



Opinia Rady Przejrzystości

nr 302/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje bisoprololum, propranololum, karwedilolum, metoprololum, telmisartanum, spironolactonum oraz furosemidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych określonych w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r., zawierających substancję telmisartanum, bisoprololum w niewydolności serca, z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory.

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych określonych w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r., zawierających substancję spironolactonum, propranololum, karwedilolum, metoprololum oraz furosemidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz bisoprololum u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Stosowanie bisoprololu, propranololu, karwedilolu, metoprololu i furosemidu w omawianych wskazaniach stanowi zaakceptowaną od wielu lat praktykę kliniczną. Stosowanie telmisartanu i spironolactonum w populacji pediatrycznej wymaga potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków,



środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **bisoprololum, propranololum, karwedilolum, metoprololum, telmisartanum, spironolactonum oraz furosemidum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną bisoprololum, propranololum, karwedilolum, metoprololum, telmisartanum, spironolactonum oraz furosemidum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestracyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia

Lp. w zał. A1a	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Bisoprolol - Niewydolność serca w przypadkach innych niż wymienione w CHPL			
202	Bisoratio 10, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015114
203	Bisoratio 5, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015015
204	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633852
205	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633791
Propranolol - Leczenie niewydolności serca - u dzieci do 18 rż. Propranolol - Profilaktyka napadów anoksemicznych - u dzieci do 18 rż. Propranolol - Leczenie kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu - u dzieci do 18 rż.			
909	Propranolol WZF, tabl. , 10 mg	50 tabl. (2 blist.po 25szt.)	5909990112111
910	Propranolol WZF, tabl. , 40 mg	50 tabl. (2 blist.po 25szt.)	5909990112210
Karwedilol - Zastoinowa niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia			
247	Atram 6,25, tabl. , 6,25 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990570454
248	Avedol, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074051
249	Carvedigamma 6,25 mg, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990419685
250	Carvedilol-ratiopharm, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727100
251	Carvedilolum 123ratio, Carvedilol Teva, tabl. , 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338788
252	Carvetrend, tabl. , 3,125 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991016814
253	Carvetrend, tabl. , 6,25 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991016913
254	Coryol , tabl. , 6,25 mg	30 tabl. (blist.)	5909990983315
255	Coryol 3,125, tabl. , 3,125 mg	30 tabl.	5909990216604
256	Dilatrend, tabl. , 6,25 mg	30 tabl.	5909990716111
257	Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl.	5909990048465
258	Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg	100 tabl.	5909990048472
259	Symtrend, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074792
260	Vivacor , tabl. , 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687886
261	Vivacor , tabl. , 6,25 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687893
Metoprolol - Niewydolność serca - u dzieci do 18 roku życia			
722	Metocard, tabl. , 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034420
723	Metocard, tabl. , 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034529
Telmisartan - Niewydolność serca przy nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI)			
1168	Actelsar, tabl. , 80 mg	28 tabl.	5909990891863
1169	Micardis, tabl. , 40 mg	28 tabl.	5909990440726
1170	Micardis, tabl. , 80 mg	14 tabl.	5909990440818
1171	Micardis, tabl. , 80 mg	28 tabl.	5909990440825
1172	Pritor, tabl. , 40 mg	28 tabl.	5909990463428
1173	Pritor, tabl. , 80 mg	14 tabl.	5909990463510
1174	Pritor, tabl. , 80 mg	28 tabl.	5909990463527
1175	Telmisartan Sandoz, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990840472
1176	Telmisartan Sandoz, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990840557
1177	Telmix, tabl., 40 mg	28 szt	5909990974863
1178	Telmix, tabl., 80 mg	28 szt	5909990974979

1179	Telmizek, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990902002
1180	Telmizek, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990902095
1181	Tezeo , tabl. , 40 mg	28 tabl.	5909990818082
1182	Tezeo , tabl. , 80 mg	28 tabl.	5909990818150
1183	Tolura 40 mg tabletki, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909997077604
1184	Tolura 80 mg tabletki, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909997077673
Spirololakton - Niewydolność serca - u dzieci do 18 roku życia			
1127	Spirolol, tabl. , 25 mg	20 tabl. (1 blist.po 20 szt.)	5909990110216
1128	Spirolol, tabl. , 25 mg	100 tabl.	5909990110223
1129	Spirolol, tabl. , 100 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990673124
1130	Verospiron, tabl. , 25 mg	20 tabl.	5909990117215
1131	Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990488414
1132	Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990488513
Furosemid - Leczenie nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca u dzieci			
492	Furosemidum Polfarmex, tabl. , 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990223794
493	Furosemidum Polpharma, Furosemidum, tabl. , 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990135028

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

Problem zdrowotny

Niewydolność serca

Niewydolność serca (NS) zgodnie z definicją wytycznych ESC 2012 jest zespołem klinicznym będącym wynikiem nieprawidłowości budowy lub czynności serca, która powoduje niezdolność serca do dostarczania tlenu w ilości pokrywającej zapotrzebowanie metaboliczne tkanek pomimo prawidłowych ciśnień napełniania.

Częstość występowania niewydolności serca w populacji europejskiej ocenia się na 0,4-2% (6,5-10 mln osób), w Polsce choruje na nią około 1 miliona osób. Na podstawie badań epidemiologicznych wynika, iż zapadalność i chorobowość na NS rośnie wraz z wiekiem. Na ich podstawie szacuje się, iż występuje ona u chorych powyżej 75 rż. Najwyższa chorobowość dotyczy pacjentów po 70 roku życia. Największą zapadalność na NS obserwuje się u mężczyzn i postępuje wraz z wiekiem. Wzrost związanej z wiekiem zapadalności na tę chorobę u kobiet rozpoczyna się o około 5–10 lat później niż u mężczyzn.

Niewydolność serca jest jednostką chorobową o złym rokowaniu. W ciągu roku od chwili rozpoznania niewydolności serca umiera 20–30 proc. chorych. Największa śmiertelność roczna występuje w najbardziej zaawansowanej niewydolności serca (klasa IV NYHA) i wynosi ona ok. 40–50 proc.

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

Zgodnie z zaleceniami ESC (European Society of Cardiology) leczenie farmakologiczne niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (skurczowej niewydolności serca) opiera się na stosowaniu diuretyków

w połączeniu z lekami modyfikującymi przebieg choroby, czyli inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), β -blokerów, blokerów receptora angiotensynowego (ARB) i antagonistów receptora mineralo-kortykoidowego (MRA).

Kardiomiopatia przerostowa

Kardiomiopatia przerostowa (Hypertrophic Cardiomyopathy – HCM) jest złożoną chorobą mięśnia sercowego, która charakteryzuje się przerostem lewej komory. Kardiomiopatia przerostowa jest chorobą występującą od urodzenia. Natomiast w większości przypadków zmiany przerostu mięśnia lewej komory ujawniają się dopiero w okresie dojrzewania, po 12. roku życia.

