



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

**Propranolol**  
**we wskazaniach:**

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

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

Opracowanie nr: OT.4221.32.2021  
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.3.2018)

Data ukończenia: 21.07.2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** *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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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 – *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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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 2019 r., poz. 1429) 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>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	8
3.1.1. Niewydolność serca u dzieci do 18. roku życia .....	8
3.1.2. Napady anoksemiczne u dzieci do 18. roku życia - profilaktyka .....	8
3.1.3. Naczyniaki.....	9
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	9
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	10
3.3.1. Niewydolność serca u dzieci do 18. roku życia .....	10
3.3.2. Naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18. roku życia.....	10
3.4. Podsumowanie.....	13
<b>4. Źródła.....</b>	<b>15</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>16</b>
5.1. Wykaz leków zawierających propranolol finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	16
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	16

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4231.3.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano Opinię Rady Przejrzystości nr 244/2018 (z dnia 10 września 2018 roku) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej propranololum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka, niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia, naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia, naczyniaki płaskie i naczyniaki jamiste.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną propranololum były oceniane w ww. wskazaniach trzykrotnie, tj. w latach 2013, 2015 i 2018.

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

W 2018 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną propranololum we wskazaniach pozarejestacyjnych: napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka, naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia i naczyniaki jamiste. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją leków we wskazaniach: niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia i naczyniaki płaskie.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

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

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 13.07.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku (OT.4321.3.2018).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov/));
- Turning Research into Practice – TRIP ([https://www.tripdatabase.com](https://www.tripdatabase.com/));
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>);
- DynaMed Plus ([http://www.dynamed.com](http://www.dynamed.com/));
- European League Against Rheumatism (<https://www.eular.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania (Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polskie Towarzystwo Pediatryczne).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: niewydolność serca (heart failure), napady anoksemiczne (anoxic/hypoxic/cyanotic spells), naczyniaki wczesnoniemowlęce (infantile hemangiomas), naczyniaki płaskie (naevus flammeus, port wine naevus, port-wine stain) oraz naczyniaki jamiste (haemangioma cavernosum/cavernous).

We wskazaniu napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia (profilaktyka) odnaleziono jedynie ulotkę angielskiego kardiologicznego szpitala dla dzieci w Leicester (LCH 2020), w której zawarto wytyczne postępowania w przypadku napadów anoksemicznych u pacjentów pediatrycznych. Autorzy tej publikacji zalecają podawanie propranololu doustnie w dawce 0,5 mg/kg mc. (lub dożylnie 0,1 mg/kg mc.) w konkretnych przypadkach, tj. gdy napady nie mijają po podaniu kolejno: terapii tlenowej, morfiny i chlorku sodu lub gdy pacjent nie przyjmuje regularnie leków z grupy beta-blokerów.

Odnaleziono również europejskie wytyczne ESC/ESH 2018 dotyczące ogólnego postępowania w przypadku nadciśnienia tętniczego, w których odniesiono się do pacjentów z niewydolnością serca. Autorzy wytycznych w przypadku niewydolności serca zalecają stosowanie leków z grupy beta-blokerów w skojarzeniu z lekami z następujących grup: antagonistów receptora angiotensyny, inhibitorów konwertazy angiotensyny czy blokerów kanałów wapniowych. Natomiast wśród możliwych do zastosowania beta-blokerów nie wymieniają propranololu, (rekomendowane są bisoprolol, carvedilol oraz nebiwolol). Należy również zaznaczyć, że wytyczne ESC/ESH 2018 dotyczą ogółu populacji, a nie tylko dzieci i młodzieży.

