



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 314/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.  
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych  
zawierających substancje acebutololum, amiloridum +  
hydrochlorothiazidum, amlodipinum, doxazosinum, furosemidum,  
indapamidum, metoprololum, propranololum oraz spironolactonum  
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu  
podawania odmiennych niż określone  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje acebutololum, amiloridum + hydrochlorothiazidum, amlodipinum, doxazosinum, furosemidum, indapamidum, metoprololum, propranololum oraz spironolactonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.*

**Uzasadnienie**

*Analizując aktualne wytyczne dotyczące zastosowania leków w nadciśnieniu tętniczym w populacji pediatrycznej, można stwierdzić, że pozytywne rekomendacje odnoszą się do diuretyków (amilorid, hydrochlorotiazyd, furosemid, spironolakton) betablokerów (metoprolol, propranolol) blokerów kanału wapnia (amlodypina) inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz blokerów receptora angiotensyny.*

*Analiza bezpieczeństwa i skuteczności ocenianych interwencji jest bardzo ograniczona ze względu na brak badań w populacji pediatrycznej.*

*Oszacowana wielkość populacji docelowej dla nadciśnienia tętniczego oraz w leczeniu przewlekłej choroby nerek różni się, w przypadku niektórych substancji czynnych, w zasadniczy sposób od danych uzyskanych od NFZ. Biorąc pod uwagę wartość refundacji za rok 2012 u pacjentów poniżej 18 roku życia tj. 513 404 PLN oraz dane od stycznia do września 2013r. tj. 412 192 PLN, należy przypuszczać, że wydatki prognozowane na lata następne będą na podobnym poziomie.*

*Odnaleziono 12 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dla tej grupy leków.*



**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 **acebutololum, amiloridum + hydrochlorothiazidum, amlodipinum, doxazosinum, furosemidum, indapamidum, metoprololum, propranololum** oraz **spironolactonum** 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 acebutololum, amiloridum + hydrochlorothiazidum, amlodipinum, doxazosinum, furosemidum, indapamidum, metoprololum, propranololum oraz spironolactonum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” 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	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne
1	Acebutololum	Sectral 200, tabl. powł., 200 mg, 30 tabl., 5909990109920	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 roku życia
2		Sectral 400, tabl. powł., 400 mg, 30 tabl., 5909990110018		
18	Amiloridum + Hydrochlorothiazidum	Tialorid, tabl. , 5+50 mg, 50 tabl. (poj.plast.w pudeł.), 5909990206025	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	Nadciśnienie tętnicze oraz przewlekła choroba nerek - u dzieci do 18 roku życia
19		Tialorid mite, tabl. , 2,5+25 mg, 50 tabl. (poj.plast.w pudeł.), 5909990373819		
23	Amlodipinum	Adipine, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642267	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 roku życia
24		Adipine, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990642311		
25		Agen 10, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991099022		
26		Agen 5, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991098926		
27		Aldan, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008635		
28		Aldan, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991008734		
32		Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990721603		
35		Amlonor, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990642618		
36		Amlonor, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (blist.), 5909990642625		
37		Amlopin 10 mg, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048977		
38		Amlopin 5 mg, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990048939		
39		Amlozek, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990799718		
40		Amlozek, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990799817		
41		Apo-Amlo 10, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565993		
42		Apo-Amlo 5, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990565986		
43		Cardilopin, tabl. , 2,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907311		
44		Cardilopin, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907410		
45		Cardilopin, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990907519		
47		Lofral 10, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990636075		
48		Lofral 5, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990636068		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne			
49		Normodipine, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990993017					
50		Normodipine, tabl. , 10 mg, 30 tabl., 5909990993116					
51		Tenox, tabl. , 5 mg, 90 tabl. , 5909990421824					
52		Tenox, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963010					
53		Tenox, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990963119					
54		Vilpin, tabl. , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990621217					
55		Vilpin, tabl. , 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991042912					
406	Doxazosinum	Apo-Doxan 1, tabl. , 1 mg, 30 tabl., 5909990969517	76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne	Nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek - u dzieci do 18 roku życia			
407		Apo-Doxan 2, tabl. , 2 mg, 30 tabl., 5909990969616					
408		Apo-Doxan 4, tabl. , 4 mg, 30 tabl., 5909990969715					
409		Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg, 30 tabl., 5909990431410					
410		Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg, 30 tabl., 5909990431519					
411		Doxagen, tabl. o przed uwalnianiu, 4 mg, 30 tabl., 5909990037957					
412		Doxalong, tabl. o przed uwalnianiu, 4 mg, 30 tabl., 5909990790951					
413		Doxanorm, tabl. , 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990854318					
414		Doxanorm, tabl. , 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990854417					
415		Doxanorm, tabl. , 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990854516					
416		Doxar, tabl. , 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990484911					
417		Doxar, tabl. , 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990485017					
418		Doxar, tabl. , 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990485116					
419		Doxonex, tabl. , 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991149611					
420		Doxonex, tabl. , 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991149710					
421		Kamiren, tabl. , 2 mg, 30 tabl., 5909990491315					
422		Kamiren, tabl. , 4 mg, 30 tabl., 5909990491414					
423		Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990022571					
424		Prostatic 1, tabl. , 1 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990905416					
425		Prostatic 2, tabl. , 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990905515					
426		Prostatic 4, tabl. , 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990905614					
427		Zoxon 1, tabl. , 1 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990903320					
428		Zoxon 2, tabl. , 2 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990903429					
429		Zoxon 4, tabl. , 4 mg, 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.), 5909990080267					
430		Zoxon 4, tabl. , 4 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990903511					
492		Furosemidum			Furosemidum Polfarmex, tabl. , 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990223794	37.0, Leki moczopędne - pętlowe	Leczenie nadciśnienia tętniczego u dzieci
493					Furosemidum Polpharma, Furosemidum, tabl. , 40 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990135028		
525		Indapamidum			Apo-Indap, tabl. powł., 2,5 mg, 30 tabl., 5909990988716	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 roku życia
526					Diuresin SR, tabl. powł. o przed uwalnianiu, 1,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990975815		
527					Indap, kaps. twarde, 2,5 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909991162917		
528	Indapen, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990863013						