Stopień przerostu mięśnia sercowego, jak również etiologia kardiomiopatii przerostowej u dzieci jest różna. Przerost mięśnia lewej komory najczęściej jest asymetryczny. U około 30% dzieci występuje ograniczony przerost dotyczący tylko jednego segmentu serca. Najczęściej zajęta jest przegroda międzykomorowa

i przednio-boczna wolna ściana lewej komory, często występuje przerost koncentryczny i sporadycznie przerost okolicy koniuszka.

Do przyczyn wystąpienia kardiomiopatii przerostowej zalicza się: mutację białek sarkomerowych, glikogenozy (np. chorobę Pompego), lizosomalne choroby spichrzeniowe, cytopatie, mitochondrialne zespoły genetyczne i inne (otyłość, trening sportowy, amyloidozę, niemowlęta matek chorych na cukrzycę).

W kardiomiopatii przerostowej wyróżnia się postać:

- bez zawężenia drogi odpływu (HNCM, hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy);
- z zawężeniem drogi odpływu (HOCM, hypertrophic obstructive cardiomyopathy)

Kardiomiopatia przerostowa występuje u około 0,2% populacji (1/500 osób) i jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego.

U pacjentów bez objawów podmiotowych nie jest wymagane leczenie farmakologiczne tylko obserwacja. U chorych z objawami podmiotowymi stosuje się β -bloker (w szczególności propranolol do 480 mg/d), bloker kanału wapniowego (wemarapril 40-480 mg/d), które stosuje się w szczególności przy nieskuteczności β -blokerów. W przypadku pacjentów z zawężeniem drogi odpływu lewej komory należy zachować ostrożność w stosowaniu blokerów kanału wapniowego. Również w tej grupie pacjentów, ale w zaawansowanym stadium choroby należy rozważyć stosowanie dizapiramidu, który niekiedy stosowany jest łącznie z β -blokerami. Ponadto, w tej grupie chorych (kardiomiopatia z zawężeniem drogi odpływu lewej komory) nie należy stosować nifedypiny, nitrogliceryny, glikozydów naparstnicy oraz inhibitorów ACE. U chorych z migotaniem przedsionków skutecznie działa amiodaron. W przewlekłym migotaniu przedsionków stosuje się leczenie przeciwkrzepliwie doustnym koagulantem.

Kardiomiopatia przerostowa zwłaszcza z zawężeniem drogi odpływu należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia nagłej śmierci sercowej. Szacuje się, że wynosi ono 6% rocznie u dzieci i 3–4% rocznie u dorosłych. Szacuje się, że blisko 25% chorych na kardiomiopatię przerostową dożywa 75 i więcej lat.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. U dzieci poniżej 10. r. nadciśnienie tętnicze ma najczęściej charakter objawowy. Spowodowane jest mięszszowymi chorobami nerek, zwężeniem tętnicy nerkowej, koarktacją aorty oraz może być uwarunkowane hormonalnie. Przy rozpoznawaniu nadciśnienia u dzieci należy zwrócić uwagę na obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej. Duże znaczenie ma również stwierdzenie rodzinnego występowania nadciśnienia.

Definicja nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży:

- nadciśnienie – średnia wartość SCT-skurczowe ciśnienie tętnicze i (lub) RCT – rozkurczowe ciśnienie tętnicze przynajmniej z trzech niezależnych pomiarów ≥ 95 . centyla dla płci, wieku i wzrostu;
- stan przed-nadciśnieniowy – średnia wartość SCT i (lub) RCT przynajmniej z trzech niezależnych pomiarów ≥ 90 . centyla, ale < 95 . centyla dla płci, wieku i wzrostu młodzież z CT (ciśnienie tętnicze) $> 120/80$ mm Hg;
- nadciśnienie "białego fartucha" CT > 95 . centyla w gabinecie lekarskim, ale prawidłowe poza placówkami ochrony zdrowia;
- prawidłowe CT-SCT i RCT < 90 . centyla dla płci, wieku i wzrostu.

Szczególne znaczenie ma leczenie nefarmakologiczne, w tym zwalczanie nadwagi i otyłości, zwiększenie aktywności fizycznej. Sposoby leczenia nefarmakologicznego są podobne jak u dorosłych. Przy leczeniu farmakologicznym dawki leków powinny być mniejsze i dostosowane do masy ciała dziecka. Wskazaniem do farmakoterapii u dzieci jest objawowe lub wtórne nadciśnienie tętnicze, nieskuteczność modyfikacji stylu życia i diety, objawy uszkodzenia narządów (serce, nerki, siatkówka) oraz współistnienie cukrzycy. Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego u dzieci należy rozpoczynać od jednego leku z następujących grup: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), bloker receptorów angiotensyny, beta-bloker, bloker kanałów wapniowych, leki moczopędne.

Nieleczone nadciśnienie może prowadzić do wielu powikłań takich jak: choroba niedokrwienna serca, zawał serca, niewydolność serca, retinopatia oraz niewydolność nerek. Prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego można uzyskać stosując leki hipotensyjne oraz wprowadzając modyfikację stylu życia.

Napady anoksemiczne (hipoksemiczne)

Charakterystycznym objawem tetralogii Fallota i innych wad wrodzonych serca o podobnych zaburzeniach hemodynamicznych są napady hipoksemiczne. Napad powstaje wskutek zmniejszenia przepływu krwi przez płuca, które jest spowodowane skurczem stożka tętnicy płucnej. W wyniku zmniejszenia przepływu krwi przez

płuca obniża się poziom tlenu we krwi tętniczej i powstaje niedotlenienie mózgu. Najczęściej pojawiają się one między 6 miesiącem życia a 2 rokiem życia, wraz z rozwojem naturalnej aktywności ruchowej dziecka.

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

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

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Bisoprolol

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki

Kod ATC: C 07 AB 07

Bisoprolol jest silnym, wysoce wybiórczym lekiem blokującym receptory beta1-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i właściwości stabilizujących błonę komórkową. Tak jak w przypadku innych beta1-adrenolityków mechanizm działania w nadciśnieniu nie jest jasny, wiadomo jednak, że bisoprolol znacząco zmniejsza stężenie reniny w osoczu. U pacjentów z dławicą piersiową, blokada receptorów beta1-adrenergicznych powoduje zwolnienie czynności serca i w konsekwencji zmniejszenie zapotrzebowania na tlen. Z tego względu bisoprolol skutecznie eliminuje lub zmniejsza objawy.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 10 mg.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (wskazania zarejestrowane):

Produktu leczniczego Bisoratio 5 i 10 nie zaleca się stosować u dzieci w wieku do 12 lat ze względu na brak badań z zastosowaniem preparatu w tej grupie wiekowej.