W ramach wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych nowszych wytycznych dla wskazań: naczyniaki jamiste oraz naczyniaki płaskie. Odnaleziono za to amerykańskie wytyczne AAP 2019 oraz japońskie Mimura 2017 dotyczące leczenia naczyniaków wczesnoniemowlęcych, które wskazują, że propranolol jest obecnie lekiem pierwszego wyboru w tym wskazaniu. Autorzy wytycznych AAP 2019 zwracają ponadto uwagę, iż pomimo ostatnich uspokajających wyników badań dotyczących niekorzystnego wpływu propranololu na rozwój mózgu, dalsze badania z udziałem dzieci powinny być prowadzone.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd postępowania w ocenianych wskazaniach wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia</b>	
<b>ESC/ESH 2018 (Europa)</b>	<p>Wytyczne dotyczą ogólnego postępowania w przypadku nadciśnienia tętniczego i nie odnoszą się jedynie do dzieci i młodzieży, a do ogółu pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku niewydolności serca zaleca się stosowanie <b>beta-blokerów</b> w skojarzeniu z innym lekiem z jednej z głównych grup (inhibitory ACE, ARB, CCB) [I, A].</li> <li>• U pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) zaleca się, aby leczenie obniżające ciśnienie krwi zawierało inhibitor ACE lub ARB, a także <b>beta-bloker</b> i diuretyk i/lub MRA, jeśli jest to konieczne [I, A].</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Jako leki, zaliczane do beta-blokerów, stosowane w przypadku niewydolności serca wytyczne wymieniają: bisoprolol, carvedilol oraz nebiwolol.</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>I - Dowody i/lub ogólne porozumienie, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, przydatna, skuteczna</i></p> <p><i>II - Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury</i></p> <p><i>IIa - Waga dowodów/opinii przemawia za użytecznością/skutecznością</i></p> <p><i>IIb - Przydatność/skuteczność jest mniej udowodniona na podstawie dowodów/opinii</i></p> <p><i>III - Dowód lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub postępowanie nie jest użyteczne/skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</i></p> <p><i>B - Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych nierandomizowanych badań.</i></p> <p><i>C - Dane pochodzące z konsensusu opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</i></p> <p><i>Konflikt interesów - brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: ESC/ESH</i></p>
<b>Naczyniaki wczesnoniemowlęce</b>	
<b>AAP 2019 (USA)</b>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia naczynek wczesnoniemowlęcych (IH).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klinicyści powinni stosować doustny <b>propranolol</b> jako lek pierwszego rzutu w przypadku IH wymagających leczenia systemowego (poziom A, silna rekomendacja)</li> </ul> <p><b>Propranolol</b> doustny (w dawce 2-3 mg/kg mc.) jest obecnie lekiem z wyboru w przypadku IH wymagających leczenia systemowego. Dokładne mechanizmy działania propranololu na IH są niejasne, ale przypuszcza się, że można je przypisać zwężeniu naczyń krwionośnych, hamowaniu angiogenezy, indukcji apoptozy, hamowaniu wytwarzania tlenu azotu i regulacji układu renina-angiotensyna. Terapia ta zastąpiła dotychczasowy złoty standard czyli terapię kortykosteroidami.</p> <p>Pojawiły się teoretyczne obawy dotyczące niekorzystnego wpływu propranololu na rozwój mózgu ponieważ, propranolol ma zdolność przekraczania bariery krew-mózg. Badania nad osobami dorosłymi wykazały upośledzenie pamięci krótko- i długoterminowej, funkcji psychomotorycznych i nastroju. W dużym prospektywnym randomizowanym badaniu z propranololem (Léauté-Labrèze i wsp.) nie odnotowano znaczących różnic neurorozwojowych między grupami leczonymi propranololem a grupą placebo w tygodniowym okresie obserwacji.</p> <p>Cztery inne badania dotyczące rozwoju niemowląt leczonych propranololem z powodu IH przyniosły sprzeczne wyniki. W 2 seriach przypadków (łącznie 272 pacjentów) opóźnienie motoryki dużej odnotowano u 4,8% do 6,9% pacjentów. Natomiast seria przypadków 141 pacjentów wykazała opóźnienie psychomotoryczne tylko u 1 dziecka, a kontrolowane badanie 82 dzieci nie wykazało wzrostu odsetka problemów rozwojowych. Pomimo iż te ostatnie badania są uspokajające, dalsze prospektywne badania dzieci leczonych doustnym propranololem z powodu IH mogą być uzasadnione.</p> <p>Jako opcjonalne terapie wymieniane są: tymolol do stosowania miejscowego, triamcynolon domięsowy, doustne sterydy (prednizon, prednizolon) oraz terapia laserowa.</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>A - dobrze zaprojektowane badania uznawane za złoty standard, metaanalizy odpowiedniej populacji</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>Silna - przewidywane korzyści wyraźnie przewyższają szkody (lub odwrotnie) a jakość dowodów jest doskonała</i></p> <p><i>Konflikt interesów - brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: AAP</i></p>
<b>Mimura 2017 (Japonia)</b>	<p>Wytyczne dotyczą optymalnego leczenia naczynek i malformacji naczyniowych, m. in. naczynek wczesnoniemowlęcych.</p> <p>Podstawowe leczenie malformacji naczyniowych i naczynek opiera się na szeregu interwencji nefarmakologicznych, takich jak: terapia laserowa, embolizacja, skleroterapia czy zabiegi chirurgiczne.</p> <p>Leczenie farmakologiczne występuje w następujących przypadkach:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Bolesne malformacje żyłne – (Painful venous malformation) – doustna aspiryna oraz niskocząsteczkowe heparyny [2, D];</li> <li>Naczyniaki niemowlęce (Infantile hemangiomas) – terapia I linii: doustny <b>propranolol</b> [1, A] podawany pod ścisłym monitorowaniem;</li> <li>Wrzody w przypadku naczynek niemowlęcych (ulcer formation in infantile hemangioma): <ul style="list-style-type: none"> <li><b>propranolol</b> [2, C]</li> <li>miejscowe antybiotyki (mupirocin, sodium fusidate, sisomicin or metronidazole) [2, D]</li> <li>sterydy (np. prednizolon) [2, D]</li> </ul> </li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>U pacjentów z anomaliami limfatycznymi lub chorobą Gorhama-Stouta mogą wystąpić oporny wysięk opłucnowy i osierdziowy oraz zaburzenia oddychania. Stosowane leczenie to zabieg chirurgiczny, radioterapia, skleroterapia, terapia żywieniowa lub farmakoterapia, jednak obecnie nie ma skutecznej terapii, której zastosowanie poparte byłoby wysokiej jakości dowodami [2D]. W wytycznych wskazano na doniesienia dotyczące stosowania następujących leków: interferon (IFN)-alfa, <b>propranolol</b>, leki przeciwnowotworowe (np. winkrystyna), bisfosfoniary, oktreotyd, steroidy, <b>sirolimus</b> i niskocząsteczkowe heparyny. Zwrócono uwagę, że mimo opisu przypadków odpowiedzi na leczenie farmakologiczne, ocena skuteczności poszczególnych terapii jest utrudniona ze względu na częste stosowanie terapii skojarzonej.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>1 - silna rekomendacja 2 – słaba rekomendacja</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>A (silne): silne przekonanie o sile dowodów B (umiarkowane): umiarkowane przekonanie o sile dowodów C (słabe): ograniczone przekonanie o sile dowodów D (bardzo słabe): bardzo słabe przekonanie o sile dowodów</p> <p><i>Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów.</i></p>

Skróty: ARB - antagoniści receptora angiotensyny, ACE - inhibitory konwertazy angiotensyny, CCB - blokery kanałów wapniowych, HFREF - niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, MRA - blokery receptora aldosteronowego, IFN - interferon

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających propranolol (PROP) w analizowanych wskazaniach. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 12-13 lipca 2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE i Cochrane. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 7 sierpnia 2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4321.3.2018. Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

UWAGA: do przeglądu systematycznego nie włączano dowodów naukowych o niższej jakości niż uwzględniane w opracowaniu nr OT.4321.3.2018.

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

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

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

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

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Populacja pacjentów poniżej 18 roku życia z napadami anoksemicznymi	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	Propranolol podawany profilaktycznie	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono	Nie określono
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia



<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez), randomizowane badania kliniczne, jednoramienne badania obserwacyjne, opisy przypadków	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania.
<b>Inne</b>	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

### 3.1.3. Naczyniaki

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy**

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

## 3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych w stosunku do raportu z 2018 roku (OT.4321.3.2018) w zakresie wskazań: napady anoksemiczne u dzieci do 18. roku życia - profilaktyka, naczyniaki jamiste oraz naczyniaki płaskie.

Do niniejszego przeglądu włączono następujące badania:

- niewydolność serca u dzieci do 18. roku życia:
  - Alabed 2020 - przegląd systematyczny, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo beta-adrenolityków (w tym propranololu) u dzieci z zastoinową niewydolnością serca;
- naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18. roku życia - 5 przeglądów systematycznych:
  - You 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczności terapii propranololem w porównaniu z terapią sterydami w leczeniu naczyniaków wczesnoniemowlęcych;
  - Wang 2021 - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczności i bezpieczeństwo  $\beta$ -blokerów stosowanych miejscowo w postaci maści, w porównaniu z innymi terapiami, w tym z propranololem podawanym doustnie w leczeniu naczyniaków wczesnoniemowlęcych typu powierzchownego (SIH, ang. superficial infantile hemangiomas) oraz mieszanego (MIH, mixed infantile hemangiomas);
  - Fei 2020 - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii, w tym propranololu w leczeniu naczyniaka wczesnoniemowlęcego;

- Zhuang 2020 - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczności terapii propranololem w porównaniu z terapią atenololem w leczeniu naczynek wczesnoniemowlęcych;
- Yang 2019 - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający skuteczność i bezpieczeństwo propranololu w leczeniu naczynek wczesnoniemowlęcych.

