



Rekomendacja nr 63/2013

z dnia 10 czerwca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Trandate (labetaloli hydrochloridum), tabletki a 100 mg, we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Trandate (labetaloli hydrochloridum), tabletki a 100 mg, we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Trandate (labetaloli hydrochloridum) tabletki po 100 mg, we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży, pod warunkiem stosowania leku w II linii leczenia (po metyldopa).

Produkt leczniczy będący przedmiotem rozważań, posiada we wnioskowanym wskazaniu udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, potwierdzone rekomendacjami szeregu międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Trandate (labetaloli hydrochloridum) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium PR oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych.

Produkt ten może jednak być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.



Problem zdrowotny

U kobiet w prawidłowo przebiegającej ciąży stwierdza się tendencję do niskich wartości ciśnienia tętniczego, które w II trymestrze fizjologicznie obniża się – średnio o 15 mm Hg w porównaniu z wartościami obserwowanymi przed ciążą. Natomiast w III trymestrze ciśnienie tętnicze powraca do wartości wejściowych lub może je przekraczać.

U kobiet z prawidłowo przebiegającą ciążą obserwuje się zwiększenie pojemności minutowej serca, zmniejszenie oporu obwodowego oraz zwiększenie objętości krwi krążącej.

Nadciśnienie tętnicze występuje u około 5% wszystkich ciężarnych kobiet, zaś podwyższone ciśnienie i jego powikłania stanowią ważną przyczynę chorobowości i umieralności matki, płodu i noworodka.

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. European Society of Cardiology, ESC) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnieniowego (European Society of Hypertension, ESH) z 2003 roku nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży rozpoznaje się na podstawie ciśnienia skurczowego ≥ 140 mm Hg lub rozkurczowego ≥ 90 mm Hg, stwierdzonego podczas dwóch niezależnych pomiarów.

W leczeniu nie ma powszechnie akceptowanych i jednolitych zasad postępowania. Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie jest małe, a głównym celem terapii jest zmniejszenie ryzyka progresji do pełnoobjawowej zrzucawki i minimalizacja działań niepożądanych leczenia u dziecka.

Postępowanie nefarmakologiczne obejmuje ograniczenia aktywności fizycznej; nie zaleca się redukcji masy ciała ani ograniczenia spożycia sodu w diecie.

Według American Society of Hypertension wskazaniem do farmakoterapii jest: w przejściowym nadciśnieniu tętniczym w ciąży ciśnienie rozkurczowe >105 mmHg, w przewlekłym nadciśnieniu tętniczym ciśnienie $>150-160/100-110$ mmHg.

Decyzja o farmakoterapii wymaga uwzględnienia kontekstu klinicznego (tempo wzrostu ciśnienia, objawy narządowe, powikłania narządowe). Zaleca się preparaty najbezpieczniejsze dla dziecka (kolejno: metyldopę, labetalol, nifedipinę).

Ciężkie nadciśnienie tętnicze ($>170/110$ mmHg) wymaga hospitalizacji, a lekami z wyboru są podawane parenteralnie labetalol, doustnie metyldopa, nifedipina, w ostateczności nitrogliceryna lub nitroprusydek sodu (toksyczny dla płodu). Nie należy stosować hydralazyny z uwagi na ryzyko powikłań przebiegu ciąży.

W łagodnym stanie przedzrucawkowym wystarczająca jest obserwacja. Pacjentki z ciężkim stanem przedzrucawkowym powinny być przyjęte do ośrodka o 3 stopniu referencyjności i monitorowane w celu wykrycia objawów stanu zagrożenia matki i/lub płodu. Podawane dożylnie hydralazyna, labetalol i nitrogliceryna są często stosowane w leczeniu nadciśnienia u pacjentek z zrzucawką (ESC i ESH odradzają dożylne stosowanie dihydralazyny w ciąży).

U kobiet, u których w ciąży wystąpił wzrost ciśnienia tętniczego, zwiększone jest ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego, chorób układu krążenia i zaburzeń metabolicznych.

Oszacowania wnioskowanej populacji według opinii ekspertów klinicznych wskazują, że nadciśnienie tętnicze dotyczy około 10 – 15% kobiet w wieku rozrodczym.

Opis wnioskowanego świadczenia

Trandate obniża ciśnienie krwi przede wszystkim poprzez blokowanie receptorów alfa-adrenergicznych w tętniczkach obwodowych zmniejszając opór obwodowy. Występująca jednocześnie blokada receptorów beta chroni serce przed odruchem współczulnym wywołanym przez rozszerzenie naczyń obwodowych. Rzut serca obniża się nieznacznie w spoczynku i po umiarkowanym wysiłku. Wzrost ciśnienia skurczowego podczas wysiłku obniża się po zastosowaniu Trandate, odpowiednio zmiany ciśnienia rozkurczowego utrzymują się w normie. Oczekuje się, że przedstawione powyżej działanie Trandate wpływa znacznie na skuteczność leczenia nadciśnienia.

Trandate jest wskazany w leczeniu wszystkich postaci nadciśnienia, również nadciśnienia w ciąży i wszystkich stopni nadciśnienia (łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego), gdy wskazane jest stosowanie terapii doustnej. Trandate jest wskazany w leczeniu pacjentów cierpiących na dusznicę bolesną w połączeniu z nadciśnieniem.