Produktu leczniczego Coronal 5 i 10 nie zaleca się stosować u dzieci ze względu na brak doświadczenia dotyczącego stosowania bisoprololu u dzieci.

Karwedilol

Grupa farmakoterapeutyczna: sympatykolytyki, leki blokujące receptory alfa- i beta-adrenergiczne

Kod ATC: C 07 AG 02

Karwedilol jest nieselektywnym lekiem beta-adrenolitycznym o działaniu rozszerzającym naczynia i przeciwutleniającym. Działanie rozszerzające naczynia jest wynikiem selektywnego blokowania receptorów alfa-1-adrenergicznych. Karwedilol zmniejsza obwodowy opór naczyniowy poprzez rozszerzenie naczyń i hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron na skutek działania beta-adrenolitycznego. Aktywność reninowa osocza zmniejsza się, a zatrzymanie płynów występuje rzadko.

Karwedilol nie ma wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i – analogicznie jak propranolol – wywiera działanie stabilizujące błony.

Karwedilol jest racemiczną mieszaniną 2 stereoizomerów. W modelu zwierzęcym oba enancjomery wykazują działanie blokujące receptory alfa. Hamujący wpływ na receptory beta-adrenergiczne polega na nieselektywnym blokowaniu receptorów beta-1 i beta-2-adrenergicznych i wiąże się z działaniem lewoskrętnego enancjomeru karwedilolu.

Karwedilol jest skutecznym przeciwutleniaczem i zmniejsza ilość wolnych rodników tlenowych. Przeciwutleniające właściwości karwedilolu i jego metabolitów wykazano w badaniach in vitro i in vivo na zwierzętach oraz w badaniach in vitro z wieloma rodzajami komórek ludzkich.

Badania kliniczne wykazały, że jednakowy wpływ karwedilolu na rozszerzenie naczyń i blokadę beta-adrenergiczną przejawia się w następujący sposób:

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obniżenie ciśnienia tętniczego nie wiąże się z jednoczesnym zwiększeniem całkowitego oporu obwodowego, co można zaobserwować w przypadku leków o działaniu wyłącznie beta-adrenolitycznym. Czynność serca ulega nieznacznemu zwolnieniu. Przepływ krwi przez nerki i czynność nerek nie zmieniają się. Utrzymywany jest obwodowy przepływ krwi, dzięki czemu rzadko występuje uczucie ziębnięcia kończyn (często obserwowane podczas stosowania leków o działaniu wyłącznie beta-adrenolitycznym).

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, karwedilol podczas długotrwałego stosowania przeciwdziała niedokrwieniu i objawom dławicowym. Karwedilol zmniejsza obciążenie wstępne i następcze komór serca.

U pacjentów z zaburzoną czynnością lewej komory lub z przewlekłą niewydolnością serca karwedilol wpływa korzystnie na parametry hemodynamiczne i poprawia frakcję wyrzutową.

Karwedilol nie zmienia stosunku lipoprotein o dużej gęstości do lipoprotein o małej gęstości (HDL/LDL). Nie zaburza równowagi elektrolitowej.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 37,5 mg.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (wskazania zarejestrowane):

Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Metoprolol

Grupa farmakoterapeutyczna: leki beta-adrenolityczne; selektywne.

Kod ATC: C07 AB 02.

Metoprolol jest selektywnym lekiem β 1-adrenolitycznym, tzn. hamuje receptory β 1-adrenergiczne w sercu w dawkach znacznie niższych od koniecznych do zablokowania receptorów β 2-adrenergicznych. Metoprolol wykazuje jedynie nieznaczne działanie stabilizujące błony komórkowe i nie ma właściwości agonistycznych. Metoprolol zmniejsza lub hamuje pobudzające działanie katecholamin (uwalnianych zwłaszcza pod wpływem stresu fizycznego lub psychicznego) na serce. Metoprolol zmniejsza efekt wywołany przez nagły wyrzut katecholamin, takie jak tachykardia, zwiększona pojemność minutowa i kurczliwość serca, a ponadto obniża ciśnienie tętnicze krwi. W razie konieczności, u pacjentów z objawami obturacyjnej choroby płuc metoprolol może być podawany w połączeniu z lekami β 2-adrenomimetycznymi.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 0,15 g.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (wskazania zarejestrowane): Brak danych.

Propranolol

Grupa farmakoterapeutyczna: leki β -adrenolityczne, nieselektywne.

Kod ATC: C 07 AA 05.

Propranolol jest kompetencyjnym antagonistą receptorów adrenergicznych beta1 i beta2. Pozbawiony jest właściwości agonistycznych w stosunku do receptorów beta, stabilizuje natomiast błony w stężeniu od 1 do 3 mg/l, ale stężenie takie jest rzadko uzyskiwane podczas stosowania preparatu doustnie. Kompetencyjny antagonizm wobec receptorów beta został wykazany u ludzi poprzez równoległe przesunięcie w prawo krzywej zależności dawka-częstość rytmu serca dla beta agonisty, takiego jak izoprenalina. Propranolol, podobnie jak inne beta-adrenolityki, wykazuje działanie inotropowo ujemne i dlatego jest przeciwwskazany w przypadku niewyrównanej niewydolności serca.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 0,16 g.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (wskazania zarejestrowane):

Propranolol stosuje się u dzieci w profilaktyce migreny – dawkowanie:

- dzieci w wieku od 6 do 12 lat: 20 mg dwa lub trzy razy na dobę

- dzieci w wieku od 12 lat: dawkowanie jak u dorosłych.

Furosemid

Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne pętlowe; pochodne sulfonamidowe.

Kod ATC: C03 CA 01.

Furosemid należy do pętlowych leków moczopędnych o bardzo silnym działaniu.

Działa we wstępującej części pętli Henlego gdzie hamuje resorpcję zwrotną jonów chlorkowych i wtórne wchłanianie jonów sodowych w tym odcinku nefronu. Występowanie dużych stężeń jonów sodowych w dalszym odcinku nefronu, zwiększa wydzielanie do światła kanalika jonów potasu, co może być przyczyną hipokaliemii. Ponadto pętlowe leki moczopędne nieznacznie zmniejszają reabsorpcję sodu w cewkach proksymalnych.

Furosemid zwiększa również wydalanie w moczu jonów wapnia, magnezu oraz fosforanów. Zmniejsza wydalanie kwasu moczowego, co może być przyczyną hiperurykemii. Działanie przeciwnadciśnieniowe furosemidu jest wynikiem zmniejszenia objętości krwi krążącej. Furosemid zmniejsza ponadto napięcie ścian naczyń krwionośnych. U niektórych pacjentów zwiększa stężenie glukozy w surowicy krwi.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 40 mg.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (wskazania zarejestrowane):

Ze względu na postać farmaceutyczną preparatu - tabletki, Furosemidum Polpharma nie należy stosować u niemowląt i dzieci, które nie potrafią połknąć tabletki.