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne
529		Indapen SR, tabl. o przed 1,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990665907		
530		Indapres, tabl. powł., 2,5 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990223121		
531		Ipres long 1,5, tabl. o przed 1,5 mg, 30 tabl., 5909990012688		
532		Opamid, tabl. o przed mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990770182		
533		Rawel SR, tabl. powł. o przed uwalnianiu, 1,5 mg, 30 tabl., 5909990424801		
534		Rawel SR, tabl. powł. o przed uwalnianiu, 1,5 mg, 60 tabl., 5909990424849		
535		Symapamid SR, tabl. o przed uwalnianiu, 1,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990734993		
536		Tertensif SR, tabl. powł. o przed uwalnianiu, 1,5 mg, 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.), 5909990738212		
722	Metoprololum	Metocard, tabl. , 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990034420	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 roku życia
723		Metocard, tabl. , 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990034529		
909	Propranololum	Propranolol WZF, tabl. , 10 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990112111	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	Leczenie nadciśnienia tętniczego - u dzieci do 18 roku życia
910		Propranolol WZF, tabl. , 40 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990112210		
1127	Spironolactonum	Spirolon, tabl. , 25 mg, 20 tabl. (1 blist.po 20 szt.), 5909990110216	38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton	Nadciśnienie tętnicze - u dzieci do 18 roku życia
1128		Spirolon, tabl. , 25 mg, 100 tabl., 5909990110223		
1129		Spirolon, 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		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

### Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze występujące w populacji dzieci i młodzieży do 18 roku życia nie jest zjawiskiem odosobnionym i stanowi jeden z czynników ryzyka przedwczesnych zgonów, pojawiania się uszkodzeń narządowych i incydentów sercowo-naczyniowych w przyszłości. Trudności dotyczące braku powszechnie obowiązującej definicji NT oraz możliwości dokładnego, optymalnego oszacowania norm dla ciśnienia tętniczego (CT) w analizowanej populacji, związane są m.in. z rozwojem dziecka, wchodzeniem w okres dojrzewania, co wskazuje na konieczność porównywania jednostkowych wartości CT w odniesieniu do wieku, masy ciała oraz wzrostu oraz ujednoczenia wykorzystywanych metod diagnostycznych. Obecnie, NT u dzieci i młodzieży uznaje się za powszechny problem medyczny, wymagający odpowiedniego dostosowania diagnostycznego i terapeutycznego, przy wykorzystaniu odrębnych norm niż u populacji dorosłej, odrębnych metod leczniczych by zapobiegać występowaniu powikłań sercowo-naczyniowych po 2 dekadzie życia i w wieku późniejszym.