Ponadto, odnaleziono 6 badań retrospektywnych (Panday 2021, Frost 2020, Yu 2019, Babiak-Choroszczak 2019, Droitcourt 2018, Fogel 2018), w których przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania doustnego propranololu u dzieci z naczyniakami wczesnoniemowlęcymi. Ze względu na fakt, iż są to dowody niższego poziomu niż przedstawione w raporcie z 2018 roku nie opisywano szczegółowo wyników tych badań.

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

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

Tabela 5. Wyniki przeglądu systematycznego dot. propranololu w leczeniu niewydolności serca u dzieci do 18. r. ż.

Publikacja	Opis metodyki	Wyniki
<p><b>Alabed 2020</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            National Institute for Health Research, Department of Health, UK</p>	<p>Przegląd systematyczny Cochrane.  <b>Cel opracowania:</b>            Ocena wpływu beta-adrenolityków (beta-blokerów) u dzieci z zastoinową niewydolnością serca.  <b>Przeszukane bazy:</b>            Cochrane Central Register of Controlled Trials w bibliotece Cochrane, MEDLINE, EMBASE i LILACS do listopada 2015 r. Nie stosowano żadnych ograniczeń językowych.  <b>Kryteria selekcji badań:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT</li> <li>• Populacja: dzieci do 18 r. ż. z zastoinową niewydolnością serca.</li> <li>• Interwencja: beta-adrenolityki (w tym doustny propranolol) w monoterapii lub w skojarzeniu</li> <li>• Komparator: nie zdefiniowano</li> <li>• Oceniane punkty zgonu, skierowania na transplantację serca, poprawa niewydolności serca w skali NYHA, Ross Score lub standaryzowana ocena przez uczestników, rodziców lub lekarzy, występowania zdarzeń niepożądanych</li> </ul> <p><b>Włączone badania:</b>            Przegląd objął łącznie siedem badań (420 pacjentów), w tym 2 badania dotyczące propranololu: Buchhorn 2001 (20 pacjentów) oraz Ahuja 2013 (80 pacjentów).</p>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zgony</b> - w badaniu Ahuja 2013 porównano skuteczność propranololu i terapii konwencjonalnej w zakresie zgonów i skierowań na operację serca. W przypadku obu punktów końcowych wyniki nie wykazały istotnej statystycznie różnicy. W badaniu Buchhorn 2001 nie raportowano wyników w zakresie tych punktów końcowych.</li> <li>• <b>Poprawa w zakresie niewydolności serca</b> - w badaniu Ahuja 2013 pogorszenie niewydolności serca występowało częściej w ramieniu leczenia konwencjonalnego w porównaniu z ramieniem leczonym propranololem (odpowiednio 27,5% vs. 5%; <math>p = 0,015</math>). W badaniu Buchhorn 2001, niemowlęta leczone propranololem wykazały znaczną poprawę objawów klinicznych według skali Rossa. Wyjściowy stan pacjentów z grupy propranololu został sklasyfikowany jako umiarkowany (średnia 8,3; SD <math>\pm 1,9</math> punktu) i poprawił się do łagodnego (średnia 3,3; SD <math>\pm 2,3</math> punktu) pod koniec okresu stosowania propranololu. W grupie kontrolnej na początku badania punkty Ross Score wynosiły średnio 7,2; (SD <math>\pm 2,4</math> pkt) i wzrosły do średniej 8,3; (SD <math>\pm 1,9</math> punktu) na koniec okresu badanego. Oba wyniki zostały sklasyfikowane jako umiarkowana zastoinowa niewydolność serca (zakres dla łagodnej = trzy do sześciu punktów; umiarkowanej = siedem do dziewięciu punktów).</li> <li>• <b>Zdarzenia niepożądane</b> - spośród dziesięciu niemowląt leczonych propranololem w badaniu Buchhorn 2001, u dwóch rozwinęła się bradykardia przy wyższych dawkach i dlatego otrzymały dawkę niższą niż docelowa 2 mg/kg/dzień. Nie zaobserwowano negatywnego wpływu na czynność komór lub hemodynamikę. W badaniu Ahuja 2013 nie raportowano wyników w zakresie tego punktu końcowego.</li> </ul> <p>W zakresie drugorzędowych punktów końcowych w badaniu Buchhorn 2001 pomiędzy grupą leczoną PROP a terapią konwencjonalną raportowano istotne statystycznie zmniejszenie średniego tętna oraz brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie frakcyjnej zmiany powierzchni (FACE).</p>

Skróty: FACE - frakcyjna zmiana powierzchni, PROP - propranolol, SD - odchylenie standardowe, RCT - randomizowane badanie kliniczne

### 3.3.2. Naczyniaki wczesniomowlące u dzieci do 18. roku życia

Tabela 6. Wyniki włączonych do analizy przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii propranololem w leczeniu naczyniaków wczesniomowlących u dzieci do 18. r. ż.

