions OR contraction) OR (ventricular AND extrasystole OR extrasystoles) OR (ventricular premature complexes[MeSH Terms])) AND (metoprolol[MeSH Terms] OR metoprolol) AND (child OR children OR adolescent OR infant OR child[MeSH Terms] OR adolescent[MeSH Terms] OR infant[MeSH Terms])	14
#31	Search: ((ventricular OR ventricle) AND (premature OR ectopic) AND (complex OR beat OR beats OR contractions OR contraction) OR (ventricular AND extrasystole OR extrasystoles) OR (ventricular premature complexes[MeSH Terms])) AND (metoprolol[MeSH Terms] OR metoprolol)	88
#30	Search: child OR children OR adolescent OR infant OR child[MeSH Terms] OR adolescent[MeSH Terms] OR infant[MeSH Terms]	4 451 386
#29	Search: infant[MeSH Terms]	1 187 222
#28	Search: adolescent[MeSH Terms]	2 123 340
#27	Search: child[MeSH Terms]	2 007 275
#26	Search: infant	1 305 265
#25	Search: adolescent	2 236 149
#24	Search: children	2 868 734
#23	Search: child	2 868 734
#22	Search: ((ventricular OR ventricle) AND (premature OR ectopic) AND (complex OR beat OR beats OR contractions OR contraction) OR ((ventricular AND (extrasystole OR extrasystoles))) OR (ventricular premature complexes[MeSH Terms]))	14 079
#21	Search: (ventricular OR ventricle) AND (premature OR ectopic) AND (complex OR beat OR beats OR contractions OR contraction) OR ((ventricular AND (extrasystole OR extrasystoles)))	14 079

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#20	Search: ventricular AND (extrasystole OR extrasystoles)	7 826
#19	Search: extrasystole OR extrasystoles	10 830
#18	Search: extrasystoles	10 830
#17	Search: extrasystole	10 830
#16	Search: complex OR beat OR beats OR contractions OR contraction	2 229 232
#15	Search: contractions	323 172
#14	Search: contraction	323 172
#13	Search: complex	1 874 205
#12	Search: beats	43 109
#11	Search: beat	21 712
#10	Search: premature OR ectopic	311 531
#9	Search: ectopic	96 612
#8	Search: premature	225 149
#7	Search: ventricular OR ventricle	485 113
#6	Search: ventricle	197 920
#5	Search: ventricular	418 380
#4	Search: ventricular premature complexes[MeSH Terms]	2 554
#3	Search: metoprolol[MeSH Terms] OR metoprolol	8 551
#2	Search: metoprolol	8 547
#1	Search: metoprolol[MeSH Terms]	5 569

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 23.09.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp metoprolol/	29 399
2	metoprolol.ab,kw,ti.	9 325
3	1 OR 2	31 140
4	exp heart ventricle extrasystole/	12 049
5	ventricular.ab,kw,ti.	458 843
6	ventricle.ab,kw,ti.	119 249
7	5 OR 6	521 536
8	premature.ab,kw,ti.	148 301
9	ectopic.ab,kw,ti.	85 444
10	8 OR 9	232 211

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
11	beat.ab,kw,ti.	24 244
12	beats.ab,kw,ti.	33 094
13	complex.ab,kw,ti.	1 460 840
14	contraction.ab,kw,ti.	126 987
15	contractions.ab,kw,ti.	55 633
16	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	1 664 019
17	extrasystole.ab,kw,ti.	734
18	extrasystoles.ab,kw,ti.	1966
19	17 OR 18	2 564
20	5 AND 19	1 960
21	7 AND 10 AND 16	9 249
22	20 OR 21	11 006
23	4 OR 22	17 123
24	child.ab,kw,ti.	439 530
25	children.ab,kw,ti.	1 262 438
26	adolescent.ab,kw,ti.	170 384
27	infant.ab,kw,ti.	185 829
28	exp infant/	878 739
29	exp adolescent/	1 465 910
31	exp child/	2 399 038
31	24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30	3 468 890
32	3 AND 23 AND 31	72
33	limit 33 to yr="2018 -Current"	27

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie the Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 23.09.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	metoprolol	3 233
#2	MeSH descriptor: [Metoprolol] explode all trees	1 633
#3	#1 OR #2	3 233
#4	MeSH descriptor: [Ventricular Premature Complexes] explode all trees	110
#5	ventricular	28 706
#6	ventricle	12 964

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	#5 OR #6	32 584
#8	premature	19 338
#9	ectopic	1 967
#10	#8 OR #9	21 089
#11	beat	2 396
#12	beats	5 136
#13	complex	33 841
#14	contraction	13 165
#15	contractions	4 721
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	55 381
#17	extrasystole	517
#18	extrasystoles	257
#19	#17 OR #18	692
#20	#7 AND #10 AND #16	1 040
#21	#5 AND #19	445
#22	#4 OR #20 OR #21	1 320
#23	infant	53 610
#24	adolescent	136 819
#25	child	176 019
#26	children	176 017
#27	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	33 346
#28	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	58 448
#29	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	106 993
#30	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	276 469
#31	#3 AND #22 AND #31	9
#33	#32 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to Sep 2021	1