Rozpoznanie PChN we wszystkich V stadiach choroby zaproponowanych przez National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative stanowi istotny problem medyczny dla populacji dorosłych. Ograniczone badania epidemiologiczne częstości pojawiania się choroby w grupie dzieci i młodzieży do lat 18, nie pozwala na rzetelną ocenę jego rozpowszechnienia. Diagnostowanie w kierunku PChN skupia się wokół oceny uszkodzonej struktury narządu i jego funkcjonalności, trwającej co najmniej kwartał i/lub wartości przesączania kłębuszkowego (GRF), wynoszącego średnio, pomiędzy 2 a 12 rż. – 133 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, a od 13 do 21 rż. - 140 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Zapadalność na PChN wśród dzieci i młodzieży do 20 rż. oceniono w latach 1999-2000 na 21,1 przypadków / 1 milion dzieci (włoskie badanie Italkid). Chorobowość z kolei ustanowiono na

poziomie 74,7 / 1 milion dzieci. Najczęstszą przyczyną choroby były wady wrodzone nerek oraz wady układu moczowego (ok. 50% przypadków, a także nefropatia kłębuszkowa czy nefropatia cukrzycowa). Uszkodzenie nerek diagnozuje się na postawie albuminurii, białkomoczu, krwinkomoczu, stężenia kreatyniny w surowicy czy wyniku z przeprowadzonego badania USG. NT, jako czynnik inicjujący lub przyspieszający generowanie uszkodzeń nerkowych warunkuje potrzebę szybkiego diagnozowania, zapewnienia odpowiedniej terapii lekowej i stałego monitoringu parametrów w celu zapobiegania progresji choroby i powstawania narządowych powikłań.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Acebutolol jest kardioselektywnym lekiem beta-adrenolitycznym. Hamuje główne aktywność zlokalizowanych w sercu receptorów adrenergicznych typu  $\beta_1$ . Główne skutki działania acebutololu to zmniejszenie częstości akcji serca, zwłaszcza w trakcie wysiłku i obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym o średnio silnym działaniu. Mechanizm tego działania polega na bezpośrednim wpływie na hamowanie zwrotnego transportu jonów sodowych w kanalikach dystalnych krętych, co w efekcie powoduje zwiększenie natriurezy i diurezy. Zwiększone wydalanie sodu pociąga za sobą wydalanie jonów potasu, wskutek zahamowania wymiany jodów sodu i potasu w kanalikach dystalnych, czemu zapobiega amilorid znajdujący się w preparacie.

Amlodypina jest antagonistą wapnia, który hamuje napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie tętnic.

Doksazosyna jest selektywnym blokerem receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych, o przedłużonym działaniu. Zmniejsza kurczliwość mięśniówki gładkiej ściany obwodowych naczyń krwionośnych, co prowadzi do spadku obwodowego oporu naczyniowego i do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Jej wpływ na czynność serca jest nieistotny i przejściowy. Doksazosyna obniża całkowite stężenie cholesterolu, jego frakcji LDL i całkowite stężenie triglicerydów oraz podwyższa stężenie frakcji HDL-cholesterolu we krwi.

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.

Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierająca pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych podobnych do tiazydowych leków moczopędnych, działających poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków i w mniejszym stopniu potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i wywołując działanie przeciwnadciśnieniowe.

Metoprolol jest selektywnym lekiem  $\beta_1$ -adrenolitycznym, tzn. hamuje receptory  $\beta_1$ -adrenergiczne w sercu w dawkach znacznie niższych od koniecznych do zablokowania receptorów  $\beta_2$ -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.

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.

Spirolakton jest konkurencyjnym antagonistą działania mineralokortykoidosteroidów, spośród których aldosteron jest najsilniejszym i naturalnie występującym hormonem. Spirolakton działa pierwotnie przez konkurencyjne łączenie z receptorami w miejscach wymiany sodu-potasu zależnych od aldosteronu w dystalnej pętli kanalka nerkowego. Spirolakton powoduje zwiększenie ilości wydalanego sodu, wody z zachowaniem potasu. Dzięki mechanizmowi działania spironolakton działa zarówno jako lek moczopędny, jak i lek obniżający ciśnienie.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Analizowane substancje zostały porównane z innymi substancjami możliwymi do zastosowania w ocenianych wskazaniach (potencjalne komparatory). Proces poszukiwania potencjalnych komparatorów obejmował

Obwieszczenie Ministra Zdrowia, Prezesa Urzędu Rejestracji, dokumenty rekomendacji klinicznych oraz ręczne przeszukiwanie charakterystyk produktów leczniczych. Komparatory selekcjonowano za pomocą predefiniowanych kryteriów, w oparciu o które uwzględniono ostatecznie 16 substancji: bisoprolol, captopril, chlortalidone, clonidinum, diltiazemu, enalapril, isradipine, lisinoprilum, losartanum, losartanum, methyldopa, pindolol, torasemid, valsartanum, verapamil.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej wybranych leków stosowanych we wskazaniach innych niż ujęte w ich charakterystykach leczniczych. Włączono do niej 13 badań.

W badaniach RCT porównywano następujące technologie: metoprolol vs placebo; amlodypina vs placebo ; amlodypina vs irbesartan; propranolol vs brak interwencji; amlodypina vs felodypina+nifedypina; amlodypina vs losartan.

We wszystkich badaniach obserwacyjnych substancją ocenianą była amlodypina w różnych zakresach dawek.

Dla pozostałych substancji (acebutol, furosemid, metoprolol, spironolakton, doxazosin oraz amilorid + hydrochlorotiazyd) nie zidentyfikowano badań pierwotnych oceniających te technologie w analizowanych wskazaniach, dlatego też wnioskowanie o ich skuteczności i bezpieczeństwie jest niemożliwe.

Populację badaną stanowiły głównie dzieci w wieku 6-16 lat, 6-18 lat z nadciśnieniem tętniczym. Często z towarzyszącymi problemami zdrowotnymi lub dodatkowymi interwencjami: współistniejąca choroba nerek, po operacji zwężenia cieśni aorty piersiowej lub po przeszczepie nerek.

Liczebność pacjentów w badaniach RCT wahała się od 11 pacjentów do 268 pacjentów. Długość okresu leczenia dla badań RCT mieściła się w przedziale 4 – 16 tygodni. Podstawę opracowania analizy klinicznej stanowiły badania RCT o typie superiority.

Pomimo zastosowania bardzo szerokiego sposobu wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących wszystkie badane technologie ze zidentyfikowanymi komparatorami.

Dzięki szerokiemu wyszukiwaniu badań pierwotnych oraz wtórnych można z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że w toku analizy klinicznej zidentyfikowano wszystkie dostępne dowody naukowe na skuteczność i bezpieczeństwo badanych technologii w ocenianych wskazaniach, stąd też ryzyko tzw. publication bias, polegającego na nieuwzględnieniu w analizie badań i wyników nieopublikowanych lub niedostępnych, jest niskie.

W odniesieniu do skuteczności największą z możliwych pewność oszacowań zidentyfikowano w dwóch przypadkach:

- korzyści stosowania metoprololu w porównaniu z placebo w zmianie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (po 4 tygodniach leczenia u dzieci w wieku 6-16 lat z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym),
- korzyści stosowania amlodypiny w porównaniu z felodypiną+nifedypiną w średniej wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi po 4 tygodniach terapii (dzieci z nadciśnieniem tętniczym, po przeszczepie nerki).

Przy czym w drugim przypadku, należy wziąć pod uwagę ograniczenia wiarygodności zewnętrznej.

Ocena bezpieczeństwa pochodząca z badań porównawczych dostarczyła oszacowań o średniej pewności (wg GRADE) dla następujących punktów końcowych:

- zaprzestanie udziału w badaniu z powodu działania niepożądanego (brak różnic pomiędzy metoprololem i placebo),
- działanie niepożądane – wzmożone zmęczenie (brak różnic pomiędzy metoprololem i placebo).

Wyniki długookresowej oceny bezpieczeństwa zwracają uwagę na poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem amlodypiny w dawce 0.05 mg – 5 mg / dzień. Częstość ich występowania została oszacowana w badaniach od 2 – 28%. Wśród wymienianych pojawiły się zapalenie płuc i krwawienie z pęcherza moczowego. Mimo ograniczeń wiarygodności wewnętrznej (badania obserwacyjne) należy te wyniki traktować z uwagą, ponieważ dostarczają dowodów na tzw. efektywność praktyczną.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego i szacowana populacja**

#### *Nadciśnienie tętnicze*

W kalkulacjach do ustalenia populacji dzieci do 18 roku życia w leczeniu nadciśnienia tętniczego przyjęte zostały następujące założenia:

- 1) Populacja generalna wszystkich osób do 18 roku życia została ustalona na podstawie danych GUS z roku 2011 – stan aktualny na dzień 31.12.2011.