Zwykle stosuje się dawki od 1 mg do 3 mg/kg masy ciała dziecka raz na dobę. Nie należy stosować dawek większych niż 40 mg na dobę niezależnie od masy ciała dziecka. W leczeniu długotrwałym preparat Furosemidum Polpharma należy stosować w najmniejszej dawce skutecznej.

Spironolakton

Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne oszczędzające potas, antagoniści aldosteronu.

Kod ATC: C03 DA 01.

Tego typu substancje są konkurencyjnymi antagonistami działania mineralo-kortykoidosteroidów, spośród których aldosteron jest najsilniejszym i naturalnie występującym hormonem. Spironolakton działa pierwotnie przez konkurencyjne łączenie z receptorami w miejscach wymiany sodu-potasu zależnych od aldosteronu w dystalnej pętli kanalika nerkowego. Spironolakton powoduje zwiększenie ilości wydalanego sodu, wody z zachowaniem potasu. Dzięki mechanizmowi działania spironolakton działa zarówno jako lek moczopędny, jak i lek obniżający ciśnienie.

Zwiększone stężenie aldosteronu występuje w pierwotnym i wtórnym hiperaldosteronizmie. Stany obrzękowe związane z wtórnym hiperaldosteronizmem mogą być spowodowane zastoinową niewydolnością krążenia, marskością wątroby oraz zespołem nerczycowym. W tych stanach spironolakton zapewnia skuteczne leczenie obrzęków oraz przesięków.

Spironolakton skutecznie obniża ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi w pierwotnym i wtórnym hiperaldosteronizmie. Jest również skuteczny w większości przypadków nadciśnienia samoistnego.

Działając jako antagonist aldosteronu spironolakton hamuje wymianę sodu na potas w nerkowym kanaliku dystalnym i pomaga zapobiegać zmniejszeniu stężenia potasu.

W stosunkowo dużych stężeniach spironolakton może zahamować biosyntezę aldosteronu. Teoretycznie takie działanie powinno powodować aktywność moczopędną. Jednakże nie jest prawdopodobne wystąpienie tego typu działania w stężeniach terapeutycznych.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 75 mg.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (wskazania zarejestrowane):

Początkowa dawka dobową wynosi zwykle od 2 do 3 mg na kilogram masy ciała dziecka. W zależności od potrzeby produkt może być podawany w jednej dawce lub 2-4 dawkach podzielonych. Maksymalna dawka nie powinna przekraczać 200 mg na dobę. Następnie dawka powinna być zmniejszona do dawki podtrzymującej. Dobowa dawka podtrzymująca wynosi zwykle od 1 do 1,5 mg na kilogram masy ciała dziecka.

Telmisartan

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II.

Kod ATC: C09 CA 07.

Telmisartan jest czynnym po zastosowaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typ AT1). Dzięki wysokiemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT1 receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT1. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT1. To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT2 oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nie znane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godz. i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godz.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 40 mg.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (wskazania zarejestrowane):

Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania, nie zaleca się podawania produktu Pritor dzieciom w wieku poniżej 18 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Według ekspertów klinicznych, alternatywne technologie medyczne w analizowanych wskazaniach obejmują:

- Niewydolność serca w przypadkach innych niż wymienione w CHPL:
 - Leki moczopędne – przy retencji płynów (furosemid, duże dawki spironolaktonu)
 - Leki I rzutu – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub sartany (np. telmisartan w niewydolności serca przy nietolerancji ACEI)
 - Leki II rzutu – karwedilol ewentualnie metoprolol, propranolol (rzadko obecnie stosowany),
 - Lek II rzutu – digoksyna (tachyarytmia, niewydolność serca z upośledzoną funkcją skurczową)
- Profilaktyka napadów anoksemicznych - u dzieci do 18 roku życia
 - Podstawowym lekiem w profilaktyce napadów anoksemicznych jest propranolol
- Leczenie kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu - u dzieci do 18 roku życia
 - Propranolol obok metoprololu należy do betablokerów stosowanych jako leki pierwszego rzutu w kardiomiopatii przerostowej z zawężaniem drogi odpływu
- Zastoinowa niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia
 - Leki moczopędne – przy retencji płynów (furosemid, duże dawki spironolaktonu)
 - Leki I rzutu – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub sartany (np. telmisartan w niewydolności serca przy nietolerancji ACEI)
 - Leki II rzutu – carvedilol ewentualnie metoprolol
 - Lek II rzutu – digoksyna (tachyarytmia, niewydolność serca z upośledzoną funkcją skurczową)
- Leczenie nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca u dzieci – furosemid
 - Leki moczopędne – przy retencji płynów (furosemid, duże dawki spironolaktonu)
 - Leki I rzutu – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub sartany (np. telmisartan w niewydolności serca przy nietolerancji ACEI)
 - Leki II rzutu – carvedilol ewentualnie metoprolol,
 - Lek II rzutu – digoksyna (tachyarytmia, niewydolność serca z upośledzoną funkcją skurczową)
 - Ostra niewydolność serca – furosemid
- Niewydolność serca przy nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI)
 - Leki I rzutu - sartany (np. telmisartan) stosowane są w niewydolności serca przy nietolerancji ACEI, brak opisanych doświadczeń u dzieci w stosowaniu sartanów w niewydolności serca u dzieci. Są stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bisoprolol w leczeniu niewydolności serca u dorosłych

Analiza przedmiotu wykazała, iż wskazania rejestracyjne dla wszystkich preparatów zawierających bisoprolol, nierefundowanych nie są zbieżne z ocenianymi wskazaniami pozarejestracyjnymi w przypadku 122 preparatów (brak wskazania NS). 147 preparatów jest zbieżnych ze wskazaniem pozarejestracyjnym (brak zawężenia NS ogółem) oraz 32 preparaty są częściowo zbieżne (brak zawężenia NS w LVEF).

Dwie substancje czynne: karwedilol i nebivolol są zbieżne z analizowanym wskazaniem pozarejestracyjnym bisoprololu: leczenie wspomagające umiarkowanej do ciężkiej stabilnej niewydolności serca lub przewlekła niewydolność serca lub leczenie stabilnej, łagodnej i umiarkowanej przewlekłej niewydolności serca jako leczenie uzupełniające standardową terapię u pacjentów w podeszłym wieku (70 lat lub więcej).

Przegląd rekomendacji klinicznych potwierdził, iż beta-blokery są wskazane w leczeniu niewydolności serca jednak wskazanie dla bisoprololu było zgodne z ChPL (przewlekła niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA z ograniczoną czynnością skurczową komór (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ w echokardiogramie)).