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p><b>You 2021</b> <u>Źródło finansowania:</u> nie otrzymano finansowania zewnętrznego</p>	<p>Przegląd systematyczny literatury z metaanalizą z użyciem modelu z efektem stałym (przeprowadzona za pomocą oprogramowania Review Manager 5.3).</p> <p><b>Cel opracowania:</b> ocena skuteczności terapii propranololem w porównaniu z terapią steroidami w leczeniu naczyniaków wczesniomowlących.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, Cochrane Library, Embase i strona internetowa Science databases do 31.03 2020 r.</p> <p><b>Kryteria selekcji (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT, kliniczno-kontrolne i retrospektywne</li> <li>• Populacja: dzieci &lt;6 lat z rozpoznaniem naczyniakiem wczesniomowlącym, bez innych chorób podstawowych, niestosujące innego leczenia</li> <li>• Interwencja: propranolol</li> <li>• Komparator: sterydy</li> <li>• Oceniane punkty końcowe: uzyskanie poprawy (zanik zmian naczyniowych), częstość nawrotu choroby, częstość występowania zdarzeń niepożądanych, konieczność zastosowania resekcji chirurgicznej po leczeniu farmakologicznym</li> </ul> <p><b>Włączone badania:</b> 9 badań (w tym 4 badania RCT i 5 retrospektywnych)<sup>1</sup>.</p>	<p><b>Główne wnioski:</b></p> <p>Wyniki metaanalizy wykazały, że skuteczność propranololu w leczeniu naczyniaków niemowlęcych jest większa niż steroidów, a dodatkowo stosowanie propranololu skutkowało mniejszą liczbą powikłań niż w przypadku steroidów.</p> <p><b>W metaanalizie wykazano:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IS większą szansę uzyskania poprawy choroby (zanik zmian naczyniowych) w grupie pacjentów stosujących propranolol w porównaniu do grupy stosującej sterydy, OR=3,96 (95% CI: 2,47; 6,37) p&lt;0,0001, test heterogeniczności p=0,09, I<sup>2</sup>=41% (9 badań, w grupie propranololu N=230 pacjentów, w grupie sterydów N=209);</li> <li>• brak IS różnic między grupami w częstości nawrotu choroby, OR=1,83 (95% CI: 0,59; 5,70) p=0,3, test heterogeniczności p=1,00, I<sup>2</sup>=0% (4 badania, w grupie propranololu N=138 pacjentów, w grupie sterydów N=85);</li> <li>• IS niższy odsetek wykonanych u pacjentów resekcji chirurgicznych po leczeniu propranololem niż sterydami, OR=0,19 (95% CI: 0,08; 0,46) p=0,0002, test heterogeniczności p=0,05, I<sup>2</sup>=74% (2 badania, w grupie propranololu N=82 pacjentów, w grupie sterydów N=56);</li> <li>• IS niższą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie propranololu vs grupa stosująca sterydy, OR=0,21 (95% CI: 0,12; 0,36) p&lt;0,0001, test heterogeniczności p=0,15, I<sup>2</sup>=35% (8 badań, w grupie propranololu N=204 pacjentów, w grupie sterydów N=184).</li> </ul>
<p><b>Wang 2021</b> <u>Źródło finansowania:</u> nie otrzymano finansowania zewnętrznego</p>	<p>Przegląd systematyczny literatury z metaanalizą z użyciem modelu z efektem stałym (przeprowadzona za pomocą oprogramowania Review Manager 5.3).</p> <p><b>Cel opracowania:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa β-blokerów stosowanych miejscowo w postaci maści, w porównaniu z innymi terapiami w tym z propranololem podawanym doustnie w leczeniu naczyniaków wczesniomowlących typu powierzchniowego (SIH, ang. superficial infantile hemangiomas) oraz mieszanego (MIH, mixed infantile hemangiomas).</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> SinoMed, PubMed, Web of Science, Springer Link, MEDLINE, Science Direct, Wiley Online Library, EMBASE i Cochrane Library (od 2010 do 2018 r.).</p> <p><b>Kryteria selekcji (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT</li> <li>• Populacja: niemowlęta z naczyniakami (wykluczano pacjentów z naczyniakami rzadkimi tj. m.in. wrodzone naczyniaki krwionośne, naczyniakami związanymi z zespołem Kasabacha-Merritta oraz naczyniakami wewnętrznymi)</li> <li>• Interwencja: β-bloker (timolol, propranolol w postaci maści) stosowany miejscowo w monoterapii lub w połączeniu z inną interwencją</li> </ul>	<p><b>Główne wnioski:</b></p> <p>Autorzy przeglądu wskazują, że β-blokerki stosowane domięscowo mogą zastąpić doustny propranolol jako terapię pierwszego rzutu w przypadku SIH i że mają dodatkową wartość w leczeniu MIH.</p> <p><b>Wyniki porównania β-blokerki (timolol lub propranolol) stosowane miejscowo w postaci maści vs doustny propranolol (populacja SIH):</b></p> <p>Metaanaliza 3 badań RCT (N=390 vs N=390) wykazała brak IS różnic między grupami w prawdopodobieństwie uzyskania poprawy zmian naczyniowych, ryzyko względne=0,96 (95% CI: 0,91; 1,02) p=0,20, test heterogeniczności p=0,57, I<sup>2</sup>=0%.</p> <p>Analiza podgrup nie wykazała również IS wpływu zmiany dawkowania (dawka 1,0 mg/kg lub 2,0 mg/kg), oraz częstości podawania (raz lub dwa razy dziennie) doustnego propranololu na większą skuteczność, odpowiednio: wartość p=0,68, 0,22 i p=0,27 i 0,34.</p> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <p>Wykazano IS niższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej propranolol w porównaniu do grupy stosującej miejscowo β-blokerki, ryzyko względne=0,05 (95% CI: 0,01; 0,39) p=0,004.</p>

<sup>1</sup> Do przeglądu systematycznego You 2021 włączono następujące badania: RCT (Malik 2013, Bauman 2014, Kim 2017, Ali 2018), retrospektywne (Price 2011, Bertrand 2011, Rossler 2012, Hoornweg 2014, Polites 2018)

Źródło	Metodyka	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Komparator: inne interwencje (takie jak doustny propranolol, placebo, kortykosteroidy, laser lub promieniowanie)</li> <li>Oceniane punkty końcowe: dotyczące skuteczności terapii: uzyskanie poprawy (zmniejszenie zmian naczyniowych) oraz dotyczące bezpieczeństwa: częstość występowania zdarzeń niepożądanych</li> </ul> <p><b>Włączone badania:</b> 11 badań RCT (w tym 3 porównujące <math>\beta</math>-blokerki stosowane miejscowo z doustnym propranololem - Gong 2015, Wu 2018, Zaher 2013).</p>	
<p><b>Zhuang 2020</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  nie otrzymano finansowania zewnętrznego</p>	<p>Przegląd systematyczny literatury z metaanalizą z użyciem modelu z efektem losowym.</p> <p><b>Cel opracowania:</b> ocena skuteczności terapii propranololem w porównaniu do terapii atenololem w leczeniu naczynek wczesnoniemowlęcych.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, Science Direct, Google Scholar, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (do 2019 r.).</p> <p><b>Kryteria selekcji badań (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania RCT, prospektywne, retrospektywne badania kohortowe</li> <li>Populacja: dzieci z naczynek wczesnoniemowlęcym</li> <li>Interwencja: propranolol Komparator: atenolol</li> <li>Oceniane punkty końcowe: zmiana wyniku w skali HAS (ang. haemangioma activity score, skala służąca do oceny aktywności naczyńniaka), odpowiedź na leczenie (zmniejszenie rozmiaru zmian naczyniowych), częstość nawrotów choroby, częstość występowania zdarzeń niepożądanych</li> </ul> <p><b>Włączone badania:</b> 8 badań (w tym 2 badania RCT, 3 prospektywne oraz 3 retrospektywne badania kohortowe)<sup>2</sup></p>	<p><b>Metaanaliza wykazała brak IS różnic między grupami propranolol vs arenolol w:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmianie wyniku w skali HAS: MD=0,16 (95% CI: -0,42; 0,73) p=0,59, test heterogeniczności p=0,29, I<sup>2</sup>=11% (badanie RCT Ashraf 2019 oraz retrospektywne badanie Bayart 2017, grupa stosująca propranolol N=73 vs grupa arenololu N=47);</li> <li>odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie rozmiaru zmian naczyniowych): OR=1,36 (95% CI: 0,85; 2,18) p=0,20, test heterogeniczności p=0,43, I<sup>2</sup>=0% (badanie RCT Araya 2014, 3 badania prospektywne oraz 2 retrospektywne kohortowe, propranolol N=285 vs arenolol N=203);</li> <li>częstości nawrotów choroby po skutecznie zakończonym leczeniu: OR=1,67 (95% CI: 0,44; 6,41) p=0,45, test heterogeniczności p=0,30, I<sup>2</sup>=8% (badanie RCT Araya 2014, badanie prospektywne kohortowe Dakoutrou 2019), propranolol N=38 vs atenolol N=39;</li> <li>częstości zdarzeń niepożądanych: OR=2,17 (95% CI: 0,93; 5,06) p=0,007, test heterogeniczności p=0,09, I<sup>2</sup>=51% (2 badania RCT Araya 2014 i Ashraf 2019, 2 badania prospektywne i 2 retrospektywne kohortowe), propranolol N=233 vs atenolol N=195.</li> </ul>
<p><b>Fei 2020</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  nie otrzymano finansowania zewnętrznego</p>	<p>Przegląd systematyczny literatury z metaanalizą sieciową z użyciem modelu z efektem losowym (przeprowadzona za pomocą oprogramowania STATA15).</p> <p><b>Cel opracowania:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii, w tym propranololu w leczeniu naczynek wczesnoniemowlęcego.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, Embase, Cochrane Library i Web of Science (do 11.04.2020 r.).</p> <p><b>Kryteria selekcji (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania RCT, badania z co najmniej dwuramiennie</li> <li>Populacja: dzieci z naczynek wczesnoniemowlęcym</li> <li>Interwencja: różne terapie m.in. propranolol podawany doustnie;</li> <li>Komparator: nie zdefiniowano</li> <li>Oceniane punkty końcowe: skuteczność leczenia, częstość występowania zdarzeń niepożądanych</li> </ul>	<p><b>Wyniki metaanalizy sieciowej:</b></p> <p><u>Skuteczność</u>  Terapia propranololem podawanym doustnie w dawce 1-2 mg/kg/dobę przez 6 lub więcej miesięcy wiąże się z IS niższą szansą uzyskania poprawy w porównaniu do terapii złożonej propranolol + laser, OR=0,16 (95% CI: 0,03; 0,81);</p> <p>Analiza SUCRA wykazała że najbardziej skuteczną opcją terapeutyczną jest terapia złożona <math>\beta</math>-blokerem stosowanym miejscowo (propranolol, tymolol, atenolol lub karteolol) + laser, SUCRA=0,92.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u>  Najczęstsze działania niepożądane w przypadku stosowania propranololu obejmowały zaburzenia snu i uczucie chłodu.</p>

<sup>2</sup> Do przeglądu systematycznego Zhuang 2020 włączono następujące badania porównujące propranolol z atenololem: 2 RCT (Araya 2014, Ashraf 2019), 3 prospektywne (Dakoutrou 2019, Sun 2018, Wang 2016), 3 retrospektywne (De Graff 2013, Sharma 2013, Bayart 2017)

Źródło	Metodyka	Wyniki
	<b>Włączone badania:</b> sieć z 30 badań <sup>3</sup>	
<b>Yang 2019</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania	Przegląd systematyczny z metaanalizą. <b>Cel opracowania:</b> ocena skuteczności terapii propranololem w leczeniu naczynek wczesnoniemowlęcych. <b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang database (do 1 grudnia 2018 r.). <b>Kryteria selekcji badań :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT, nierandomizowane badania kliniczne, badania kohortowe, włączano jedynie badania w języku angielskim.</li> <li>• populacja: niemowląt z naczynek wczesnoniemowlęcymi,</li> <li>• Interwencja: propranolol podawany doustnie;</li> <li>• Komparator: inny lek podawany w monoterapii lub placebo</li> <li>• Oceniane punkty końcowe: minimum jeden główny punkt końcowy (wskaźnik odpowiedzi na leczenie).</li> </ul> <b>Włączone badania:</b> Przegląd objął łącznie 18 badań (2701 pacjentów) <sup>4</sup> , z grupą kontrolną.	<b>Główne wnioski:</b> Metaanaliza wykazała, że doustny propranolol przewyższa inne metody leczenia pod względem poprawy wskaźnika odpowiedzi na leczenie i może być stosowany jako terapia pierwszego rzutu u dzieci z naczynekami wczesnoniemowlęcymi. <b>Wyniki metaanalizy sieciowej:</b> Odnotowano istotną statystycznie różnicę w odsetku odpowiedzi na leczenie na korzyść doustnego PROP w porównaniu z grupą kontrolną (RR=1,40, 95% CI 1,13–1,75). Różnica w zdarzeniach niepożądanych pomiędzy badanymi grupami nie była istotna statystycznie (RR=0,78, 95% CI 0,45–1,34) i nawrotach (RR=1,45, 95% CI 0,66–3,16). Nawrót choroby wystąpił u łącznie 26 pacjentów z 6 badań. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w grupach leczonych PROP to: zaburzenia snu, biegunka, pobudzenie, wymioty, niedociśnienie, bradykardia, omdlenia i zaparcia.

Skróty: PROP - propranolol, RCT - randomizowane badanie kliniczne, SUCRA - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. surface under the cumulative ranking curve), HAS - skala służąca do oceny aktywności naczyń (Haemangioma Activity Score), SIH - naczynek wczesnoniemowlęce typu powierzchniowego (ang. superficial infantile hemangiomas) MIH - naczynek wczesnoniemowlęce typu mieszanego (mixed infantile hemangiomas).

### 3.4. Podsumowanie

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

Nie odnaleziono nowych dowodów.

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

Odnaleziono 1 przegląd systematyczny Cochrane (Alabed 2020), którego wyniki autorzy przeglądu ocenili jako niewystarczające by wspierać lub zniechęcać do stosowania którykolwiek z badanych beta-blokerów (w tym doustny propranolol) u dzieci z zastoinową niewydolnością serca. Wyniki badań dotyczących PROP nie wykazały istotnych statystycznie różnic w porównaniu z terapią konwencjonalną w zakresie zgonów i skierowań na operację serca. Natomiast na korzyść grupy leczonej propranololem w porównaniu z grupą kontrolną w badaniu Ahuja 2013 odnotowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych u których pogorszył się stan niewydolności serca (wg skali Ross) oraz znaczną poprawę objawów klinicznych (ocena niewydolności serca wg skali Ross) w badaniu Buchhorn 2001.

#### Naczyniaki jamiste i płaskie

Nie odnaleziono nowych dowodów.

#### Naczyniaki wczesnoniemowlęce

Do analizy włączono pięć przeglądów systematycznych z metaanalizami (You 2021, Wang 2021, Fei 2020, Zhuang 2020 oraz Yang 2019) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnego propranololu w leczeniu

<sup>3</sup> Do przeglądu systematycznego Fei 2020 włączono następujące badania dot. propranololu: Mehta 2019, Lou 2018, Kader 2017, Wahab 2017, Kim 2017, Marey 2017, Zaher 2016, Li 2016, Aly 2015, Zhong 2015, Gong 2015, Léaute-Labrière 2015, Zhong 2014, Ábarzúa-Araya 2014, Zaher 2013, Malik 2013, Tan 2012

<sup>4</sup> Do przeglądu systematycznego Yang 2019 włączono 10 badań RCT (Ábarzúa-Araya 2014, Gong 2015, Kim 2017, Léaute-Labrière 2015, Malik 2013, Mona 2016, Tan 2012, Abdel Wahab 2017, Zaher 2013, Zaher 2016), 3 badania non-RCT (de Graaf 2013, Ali 2018, Sondhi 2013) oraz 5 badań kohortowych (Price 2011, Thayal 2012, Wu 2018, Yuan 2014, Zhang 2016)

naczyniaków wczesniemowlęcych. Wyniki przeglądów potwierdzają wnioski przedstawione w raporcie z 2018 roku, że doustne beta-blokerы (a szczególnie propranolol) są obecnie standardem postępowania w leczeniu naczyniaków wczesniemowlęcych, a skuteczność doustnego propranololu jest większa niż skuteczność steroidów (You 2021, Yang 2019).