- 2) Dokładne dane dotyczące chorobowości na nadciśnienie tętnicze u osób do 18 roku życia w Polsce są trudno dostępne. Na podstawie przeanalizowanych publikacji ustalono następujące wartości chorobowości w poszczególnych wariantach:
  - i) wariant minimalny [1,5%]
  - ii) wariant prawdopodobny [3,5%]
  - iii) wariant maksymalny [4,9%]
- 3) Wykrywalność NT ustalono na poziomie 70% (wg badania NATPOL 2011 prowadzonego w ostatnich latach).
- 4) Nie wszyscy pacjenci wymagają leczenia farmakologicznego. U niektórych z powodzeniem można stosować terapię polegającą na zmianie diety, zwiększeniu aktywności fizycznej. Na podstawie badania ustalono wskaźnik leczenia farmakologicznego, które konieczne jest u 70% pacjentów z nadciśnieniem.

Szacowane roczne koszty finansowania ocenianych substancji (PLN) oraz wielkość populacji docelowej dla nadciśnienia tętniczego u dzieci do 18 roku życia, wynoszą w wariantach minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym odpowiednio:

- Acebutolol: 63,2 tys. (210 osób); 107,2 tys. (491 osób); 137,9 tys. (687 osób);
- Amilorid + HCTZ: 159,1 tys. (705 osób); 236,0 tys. (1645 osób); 289,9 tys. (2303 osób);
- Amlodypina: 2,05 mln (7816 osób); 4,78 mln (18238 osób); 6,24 mln (25534 osób);
- Doxazosin: 1,20 mln (2279 osób); 2,36 mln (5318 osób); 3,17 mln (7446 osób);
- Furosemid: 0,73 mln (3513 osób); 1,04 mln (8197 osób); 1,26 mln (11475 osób);
- Indapamid: 2,72 mln (8912 osób); 4,63 mln (20794 osób); 5,98 mln (29112 osób);
- Metoprolol: 0,51 mln (2213 osób); 0,77 mln (5163 osób); 0,95 mln (7229 osób);
- Propranolol: 0,12 mln (654 osób); 0,16 mln (1526 osób); 0,19 mln (2137 osób);
- Spironolakton: 1,11 mln (3736 osób); 1,89 mln (8719 osób); 2,43 mln (12206 osób);

#### *Przewlekła choroba nerek*

W wyliczeniach do ustalenia populacji dzieci do 18 roku życia w leczeniu przewlekłej choroby nerek przyjęte zostały następujące założenia:

- 1) Populacja generalna wszystkich osób do 18 roku życia została ustalona na podstawie danych GUS z roku 2011 – stan aktualny na dzień 31.12.2011.
- 2) Dane dotyczące chorobowości w populacji dziecięcej ustalono na podstawie publikacji dotyczącej omówienia wyników programu PolNef 2007 – najlepszego dostępnego źródła pozwalającego na oszacowanie populacji z tym problemem zdrowotnym (ograniczone dane odnośnie występowania wszystkich stadiów nasilenia choroby u dzieci zmusiły autorów do bazowania na danych dotyczących dorosłych z populacji Polski, przy czym uwzględniono mniejszą częstość występowania u dzieci). Zgodnie z tym przyjęto następujące warianty:
  - i) wariant minimalny [10%]
  - ii) wariant prawdopodobny [15%]
  - iii) wariant maksymalny [20%]
- 3) Z literatury wynika, że przewlekła choroba nerek może pozostać nie wykryta w znaczącej liczbie przypadków w początkowych stadiach, ponieważ przebiegają one bezobjawowo. Na podstawie publikacji ustalono poziom wykrywalności na 2%.
- 4) Substancje oceniane pomimo wskazań pozarejestacyjnych w przewlekłej chorobie nerek de facto służą w celu obniżenia ciśnienia tętniczego (leczenie renoprotekcyjne) wśród pacjentów tego wymagających. Większość pacjentów z PChN wymaga leczenia przeciwnadciśnieniowego. Procent pacjentów wymagający takiej terapii oszacowano na 68%.

Szacowane roczne koszty finansowania ocenianych substancji (PLN) oraz wielkość populacji docelowej dla nadciśnienia tętniczego u dzieci do 18 roku życia, wynoszą w wariantach minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym odpowiednio:

- Amilorid + HCTZ: 159,9 tys. (280 osób); 168,4 tys. (421 osób); 176,8 tys. (561 osób);
- Doxazosin: 0,79 mln (907 osób); 0,95 mln (1361 osób); 1,12 mln (1815 osób).

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Rekomendacje European Society of Hypertension odnoszą się pozytywnie do terapii nadciśnienia u dzieci z wykorzystaniem produktów leczniczych zawierających substancje z grup: diuretyki (amilorid, chlortalidon

hydrochlorotiazyd, furosemid, spironolakton), beta-blokerów (atenolol, metoprolol, propranolol), blokerów kanału wapniowego (amlodypina, felodypina, nifedypina), inhibitorów konwertazy angiotensyny (katopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, ramipril) oraz blokerów receptora angiotensyny (kandesartan, irbesartan, losartan, walsartan). Rekomendacje zostały wydane w oparciu o ekstrapolację przesłanek patofizjologicznych i doświadczeniu klinicznym ekspertów uczestniczących w tworzeniu rekomendacji.

Odnaleziono 12 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych:

- cztery pozytywne rekomendacje wydane przez francuski HAS dotyczące utrzymania wnioskowanych technologii na liście leków refundowanych w ocenianym wskazaniu (nadciśnienie tętnicze z możliwością użycia w populacji pediatrycznej).
- osiem pozytywnych rekomendacji (dotyczących czterech substancji) wydanych przez tę samą instytucję również dotyczących utrzymania wnioskowanych technologii na liście leków refundowanych w ocenianym wskazaniu, przy czym w publikowanych dokumentach nie stwierdzano w jakikolwiek sposób, że substancja jest wyłącznie do stosowania u dorosłych lub ograniczenia/wykluczenia stosowania u dzieci. Przyjęto zatem możliwość jej zastosowania u osób poniżej 18 roku życia i zaprezentowano w niniejszym opracowaniu.

Jedna negatywna rekomendacja wydana została w Walii.

W pozostałych krajach nie odnaleziono ani pozytywnych, ani negatywnych rekomendacji dotyczących finansowania wnioskowanych technologii w ocenianych wskazaniach. Instytucje nie wydały również żadnej rekomendacji dotyczącej finansowania ze środków publicznych dla grup leków do których należą wnioskowane technologie, czyli: leki beta-adrenolityczne, leki moczopędne (diuretyki), antagoniści wapnia, leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej. W przypadku Australii, pomimo braku wydanych rekomendacji, większość wnioskowanych technologii (7/9) znajduje się na liście leków refundowanych (General Schedule).

Francuskie pozytywne rekomendacje odnoszą się do następujących technologii wnioskowanych: acebutololu, amlodypiny, furosemidu i spironolaktonu. Pozostałe osiem, w których brak jakiegokolwiek określenia o wskazaniu lub przeciwwskazaniu/wykluczeniu stosowania u dzieci, odnosi się do: amiloridu w kombinacji z hydrochlorotiazylem, indapamidem, metoprololem i propranololem.

Negatywna rekomendacja została wydana w Walii przez AWMSG. Dotyczy ona preparatu Istin, w którym substancją czynną jest amlodypina, a podmiotem odpowiedzialnym Pfizer. Negatywna rekomendacja dotyczy zatwierdzenia do stosowania wnioskowanej technologii w NHS Walii w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej lub naczynioskurczowej (Prinzmetal). W treści dokumentu brak jakiegokolwiek odniesienia do osób poniżej 18 roku życia, a także ograniczenia stosowania substancji wyłącznie u osób dorosłych. Powodem negatywnej rekomendacji jest brak dokonania oceny technologii wnioskowanej przez NICE lub AWMSG. Tym samym wnioskowana technologia nie powinna być przepisywana na receptę rutynowo w obrębie NHS w Walii we wskazaniach określonych powyżej.

## **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-434-4/2013, Stosowanie acebutololu, amiloridu+ hydrochlorotiazylu, amlodypiny, doksazosyny, furosemidu, indaparyny, metoprololu, propranololu i spironolaktonu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Warszawa, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.