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne dla ocenianej interwencji w leczeniu niewydolności serca u dorosłych. Badania włączone do przeglądów systematycznych oceniały efektywność kliniczną bisoprololu w leczeniu populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniem w ChPL. Odnaleziono tylko 2 badania RCT spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Populacja pacjentów włączonych do badań charakteryzują się łżejszą dysfunkcją lewej komory serca $\leq 45\%$ (CIBIS-ELD) oraz łagodniejszą postacią NS: I i II klasa wg NYHA (Aygul 2009) niż w zarejestrowanym wskazaniu.

Analiza przeprowadzona na podstawie 2 badań RCT wykazała, iż zastosowanie bisoprololu w leczeniu pacjentów z łagodniejszą postacią NS (I i II stopień wg NYHA) poprawia istotne klinicznie efekty zdrowotne (poprawa LVEF, częstość rytmu serca, niewydolność serca wg NYHA). Należy jednak podkreślić, iż siła dowodów dla efektów zdrowotnych, mających szczególne znaczenie dla pacjenta jest średnia, ze względu na zbyt krótkie

okresy obserwacji. Można zatem stwierdzić, iż wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie bisoprololu we wskazaniu innym niż w ChPL jest ograniczone.

W badaniu włączonym do oceny efektywności klinicznej (CIBIS-ELD) nie wykazano znaczącej różnicy w tolerancji bisoprololu i karwedilolu u pacjentów z NS. Najczęściej odnotowywano: bradykardię, niedociśnienie, zmęczenie, powstanie nowego bloku AV.

Według danych o działaniach niepożądanych zbieranych przez FDA od 2004 do 2012 roku, najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami rytmu serca (bradykardia), zaburzenia neurologiczne (zawroty głowy, omdlenia, zaburzenia czucia, utrata przytomności, niedoczulica, senność) oraz zaburzenia naczyniowe. Podobna sytuacja występuje w profilu bezpieczeństwa zaprezentowanym w ChPL, tylko że częściej niż FDA występują zaburzenia ze strony układu pokarmowego.

Profil bezpieczeństwa bisoprololu zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbieżny z bezpieczeństwem przedstawionym w analizowanych badaniach klinicznych i ChPL.

Karwedilol w leczeniu zastoinowej niewydolności serca u dzieci

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, iż dla wszystkich preparatów zawierających karwedilol wskazania rejestracyjne oraz pozarejestracyjne są rozdzielne. Ponadto, nie zidentyfikowano nierefundowanych preparatów zawierających karwedilol, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestracyjnych. Analiza wskazań zarejestrowanych pod kątem ich zbieżności ze wskazaniami ocenianymi wykazała, iż wskazania nie są zbieżne ze względu na fakt, iż nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu u dzieci w wieku poniżej 18 lat lub przeciwwskazanie do stosowania. Nie zidentyfikowano innych substancji czynnych, których wskazania rejestracyjne obejmowałyby: zastoinowa niewydolność serca u dzieci.

Przegląd rekomendacji klinicznych potwierdził, iż badania analizujące zastosowanie beta-blokerów w populacji niemowląt i dzieci są ograniczone. Jednak jak podkreśla WHO EML w zakresie zastosowania beta-blokerów, większość dowodów w pediatrii na temat niewydolności serca jest oparta na karwedilolu, należy zatem uznać karwedilol jako lek z wyboru u dzieci z niewydolnością serca oraz powinien on być umieszczony na eML.

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne, które wykorzystano do oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa. Oba opracowania włączyły badania o najwyższej wiarygodności: podwójnie zaślepione, randomizowane badania kliniczne. Odnaleziono również 1 badanie RCT spełniające kryteria włączenia do niniejszego opracowania opublikowane po dacie odciążenia analizowanych przeglądów systematycznych.

Wyniki badań pierwotnych wskazują na skuteczność karwedilolu w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci niewydolności serca u dzieci.

Siła dowodów jest średnia ze względu na niską jakość dowodów naukowych. Jednak należy podkreślić, iż w zakresie zastosowania beta-blokerów, większość dowodów w pediatrii na temat niewydolności serca odnosi się do karwedilolu.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami rytmu serca, zaburzeniami układu oddechowego. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany przez FDA był zbieżny z profilem zaprezentowanym w ChPL. Dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Metoprolol w leczeniu niewydolności serca u dzieci do 18 roku życia

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, iż dla wszystkich preparatów zawierających metoprolol wskazania rejestracyjne oraz pozarejestracyjne są rozdzielne. Nie zidentyfikowano preparatów zawierających metoprolol, nierefundowanych, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestracyjnych. Analiza wskazań zarejestrowanych pod kątem ich zbieżności ze wskazaniami ocenianymi wykazała, iż wskazania nie są zbieżne. Nie zidentyfikowano innych substancji czynnych, których wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia.

Przegląd rekomendacji klinicznych (WHO EML 2008, ISHLT 2004) potwierdził, iż badania analizujące zastosowanie β -blokerów w populacji niemowląt i dzieci są ograniczone. Jedynie WHO EML uważa, iż beta blokery powinny zostać umieszczone na eMLC jako leki w leczeniu niewydolności serca u dzieci.

Po przeprowadzeniu wyszukiwania badań pierwotnych opublikowanych po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych, zidentyfikowano 1 badanie RCT (Ghader 2009) porównujące metoprolol z placebo w leczeniu niewydolności serca u dzieci.

Wiarygodność badania jest niska, uzyskało 2 pkt na 5 w skali Jadad. Kolejnym ograniczeniem jest brak oceny istotnych punktów końcowych: zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych; poprawa NS wg NYHA, hospitalizacja oraz krótki okres obserwacji. W badaniu Ghader 2009 analizowano wyłącznie poprawę LVEF, a okres obserwacji wynosił tylko 3 msc. Ponadto nie przedstawiono w analizowanej próbie klinicznej punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa dla metoprololu.

Mając powyższe na uwadze, wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania metoprololu w leczeniu niewydolności serca u dzieci jest ograniczone.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami rytmu serca, błędy związane z błędami medycznymi oraz zaburzenia pokarmowe lub oddechowe. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA. Dodatkowo odnotowywano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Propranolol w leczeniu niewydolności serca u dzieci

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, iż dla wszystkich preparatów zawierających propranolol wskazania rejestracyjne oraz pozarejestracyjne są rozdzielne. Nie zidentyfikowano preparatów zawierających propranolol, nier refundowanych, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestracyjnych. Analiza wskazań zarejestrowanych pod kątem ich zbieżności ze wskazaniami ocenianymi wykazała, iż wskazania nie są zbieżne. Brak we wskazaniu rejestracyjnym leczenia niewydolności serca. Nie zidentyfikowano innych substancji czynnych, których wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia.

Przegląd rekomendacji klinicznych (WHO EML 2008, ISHLT 2004) potwierdził, iż badania analizujące zastosowanie β -blokerów w populacji niemowląt i dzieci są ograniczone. Jedynie WHO EML uważa, iż beta blokery powinny zostać umieszczone na eMLC jako leki w leczeniu niewydolności serca u dzieci.

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne, które wykorzystano do oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa. Przegląd systematyczny Frobel 2009 (Cochrane) oceniający zastosowanie beta blokerów w leczeniu niewydolności serca u dzieci oraz przegląd systematyczny Beggs 2008 analizujący terapie wykorzystywane w leczeniu niewydolności serca u dzieci. W obu przeglądach analizowano badanie Buchhorn 2001 oceniające efektywność kliniczną propranololu w porównaniu z placebo (obie interwencje podawane wraz z terapią standardową) w leczeniu NS u dzieci.

W analizowanym badaniu Buchhorn 2001 wykazano wyższość zastosowanej terapii propranololu podawanego wraz z terapią standardową w porównaniu do kontroli w punktach końcowych dotyczących poprawy niewydolności serca. W przeglądzie Frobel 2009 podkreślono, iż słabą stroną analizowanej próby klinicznej jest różnica w wieku dzieci włączonych do grup terapeutycznych. W grupie propranololu średnia wieku 9,2 tygodnie, natomiast w grupie kontroli 5,3 tygodnia. Młodsze niemowlęta mają wyższy płucny opór naczyniowy, a przy tym mniejszą zastawkę. Ta różnica wieku mogła przyczynić się do poprawy w grupie leczonej. Mając na uwadze niską jakość badania, wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania propranololu w leczeniu niewydolności serca u dzieci jest ograniczone.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami rytmu serca, oraz błędy medyczne. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest porównywany (zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe i zaburzenia psychiczne).

Propranolol w leczeniu kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu u dzieci

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, iż dla wszystkich preparatów zawierających propranolol wskazania rejestracyjne oraz pozarejestracyjne są rozdzielne. Nie zidentyfikowano preparatów zawierających propranolol, nier refundowanych, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestracyjnych. Analiza wskazań zarejestrowanych pod kątem ich zbieżności ze wskazaniami ocenianymi wykazała, iż wskazania nie są zbieżne. Wskazanie rejestracyjne wyłącznie w leczeniu pacjentów dorosłych.

Nie zidentyfikowano innych substancji czynnych, których wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: leczenie kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem dróg odpływu u dzieci.

Przeprowadzono przegląd rekomendacji klinicznych zastosowania propranololu w leczeniu kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu u dzieci do 18 roku życia zarówno w Polsce, jak również w Europie oraz Stanach Zjednoczonych. Jednakże nie odnaleziono rekomendacji klinicznych.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie propranololu w leczeniu kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu u dzieci. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie zidentyfikowano nowych doniesień w czasopiśmie medycznym *Pediatric Cardiology*. Nie zidentyfikowano żadnej decyzji refundacyjnej dla omawianych substancji w ocenianych wskazaniach pozarejestracyjnych w innych krajach.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami

rytmu serca, oraz błędy medyczne. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest porównywany (zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe i zaburzenia psychiczne).

Propranolol w profilaktyce napadów anoksemicznych u dzieci

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, iż dla wszystkich preparatów zawierających propranolol wskazania rejestracyjne oraz pozarejestracyjne są rozdzielne. Nie zidentyfikowano preparatów zawierających propranolol, nier refundowanych, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestracyjnych. Analiza wskazań zarejestrowanych pod kątem ich zbieżności ze wskazaniami ocenianymi wykazała, iż wskazania nie są zbieżne, brak wskazania w profilaktyce napadów anoksemicznych u dzieci. Nie zidentyfikowano innych substancji czynnych, których wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: profilaktyka napadów anoksemicznych u dzieci.

Przeprowadzono przegląd rekomendacji klinicznych zastosowania propranololu w profilaktyce napadów anoksemicznych u dzieci zarówno w Polsce, jak również w Europie oraz Stanach Zjednoczonych. Jednakże nie odnaleziono rekomendacji klinicznych.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono 2 badania kliniczne (Gillete 1978, Ponce 1973) oceniające efektywność kliniczną propranololu w leczeniu napadów anoksemicznych.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami rytmu serca, oraz błędy medyczne. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest porównywany (zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe i zaburzenia psychiczne).

W analizowanych badaniach wykazano, iż propranolol skutecznie wpływa na ograniczenie napadów anoksemicznych u dzieci. Wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania propranololu w profilaktyce napadów anoksemicznych u dzieci jest ograniczone, ze względu na małą próbę kliniczną włączoną do badań.

Furosemid w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, iż w 2 preparatach zawierających furosemid wskazania rejestracyjne oraz pozarejestracyjne nie są rozdzielne. Zidentyfikowano 6 preparatów zawierających furosemid, nier refundowanych, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestracyjnych. Analiza ich wskazań rejestracyjnych wykazała, iż wskazania rejestracyjne dla wszystkich preparatów zawierających furosemid, nier refundowanych są zbieżne z ocenianymi wskazaniami pozarejestracyjnymi. Zidentyfikowano 2 inne substancje czynne (chlortalidonum, spironolactonum), których wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: leczenie nadciśnienia u dzieci.

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne (NHBPEP 2004 oraz PTNT 2008/2011). NHBPEP 2004 podkreśla, iż furosemid, mimo że zalecany jest tylko w leczeniu obrzęków, może być użyteczny jako dodatkowy lek u dzieci z opornym na leczenie nadciśnieniem, natomiast Polskie wytyczne oparte na wytycznych ESC podkreślają, iż reguły wyboru leku przeciwnadciśnieniowego u dzieci są podobne jak u osób dorosłych. Przy leczeniu farmakologicznym dawki leków powinny być mniejsze, dostosowane do masy ciała dziecka i dobierane bardzo ostrożnie.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie furosemidu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. Należy zaznaczyć, iż amerykańskie wytyczne NHBPEP włączają furosemid do schematu leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci wyłącznie na podstawie opinii ekspertów.

Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA.

Furosemid w leczeniu niewydolności serca u dzieci

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, iż dla 2 preparatów zawierających furosemid wskazania rejestracyjne oraz pozarejestracyjne są częściowo rozdzielne (lek stosowany u dzieci w obrzękach, które spowodowane są przez NS). Zidentyfikowano 9 preparatów zawierających furosemid, nier refundowanych, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestracyjnych. Analiza ich wskazań rejestracyjnych wykazała, iż wskazania rejestracyjne dla wszystkich preparatów zawierających furosemid, nier refundowanych są zbieżne lub częściowo zbieżne (obrzęki w NS) z ocenianymi wskazaniami pozarejestracyjnymi. Zidentyfikowano 1 inną substancję czynną (spironolactonum), której wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: leczenie niewydolności serca u dzieci. Wskazania są zbieżne lub częściowo zbieżne z analizowanym wskazaniem pozarejestracyjnym furosemidu.

Zidentyfikowano 2 rekomendacje kliniczne (ISHLT 2004 i WHO EML 2008) Według ISHLT 2004 pacjenci z zatrzymaniem płynów powinni otrzymywać leki moczopędne w celu osiągnięcia normolemii, natomiast WHO EML zatwierdza furosemid, jako lek z wyboru w leczeniu niewydolności serca u dzieci.

Odnaleziono 1 przegląd systematyczny Beggs 2008, w którym nie odnaleziono badań oceniających furosemid w leczeniu niewydolności serca u dzieci spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. W związku, iż w przeglądzie zawężono czas wyszukiwania w bazie medycznej PubMed od 1995 roku, przeprowadzono własne wyszukiwanie i odnaleziono 1 badanie kliniczne Eagle 1978 oceniające zastosowanie furosemidu w leczeniu obrzęków u dzieci z niewydolnością serca. Wyniki analizowanego badania klinicznego przedstawiane są dla klinicznie istotnych punktów końcowych w przypadku analizowanej jednostki chorobowej: szczytowy przepływ moczu, parametry laboratoryjne: stężenie sodu, działania niepożądane.

W analizowanym badaniu wykazano, iż furosemid skutecznie wpływa na zwiększenie przepływu moczu.

Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych odnotowywanych przez FDA.

Spironolakton w leczeniu niewydolności serca u dzieci

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, iż jest 6 preparatów refundowanych we wskazaniu pozarejestacyjnym. Dla wszystkich preparatów zawierających spironolakton wskazania rejestracyjne oraz pozarejestacyjne są częściowo rozdzielne: leczenie obrzęków przy NS u dzieci w oparciu o ciężar ciała dziecka. Zidentyfikowano 6 preparatów zawierających spironolakton, nierefundowanych, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestacyjnych, gdzie ich wskazania są częściowo zbieżne ze sobą. Nie zidentyfikowano innych substancji czynnych, których wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: niewydolność serca u dzieci.

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne (ISHLT 2004 i WHO EML 2008), gdzie m.in. WHO uznaje za zasadne stosowanie spironolaktonu w leczeniu niewydolności serca u dzieci pomimo ograniczonych dowodów naukowych w jego zastosowaniu u dzieci.

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne, które wykorzystano do oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa. Przegląd systematyczny Beggs 2008 analizujący terapie wykorzystywane w leczeniu niewydolności serca u dzieci. Ponadto, odnaleziono przegląd systematyczny dotyczący zastosowania spironolaktonu w leczeniu niewydolności serca u dzieci (Tavakkoli 2011).

Do przeglądów systematycznych włączono 1 badanie Hobbins 1981 spełniające kryteria włączenia do niniejszego opracowania. Zaobserwowano polepszenie parametrów klinicznych przy zastosowaniu spironolaktonu u dzieci z NS.

Ze względu na niską jakość analizowanego badania oraz małą liczebność próby wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania spironolaktonu w leczeniu niewydolności serca u dzieci jest ograniczone.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z nieprawidłowościami w badaniach elektrolitów, zaburzenia rytmu serca oraz zaburzenia nerkowe. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do FDA.

Telmisartan w leczeniu niewydolności serca przy nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI)

Przeprowadzona analiza przedmiotu zamówienia wykazała, że wszystkie preparaty zawierające telmisartan we wskazaniu rejestracyjnym oraz pozarejestacyjnym są rozdzielne. Nie zidentyfikowano preparatów zawierających telmisartan, nierefundowanych oraz refundowanych, które potencjalnie mogą być refundowane w analizowanych wskazaniach pozarejestacyjnych. Analiza ich wskazań rejestracyjnych wykazała, iż wskazania rejestracyjne dla wszystkich preparatów zawierających telmisartan nie są zbieżne ze sobą. Wyłącznie wskazanie jako: zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym nie leczenie NS.

Zidentyfikowano 3 inne substancje czynne (candesartanum cilexetilum, losartanum kalicum, valsartanum), których wskazanie rejestracyjne obejmowałoby: niewydolność serca przy nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI). Wszystkie ww. substancje czynne mają jako wskazanie rejestracyjne: niewydolność serca przy nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) z zawężeniem dla kandesartanu i losartanu: na populację osób starszych 60 r.ż.) lub LVEF<40% lub wystąpienie działań niepożądanych np. kaszel. Wskazania te są zbieżne (valsartan) lub częściowo zbieżne (kandesartan i losartan) z analizowanym wskazaniem pozarejestacyjnym telmisartanu.

W 2 aktualnych przeglądach systematycznych (Heran 2012, ACCF/AHA 2013), które oceniały między innymi zastosowanie telmisartanu w leczeniu niewydolności serca nie zidentyfikowano badań, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszego opracowania. W przeglądzie Heran 2012 ocenę efektywności klinicznej telmisartanu w leczeniu niewydolności serca oparto na badaniu REPLACE (Dunselman 2001), w których populację stanowili pacjenci ze stabilną chorobą niewydolności serca, którzy w trakcie leczenia stosowali inhibitory ACE. Z kolei do

przeglądu ACCF/AHA 2013 włączono pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, nietolerujących inhibitorów ACE (TRANSCEND study). Obie populację nie są zgodne z analizowanym wskazaniem: pacjenci z niewydolnością serca nietolerujący inhibitorów ACE.

Po przeprowadzeniu wyszukiwania badań pierwotnych opublikowanych po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych, nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do działań niepożądanych zgłaszanych do FDA.

Wpływ na budżet płatnika publicznego i szacowana populacja

Bisoprolol w leczeniu niewydolności serca u dorosłych

Koszty ponoszone na substancje czynne bisoprololum przy założeniu, iż populację docelową będzie stanowić ogólna liczba chorych z niewydolnością serca (ok. 370 000 pacjentów) wynoszą ok. 27,7 mln PLN.

Karwedilol w leczeniu zastoinowej niewydolności serca u dzieci

Nie odnaleziono szczegółowych informacji dotyczących częstości występowania zastoinowej niewydolności serca u dzieci i młodzieży, z tego względu populację docelową określono na liczebności populacji dzieci z niewydolnością serca. Roczne koszty finansowania karwedilolu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego mieszczą się w zakresie: od 441 PLN (wariant minimalny) do 3 527 PLN (wariant maksymalny - 88 pacjentów).

Metoprolol w leczeniu niewydolności serca u dzieci do 18 roku życia

Roczne koszty finansowania metoprololu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego mieszczą się w zakresie: od 359 PLN (wariant minimalny) do 2 874 PLN (wariant maksymalny).

Propranolol w leczeniu niewydolności serca u dzieci

Roczne koszty finansowania propranololu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego mieszczą się w zakresie: od 91 PLN (wariant minimalny) do 730 PLN (wariant maksymalny).

Propranolol w leczeniu kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu u dzieci

Roczne koszty finansowania propranololu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego mieszczą się w zakresie: od ok. 200 PLN (wariant minimalny) do ok. 350 PLN (wariant maksymalny).

Propranolol w profilaktyce napadów anoksemicznych u dzieci

Roczne koszty finansowania propranololu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego mieszczą się w zakresie: od 2 554 PLN (wariant minimalny) do 2 561 PLN (wariant maksymalny).

Furosemid w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci

Roczne koszty finansowania furosemidu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego wynoszą ok. 0,87 mln PLN (wariant podstawowy), a warianty skrajne mieszczą się w zakresie: od ok. 0,39 mln PLN (wariant minimalny) do ok. 1,4 mln PLN (wariant maksymalny).

Furosemid w leczeniu niewydolności serca u dzieci

Roczne koszty finansowania furosemidu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego mieszczą się w zakresie: od ok. 1,1 tys. PLN (wariant minimalny) do ok. 9,0 tys. PLN (wariant maksymalny).

Spironolakton w leczeniu niewydolności serca u dzieci

Roczne koszty finansowania spironolaktonu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego mieszczą się w zakresie: od ok. 12 tys. PLN (wariant minimalny) do ok. 97 tys. PLN (wariant maksymalny).

Telmisartan w leczeniu niewydolności serca przy nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI)

Roczne koszty finansowania telmisartanu dla ocenianego wskazania pozarejestacyjnego wynoszą ok. 70,5 mln PLN (wariant podstawowy), a warianty skrajne mieszczą się w zakresie: od ok. 63 mln PLN (wariant minimalny) do 78 mln PLN (wariant maksymalny).

Z powodu braku dokładnych danych dotyczących liczby pacjentów stosujących analizowane substancje czynne w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych, przyjęto założenie konserwatywne, że wielkość populacji docelowej będzie oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych (ogólna populacja chorych). Wielkość ta może być zawyżona, szczególnie w przypadku substancji czynnych bisoprolol i telmisartan (najwyższe koszty z perspektywy płatnika).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Bisoprolol w leczeniu niewydolności serca u dorosłych

National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2010) i American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA 2013) rekomendują leczenie β -blokerami skurczowej niewydolności serca. Rekomendacje zostały wydane na podstawie przeprowadzonej analizy dowodów

klinicznych w tym badań oceniających bisoprolol z placebo (CIBIS II oraz CIBIS III study). Populacja pacjentów włączonych do badania CIBIS II jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem (przewlekła niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA z ograniczoną czynnością skurczową komór (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ w echokardiogramie) w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi). Badanie CIBIS III (bisoprolol vs enalapril), oceniające wpływ rozpoczęcia leczenia niewydolności serca bisoprololem, a następnie enalaprelem w populacji pacjentów z NS klasy II lub III wg NYHA.

European Society of Cardiology (ESC 2012) zaleca stosowanie inhibitorów ACE jako dodatku do β -blokera u wszystkich chorych z LVEF $\leq 40\%$ (siła dowodu I/A) oraz β -blokera jako dodatku do ACEI (lub ARB, jeśli ACEI nie są tolerowane) u wszystkich chorych z LVEF $\leq 40\%$ – (siła dowodu I/A).

Rekomendacja kliniczna dla bisoprololu wydana na podstawie dowodów klinicznych (CIBIS II study).

Karwedilol, metoprolol, propranolol, spironolakton i furosemid w leczeniu niewydolności serca u dzieci

International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT 2004) nie wydało rekomendacji ze względu na ograniczone informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa β -blokerów u niemowląt i dzieci z niewydolnością serca. ISHLT nie rekomenduje wykorzystania tej terapii u pacjentów z dysfunkcją lewej komory serca.

Rekomendacje WHO Essential Medicines List (WHO EML 2008) w zakresie zastosowania beta-blokerów podnoszą, iż badania analizujące zastosowanie β -blokerów w populacji niemowląt i dzieci są ograniczone. Większość dowodów w pediatrii na temat niewydolności serca jest oparta na karwedilolu, należy zatem uznać karwedilolu jako lek z wyboru u dzieci z niewydolnością serca. Mimo ograniczonych dowodów, beta-blokery powinny zostać umieszczone na eMLC jako leki w leczeniu niewydolności serca u dzieci.

Propranolol w leczeniu kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu u dzieci

Odnaleziono konsensus ekspertów Amerykańskiego Kolegium Kardiologów (ACC – American College of Cardiology) i Europejskiego Stowarzyszenia Kardiologów (ESC – European Society of Cardiology) dotyczącego leczenia kardiomiopatii przerostowej (ACC/ESC 2003).

Autorzy wskazują, iż propranolol był pierwszym lekiem stosowanym w farmakoterapii kardiomiopatii przerostowej, jednakże dowody skuteczności są ograniczone i opierają się na subiektywnej ocenie i zwiększeniu wydolności wysiłkowej po stosowaniu propranololu w dawce do 480 mg (2 mg/kg u dzieci) – zarówno u pacjentów bez i z zawężeniem drogi odpływu.

Autorzy, odnoszą się również do wyników badania kohortowego (Ostman-Smith 1999), obejmującego pacjentów z kardiomiopatią przerostową przyjmujących wysokie dawki propranololu (do 1 000 mg/dzień), wskazując na korzystne działanie objawowe i długoterminowe przeżycie bez poważnych efektów niepożądanych. Niemniej, stosowanie tak wysokich dawek nie jest generalnie akceptowaną praktyką, a przyjmowanie średnich dawek beta-blokerów może mieć wpływ na rozwój małych dzieci, pogorszyć ich osiągnięcia szkolne lub wywołać depresję u dzieci i młodzieży. Stosowanie beta-blokerów powinno być dokładnie monitorowane u pacjentów pediatrycznych.

Propranolol w profilaktyce napadów anoksemicznych u dzieci

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych.

Furosemid w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci

Rekomendacje National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (NHBPEP 2004) stwierdzają, iż furosemid, mimo że zalecany jest tylko w leczeniu obrzęków, może być użyteczny jako dodatkowy lek u dzieci z opornym na leczenie nadciśnieniem .

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT 2008/2011) wskazują, iż leki moczopędne należą do podstawowych w monoterapii. Polskie wytyczne oparte na wytycznych ESC podkreślają, iż reguły wyboru leku przeciw nadciśnieniowego u dzieci są podobne jak u osób dorosłych. Przy leczeniu farmakologicznym dawki leków powinny być mniejsze, dostosowane do masy ciała dziecka i dobierane bardzo ostrożnie.

Telmisartan w leczeniu niewydolności serca przy nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI)

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-1/2013, Stosowanie bisoprololu, propranololu, karwedilolu, metoprololu, telmisartanu, spironolaktonu oraz furosemidu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Warszawa, październik 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.