Autorzy przeglądu Fei 2020 są jednak zdania, że niedługo standardem leczenia może stać się terapia łączona miejscowych beta-blokerów (propranololu, tymololu, atenololu lub karteololu) z laseroterapią, która okazała się być skuteczniejsza niż terapia doustnym propranololem. Również autorzy przeglądu Wang 2021 wskazują, że beta-blokerы stosowane domięscowo mogą zastąpić doustny propranolol jako terapię pierwszego rzutu w przypadku naczyniaków wczesniemowlęcych typu powierzchniowego (SIH), oraz że mają dodatkową wartość w leczeniu naczyniaków wczesniemowlęcych typu mieszanego (MIH). Wykonana metaanaliza nie wykazała jednak istotnych statystycznie różnic między doustnym, a stosowanym miejscowo propranololem w maści w prawdopodobieństwie uzyskania zmian naczyniowych, a stosowanie doustnego propranololu wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż stosowanie miejscowych  $\beta$ -blokerów.

Dodatkowo wyniki przeglądu Zhuang 2020 wykazały brak istotnych statystycznie różnic między doustnym a stosowanym miejscowo propranololem w maści w prawdopodobieństwie uzyskania zmian naczyniowych, a stosowanie doustnego propranololu wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż stosowanie miejscowych  $\beta$ -blokerów nic pomiędzy atenololem i propranololem w zakresie odpowiedzi na leczenie, zmiany wyniku w skali HAS, częstości nawrotów choroby i częstości zdarzeń niepożądanych, co sugeruje, że skuteczność atenololu może być nie-gorsza od propranololu.

Należy zwrócić uwagę, że pojawiające się kolejne przeglądy systematyczne potwierdzające skuteczność doustnego propranololu w leczeniu naczyniaków wczesniemowlęcych, choć są nowymi publikacjami, to opierają się w zdecydowanej większości na tych samych badaniach, które uwzględniono w poprzednich przeglądach systematycznych (np. Novoa 2018 opisanym w raporcie z 2018 roku).

W ramach przeglądu systematycznego do niniejszego raportu odnaleziono również 6 badań retrospektywnych, w których przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania doustnego propranololu u dzieci z naczyniakami wczesniemowlęcymi, a których wyników nie przedstawiano szczegółowo ze względu na to, iż są to dowody niższego poziomu niż uwzględnione w raporcie z 2018 roku. Wyniki tych badań wskazują, iż doustny propranolol w dawce 2 mg/kg/dzień jest ogólnie bezpieczną opcją terapeutyczną u dzieci z naczyniakami wczesniemowlęcymi, a jedynie w badaniu Pandey 2021 zwrócono uwagę, że małe dzieci o niskiej masie ciała są bardziej narażone na niepożądane skutki tego leku.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Alabed 2020	Alabed S, Sabouni A, Al Dakhouli S, Bdaiwi Y. Beta-blockers for congestive heart failure in children. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020, Issue 7. Art. No.: CD007037. DOI: 10.1002/14651858.CD007037.pub4.
Fei 2020	Fei Q. et al., Treatments for infantile Hemangioma: A systematic review and network meta-analysis, <i>Clinical Medicine</i> , 2020, doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100506
You 2021	You Y. et al., Propranolol vs. steroids in the treatment of infantile hemangiomas: A meta-analysis, 2021, <i>Molecular and Clinical Oncology</i> , DOI: 10.3892/mco.2021.2318
Wang 2020	Wang X. et al., The Efficacy and Safety of Topical $\beta$ -Blockers in Treating Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis Including 11 Randomized Controlled Trials, <i>Dermatology</i> 2020, DOI: 10.1159/000510029
Zhuang 2020	Zhuang L. et al., Atenolol vs. propranolol for the treatment of infantile haemangiomas: A systematic review and meta-analysis, <i>Experimental and Therapeutic Medicine</i> , 2020, DOI: 10.3892/etm.2020.8842
Yang 2019	Yang et al. Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies. <i>World Journal of Pediatrics</i> <a href="https://doi.org/10.1007/s12519-019-00285-9">https://doi.org/10.1007/s12519-019-00285-9</a>

### Rekomendacje kliniczne

AAP 2019	Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. <i>Pediatrics</i> . 2019;143(1):e20183475
ESC/ESH 2018	2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). <i>European Heart Journal</i> (2018) 39, 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
Mimura 2017	Mimura H. et al., Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017; <i>J Dermatol.</i> 2020 Mar 22. doi: 10.1111/1346-8138.15189.
LCH 2020	Guideline for Cyanotic Spells (Tet spells) in paediatric patients within East Midlands Congenital Heart Centre and Leicester Childrens Hospital. September 2020

### Pozostałe publikacje

Raport AOTMiT OT.4321.3.2018	Raport AOTMiT nr OT.4321.3.2018. Propranolol we wskazaniach: innych niż określone w ChPL. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ChPL Hemangioli	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hemangioli (dostęp: 15.07.2021)

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających propranolol finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21.06.2021 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego								
Propranolol Accord, tabletki powlekane, 10 mg	50 tabl.	05909991033507	2,43	2,55	2,95	1,40	ryczałt	2,95
Propranolol WZF, tabl., 10 mg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	05909990112111	3,24	3,40	3,80	1,40	ryczałt	3,80
Propranolol WZF, tabl., 40 mg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	05909990112210	5,08	5,33	6,93	5,58	ryczałt	4,55

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 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2021 r.) – niewydolność serca i anoksja

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
32	(((((oxygen deficiency[Text Word]) OR (oxygen deficiency[Title/Abstract])) OR (anoxia[Text Word]) OR (anoxia[Title/Abstract]) OR (hypoxia[MeSH Terms])) AND (((propranolol[Title/Abstract]) OR (propranolol[MeSH Terms]) OR (propranolol[Text Word]))) AND (((infant[MeSH Terms]) OR ((infant[Title/Abstract]) OR (infant[Text Word]) OR (infant[MeSH Subheading]))) OR ((adolescent[MeSH Terms]) OR ((adolescent[MeSH Subheading]) OR (adolescent[Title/Abstract]) OR (adolescent[Text Word]))) OR ((child[Title/Abstract]) OR (child[Text Word]) OR (child[MeSH Terms]))) Filters: from 2018/7/31 - 2021/8	0
31	(((((oxygen deficiency[Text Word]) OR (oxygen deficiency[Title/Abstract])) OR (anoxia[Text Word]) OR (anoxia[Title/Abstract]) OR (hypoxia[MeSH Terms])) AND (((propranolol[Title/Abstract]) OR (propranolol[MeSH Terms]) OR (propranolol[Text Word]))) AND (((infant[MeSH Terms]) OR ((infant[Title/Abstract]) OR (infant[Text Word]) OR (infant[MeSH Subheading]))) OR ((adolescent[MeSH Terms]) OR ((adolescent[MeSH Subheading]) OR (adolescent[Title/Abstract]) OR (adolescent[Text Word]))) OR ((child[Title/Abstract]) OR (child[Text Word]) OR (child[MeSH Terms])))	22
30	((((oxygen deficiency[Text Word]) OR (oxygen deficiency[Title/Abstract])) OR (anoxia[Text Word]) OR (anoxia[Title/Abstract]) OR (hypoxia[MeSH Terms]))	88 367
29	((((propranolol[Title/Abstract]) OR (propranolol[MeSH Terms]) OR (propranolol[Text Word])) AND ((heart failure[MeSH Terms]) OR (heart failure[Title/Abstract]) OR (heart failure[Text Word])) AND (((infant[MeSH Terms]) OR ((infant[Title/Abstract]) OR (infant[Text Word]) OR (infant[MeSH Subheading]))) OR ((adolescent[MeSH Terms]) OR ((adolescent[MeSH Subheading]) OR (adolescent[Title/Abstract]) OR (adolescent[Text Word]))) OR ((child[Title/Abstract]) OR (child[Text Word]) OR (child[MeSH Terms])))	8
28	((((propranolol[Title/Abstract]) OR (propranolol[MeSH Terms]) OR (propranolol[Text Word])) AND ((heart failure[MeSH Terms]) OR (heart failure[Title/Abstract]) OR (heart failure[Text Word])) AND (((infant[MeSH Terms]) OR ((infant[Title/Abstract]) OR (infant[Text Word]) OR (infant[MeSH Subheading]))) OR ((adolescent[MeSH Terms]) OR ((adolescent[MeSH Subheading]) OR (adolescent[Title/Abstract]) OR (adolescent[Text Word]))) OR ((child[Title/Abstract]) OR (child[Text Word]) OR (child[MeSH Terms])))	128
27	((heart failure[MeSH Terms]) OR (heart failure[Title/Abstract]) OR (heart failure[Text Word]))	223,065
26	heart failure[Text Word]	222,019
25	heart failure[Title/Abstract]	187,935
24	heart failure[MeSH Terms]	129,411
23	((propranolol[Title/Abstract]) OR (propranolol[MeSH Terms]) OR (propranolol[Text Word]))	45,550



Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
22	propranolol[Text Word]	45,550
21	propranolol[MeSH Terms]	32,536
20	propranolol[Title/Abstract]	33,346
19	((infant[MeSH Terms]) OR ((infant[Title/Abstract]) OR (infant[Text Word])) OR (infant[MeSH Subheading])) OR ((adolescent[MeSH Terms]) OR ((adolescent[MeSH Subheading]) OR (adolescent[Title/Abstract])) OR (adolescent[Text Word])) OR ((child[Title/Abstract]) OR (child[Text Word])) OR (child[MeSH Terms]))	3,886,570
18	(infant[MeSH Terms]) OR ((infant[Title/Abstract]) OR (infant[Text Word])) OR (infant[MeSH Subheading])	1,238,147
17	infant[MeSH Terms]	1,177,515
16	(adolescent[MeSH Terms]) OR ((adolescent[MeSH Subheading]) OR (adolescent[Title/Abstract])) OR (adolescent[Text Word])	2,143,630
15	adolescent[MeSH Terms]	2,106,592
14	((child[Title/Abstract]) OR (child[Text Word])) OR (child[MeSH Terms])	2,178,032
13	child[MeSH Terms]	1,987,737
12	child[Text Word]	2,178,032
11	child[Title/Abstract]	436,525
10	((adolescent[MeSH Subheading]) OR (adolescent[Title/Abstract])) OR (adolescent[Text Word])	2,143,630
9	adolescent[Text Word]	2,143,630
8	adolescent[Title/Abstract]	137,064
7	adolescent[MeSH Subheading]	0
6	adolescent[MeSH Subheading] - Schema: all	0
5	((infant[Title/Abstract]) OR (infant[Text Word])) OR (infant[MeSH Subheading])	1,238,147
4	infant[MeSH Subheading]	0
3	infant[MeSH Subheading] - Schema: all	0
2	infant[Text Word]	1,238,147
1	infant[Title/Abstract]	233,284

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 13.07.2021 r.) - niewydolność serca i anoksja**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	propranolol.ab,ti,tw.	33330
2	exp propranolol/	76839
3	exp heart failure/	529601
4	heart failure.ab,ti,tw.	293633
5	anoxia.ab,ti,tw.	8652
6	exp anoxia/	12802
7	child.ab,ti,tw.	432348
8	children.ab,ti,tw.	1312724
9	infant.ab,ti,tw.	190819
10	adolescent.ab,ti,tw.	161998
11	exp child/	2598870
12	exp adolescent/	1546944
13	exp juvenile/	3431867
14	1 or 2	80684

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
15	3 or 4 or 5 or 6	592058
16	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	3795241
17	14 and 15 and 16	760
18	limit 17 to (yr="2018 - 2021" and last 3 years)	186

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 13.07.2021 r.) – niewydolność serca i anksja**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("propranolol"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5181
#2	MeSH descriptor: [Propranolol] explode all trees	2874
#3	("heart failure"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30965
#4	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	9779
#5	(anoxia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	227
#6	MeSH descriptor: [Hypoxia] explode all trees	2166
#7	(oxygen deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	623
#8	(child):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	153534
#9	(infant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	62399
#10	(adolescent):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	141575
#11	#1 or #2	5181
#12	#3 or #4 or #5 or #6 or #7	33880
#13	#8 or #9 or #10	276172
#14	#11 and #12 and #13 with Cochrane Library publication date Between Jul 2018 and Aug 2021	7

**Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2021 r.) – naczyniaki**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
37	(((propranolol[Title/Abstract]) OR (propranolol[Text Word]) OR (propranolol[MeSH Terms])) AND (((((hemangioma[Text Word]) OR (hemangioma[Title/Abstract]) OR (hemangioma cavernous[MeSH Terms]) OR (Port-Wine Stain[MeSH Terms]) OR (((((((((((Hemangiomas OR (hemangioma intramuscular)) OR (hemangiomas)) OR (intramuscular hemangioma)) OR (intramuscular hemangiomas)) OR (hemangioma histiocytoid)) OR (hemangiomas histiocytoid)) OR (histiocytoid hemangioma)) OR (histiocytoid hemangiomas)) OR (angioma)) OR (chrioangioma)) OR (choriangiomas)) OR (chorangioma)) OR (chorangiomas)) OR (Hemangiomas)))) AND (((((((child[MeSH Terms]) OR (child[Title/Abstract]) OR (child[Text Word]) OR (infant[Text Word]) OR (infant[MeSH Terms]) OR (infant[Title/Abstract]) OR (adolescent[Title/Abstract]) OR (adolescent[MeSH Terms]) OR (adolescent[Text Word])) Filters applied: from 2018/7/31 - 2021/8.	186
36	(((propranolol[Title/Abstract]) OR (propranolol[Text Word]) OR (propranolol[MeSH Terms])) AND (((((hemangioma[Text Word]) OR (hemangioma[Title/Abstract]) OR (hemangioma cavernous[MeSH Terms]) OR (Port-Wine Stain[MeSH Terms]) OR (((((((((((Hemangiomas OR (hemangioma intramuscular)) OR (hemangiomas)) OR (intramuscular hemangioma)) OR (intramuscular hemangiomas)) OR (hemangioma histiocytoid)) OR (hemangiomas histiocytoid)) OR (histiocytoid hemangioma)) OR (histiocytoid hemangiomas)) OR (angioma)) OR (chrioangioma)) OR (choriangiomas)) OR (chorangioma)) OR (chorangiomas)) OR (Hemangiomas)))) AND (((((((child[MeSH Terms]) OR (child[Title/Abstract]) OR (child[Text Word]) OR (infant[Text Word]) OR (infant[MeSH Terms]) OR (infant[Title/Abstract]) OR (adolescent[Title/Abstract]) OR (adolescent[MeSH Terms]) OR (adolescent[Text Word]))	937
35	((((((((child[MeSH Terms]) OR (child[Title/Abstract]) OR (child[Text Word]) OR (infant[Text Word]) OR (infant[MeSH Terms]) OR (infant[Title/Abstract]) OR (adolescent[Title/Abstract]) OR (adolescent[MeSH Terms]) OR (adolescent[Text Word]))	3,887,270
34	adolescent[Text Word]	2,144,046
33	adolescent[MeSH Terms]	2,107,050
32	adolescent[Title/Abstract]	137,084

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
31	infant[Title/Abstract]	233,295
30	infant[MeSH Terms]	1,177,725
29	infant[Text Word]	1,238,340
28	child[Text Word]	2,178,509
27	child[Title/Abstract]	436,562
26	child[MeSH Terms]	1,988,261
25	(((hemangioma[Text Word]) OR (hemangioma[Title/Abstract])) OR (hemangioma cavernous[MeSH Terms])) OR (Port-Wine Stain[MeSH Terms])) OR (((((((((((Hemangiomas OR (hemangioma intramuscular)) OR (hemangiomas)) OR (intramuscular hemangioma)) OR (intramuscular hemangiomas)) OR (hemangioma histiocytoid)) OR (hemangiomas histiocytoid)) OR (histiocytoid hemangioma)) OR (histiocytoid hemangiomas)) OR (angioma)) OR (chrioangioma)) OR (choriangiomas)) OR (chorangioma)) OR (chorangiomas)) OR (Hemangiomas)	45,671
24	hemangioma[Text Word]	34,248
23	hemangioma[Title/Abstract]	16,048
22	hemangioma cavernous[MeSH Terms]	7,645
21	Port-Wine Stain[MeSH Terms]	1,065
20	((((((((((((Hemangiomas OR (hemangioma intramuscular)) OR (hemangiomas)) OR (intramuscular hemangioma)) OR (intramuscular hemangiomas)) OR (hemangioma histiocytoid)) OR (hemangiomas histiocytoid)) OR (histiocytoid hemangioma)) OR (histiocytoid hemangiomas)) OR (angioma)) OR (chrioangioma)) OR (choriangiomas)) OR (chorangioma)) OR (chorangiomas)) OR (Hemangiomas)	44,867
18	hemangioma intramuscular[Title/Abstract]	7
17	hemangiomas[Title/Abstract]	8,359
16	intramuscular hemangioma[Title/Abstract]	176
15	intramuscular hemangiomas[Title/Abstract]	87
14	hemangioma histiocytoid[Title/Abstract]	3
13	hemangiomas histiocytoid[Title/Abstract]	101
12	histiocytoid hemangioma[Title/Abstract]	50
11	histiocytoid hemangiomas[Title/Abstract]	11
10	angioma[Title/Abstract]	5,393
9	chrioangioma[Title/Abstract]	1
8	choriangiomas[Title/Abstract]	2
7	chorangioma[Title/Abstract]	86
6	chorangiomas[Title/Abstract]	42
5	Hemangiomas[Title/Abstract]	8,359
4	((propranolol[Title/Abstract]) OR (propranolol[Text Word])) OR (propranolol[MeSH Terms])	45,550
3	propranolol[MeSH Terms]	32,536
2	propranolol[Text Word]	45,550
1	propranolol[Title/Abstract]	33,346

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 13.07.2021 r.) - naczylniki

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	capillary hemangioma.ab,kw,ti,tw.	1318
2	hemangioma.ab,kw,ti,tw.	17983
3	port wine stain.ab,kw,ti,tw.	1202
4	propranolol.ab,kw,ti,tw.	33638
5	child.ab,kw,ti,tw.	469877

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
6	infant.ab,kw,ti,tw.	209076
7	adolescent.ab,kw,ti,tw.	178147
8	children.ab,kw,ti,tw.	1328021
9	angioma.ab,kw,ti,tw.	4135
10	exp capillary hemangioma/	4231
11	exp hemangioma/	41678
12	port wine stain.mp.	1218
13	exp propranolol/	76839
14	exp child/	2598870
15	exp infant/	970353
16	exp adolescent/	1546944
17	children.mp.	1329444
18	exp angioma/	50850
19	1 or 2 or 3 or 9 or 10 or 11 or 12 or 18	54321
20	4 or 13	80783
21	5 or 6 or 7 or 8 or 14 or 15 or 16 or 17	3736560
22	19 and 20 and 21	1665
23	limit 22 to (yr="2018 - 2021" and last 3 years)	501

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 13.07.2021 r.) – naczyniaki**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(propranolol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5181
#2	MeSH descriptor: [Propranolol] explode all trees	2874
#3	(hemangioma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	421
#4	(angioma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39
#5	MeSH descriptor: [Hemangioma] explode all trees	176
#6	("port wine stain"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	123
#7	(child):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	153534
#8	(children):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	153533
#9	(infant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	62399
#10	#1 or #2	5181
#11	#3 or #4 or #5 or #6	541
#12	#7 or #8 or #9	184496
#13	#10 and #11 and #12	83
#14	#13 with Cochrane Library publication date Between Jul 2018 and Aug 2021	28