Preparat Trandate dostępny jest także w tabletkach po 200 mg.

Alternatywna technologia medyczna

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży należą:

- chlorowodorek werapamilu – zakres wskazań objętych refundacją: profilaktyka i leczenie dławicy piersiowej (przewlekła stabilna dławica piersiowa, niestabilna dławica piersiowa, dławica Prinzmetal); tachykardie nadkomorowe (napadowy częstokurcz nadkomorowy, migotanie lub trzepotanie przedsionków z szybką czynnością komór (z wyłączeniem zespołu WPW)); łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze samoistne.
- metyldopa,
- nifedipina,
- hydralazyna, dihydralazyna,

Spośród wyżej wymienionych substancji, jedynie chlorowodorek werapamilu (Staveran) jest refundowany ze środków publicznych. Metyldopa nie jest refundowana, ale jest dopuszczona do obrotu na terenie RP, natomiast hydralazyna, dihydralazyna i nifedypina nie są dopuszczone do obrotu na terenie RP.

Skuteczność kliniczna

Publikacja [Duley 2007](#) to przegląd systematyczny 24 badań klinicznych oceniający skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwnadciśnieniowych w terapii wysokiego nadciśnienia tętniczego krwi w okresie ciąży.

Labetalol vs hydralazyna

W trzech badaniach z randomizacją i zaślepieniem (*N Ireland 1991, South Africa 1987, USA 1987* łącznie n=69) porównywano Labetalol z hydralazyną. Tylko w jednym badaniu (20 kobiet) odnotowano występowanie utrzymującego się wysokiego ciśnienia krwi [RR= 3,00 (95%CI: 0,79; 11,44)] pomimo zastosowanego leczenia. W pozostałych przypadkach oba leki okazały się być skuteczne w leczeniu nadciśnienia u kobiet w ciąży. Jednakże autorzy wspominają o braku jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność jednego z porównywanych leków.

Labetalol vs metyldopa

W jednym badaniu z randomizacją (*England 1982, n=74*) porównywano labetalol z metyldopą. Autorzy wspominają o braku wystarczających danych do wysnucia wiarygodnych wniosków na temat analizy porównawczej efektów terapeutycznych obu leków.

Labetalol vs diazoksyd

Leczenie z udziałem leku labetalol wiązało się z występowaniem mniejszego niedociśnienia w porównaniu do terapii diazoksydem, różnica na granicy istotności statystycznej [RR= 0,06 (95%CI: 0,00; 0,99)]. Potrzeba cesarskiego cięcia była częstsza w przypadku stosowania terapii diazoksydem [RR= 0,43 (95%CI: 0,18; 1,02) – wynik na granicy istotności statystycznej]. Pozostałe dane prezentowane w badaniach nie wystarczały na wysnucie innych wniosków dla tego porównania.

Bezpieczeństwo stosowania

Zwykle działania uboczne stosowania Tandate występują w pierwszych tygodniach leczenia i mają charakter przejściowy.

Działania niepożądane obejmują: ból głowy, stany przygnębienia i ospałości, trudność w oddawaniu moczu, bóle w nadbrzuszu, nudności i wymioty, swędzenie skóry głowy, liszaj rumieniowaty. Działanie niepożądane przy wysokich dawkach to głównie hipotonia ortostatyczna.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia wskazał, że w ramach procedury importu docelowego wnioskowanego produktu leczniczego Labetaloli hydrochloridum w latach 2012 – 2013 liczba wniosków na refundację przedmiotowego produktu wynosiła odpowiednio 9 i 8, co odpowiada 38 i 33 opakowaniom po 56 tabl., sprowadzanym z Wielkiej Brytanii na kwoty odpowiednio 2340,8 i 1374,12 PLN netto. Przedstawione kwoty to wielkości, o które wnioskowano, a nie wartości, które zostały w rzeczywistości rozliczone przez NFZ.

W III kwartale 2012 r. średnia cena opakowania po 56 tabl. wynosiła 61,60 PLN, natomiast w I kwartale 2013 41,64 PLN netto.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, a także rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Trandate (labetaloli hydrochloridum) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży, w bazach bibliograficznych instytucji i towarzystw naukowych.

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych (ACOG 2012, NICE 2012, Association of Ontario Midwives 2012, PTNT 2011, ESC 2011, King Edward Memorial Hospital Australia 2011, NICE 2010, RCOG 2010, ASH 2008, JOGC 2008, ESH / ESC 2007, AHA 2003) i 1 rekomendację refundacyjną (HAS 2012).

Wszystkie odnalezione rekomendacje są pozytywne.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-8/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Trandate (Labetaloli hydrochloridum), tabletki a 100 mg we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży, na podstawie art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 85/2013 z dnia 10 czerwca 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Trandate (labetaloli hydrochloridum) tabletki po 100 mg, we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2013 z dnia 10 czerwca 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Trandate (labetaloli hydrochloridum) tabletki po 100 mg, we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nr: AOTM-OT-431-13/2013. Trandate (Labetaloli hydrochloridum) tabletki po 100 mg, we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego