



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Carvedilolum
we wskazaniu zastoinowa niewydolność serca
w przypadkach innych niż określone w ChPL –
u dzieci do 18 roku życia

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

Raport nr: AOTMiT-OT-434-42/2015

Data ukończenia: 19 stycznia 2016 r.

Wykaz skrótów

ACE – ang. *angiotensin-converting-enzyme*, konwertaza angiotensyny

AE – ang. *adverse events*, zdarzenia niepożądane

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AIAT – aminotransferaza alaninowa

AOTMiT, Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AspAT – aminotransferaza asparaginowa

b.d. – brak danych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – ang. *confidence interval*, przedział ufności

EMA – European Medicines Agency

ESC – European Society of Cardiology

FDA – U. S. Food and Drug Administration

GGT – gammaglutamylotransferaza

IS – istotny statystycznie

ISHLT – International Society for Heart and Lung Transplantation

ITT – ang. *intention-to-treat*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LPZ – leki przeciwzapalne

nd – nie dotyczy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NYHA – New York Heart Association

OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans

QoL – ang. *quality of life*, jakość życia

RCT – ang. *randomized controlled trial*, badanie randomizowane z grupą kontrolną

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej – ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

WHO EML – World Health Organization Essential Medicines List

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	7
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	9
3.1. Interwencja oceniana	9
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	9
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	9
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	10
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	11
5.2. Bezpieczeństwo stosowania	12
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	14
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	14
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	22
7. Podsumowanie	22
8. Załączniki	25
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji.....	25
8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych	25
8.3. Strategie wyszukiwania publikacji	25
9. Piśmiennictwo	25

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2015-12-29
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancję czynną *carvedilolum* we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *carvedilolum*, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych wraz z zakresem wskazań - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU.

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Carvedilolum			
Atram 12,5 Carvedilolum 12,5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990570430	Zentiva K.S., Czechy
Atram 25 Carvedilolum 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570409	Zentiva K.S., Czechy
Atram 6,25 Carvedilolum 6,25 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990570454	Zentiva K.S., Czechy
Avedol Carvedilolum 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074099	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A., Polska
Avedol Carvedilolum 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074129	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A., Polska
Avedol Carvedilolum 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074051	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A., Polska
Carvedigamma 12,5 mg Carvedilolum 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990419654	Worwag Pharma GmbH & Co.Kg, Niemcy

Carvedigamma 25 mg Carvedilolum 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990419609	Worwag Pharma Gmbh & Co.Kg, Niemcy
Carvedigamma 6,25 mg Carvedilolum 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990419685	Worwag Pharma Gmbh & Co.Kg, Niemcy
Carvedilol-ratiopharm Carvedilolum 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727148	Ratiopharm Gmbh, Niemcy
Carvedilol-ratiopharm Carvedilolum 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727193	Ratiopharm Gmbh, Niemcy
Carvedilol-ratiopharm Carvedilolum 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727100	Ratiopharm Gmbh, Niemcy
Carvedilolum 123ratio Carvedilolum 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338856	123ratio Sp. z o. o., Polska
Carvedilolum 123ratio Carvedilolum 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338931	123ratio Sp. z o. o., Polska
Carvedilolum 123ratio Carvedilolum 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338788	123ratio Sp. z o. o., Polska
Carvetrend Carvedilolum 12,5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991017019	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o., Polska
Carvetrend Carvedilolum 25 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909991017118	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o., Polska
Carvetrend Carvedilolum 3,125 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991016814	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o., Polska
Carvetrend Carvedilolum 6,25 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991016913	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o., Polska
Coryol Carvedilolum 6,25 mg	30 szt.	5909990983315	Krka D.D. Novo Mesto, Słowenia
Coryol 12,5 mg Carvedilolum 12,5 mg	30 szt.	5909990216505	Krka D.D. Novo Mesto, Słowenia
Coryol 25 mg Carvedilolum 25 mg	30 szt.	5909990216567	Krka D.D. Novo Mesto, Słowenia
Coryol 3,125 mg Carvedilolum 3,125 mg	30 szt.	5909990216604	Krka D.D. Novo Mesto, Słowenia
Dilatrend Carvedilolum 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990717613	Roche Polska Sp. z o. o., Polska
Dilatrend Carvedilolum 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990716111	Roche Polska Sp. z o. o., Polska
Hypoten Carvedilolum 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048489	Orion Corporation, Finlandia
Hypoten Carvedilolum 12,5 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990048496	Orion Corporation, Finlandia
Hypoten Carvedilolum 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048502	Orion Corporation, Finlandia
Hypoten Carvedilolum 25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990048540	Orion Corporation, Finlandia
Hypoten Carvedilolum 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048465	Orion Corporation, Finlandia
Hypoten Carvedilolum 6,25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990048472	Orion Corporation, Finlandia
Symtrend Carvedilolum 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074754	Symphar Sp. z o. o., Polska
Symtrend Carvedilolum 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074662	Symphar Sp. z o. o., Polska
Symtrend Carvedilolum 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074792	Symphar Sp. z o. o., Polska
Vivacor Carvedilolum 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687909	Symphar Sp. z o. o., Polska

Vivacor Carvedilolum 12,5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687930	Symphar Sp. z o. o., Polska
Vivacor Carvedilolum 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687862	Symphar Sp. z o. o., Polska
Vivacor Carvedilolum 25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687879	Symphar Sp. z o. o., Polska
Vivacor Carvedilolum 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687886	Symphar Sp. z o. o., Polska
Vivacor Carvedilolum 6,25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687893	Symphar Sp. z o. o., Polska

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do przedmiotowego zlecenia (pismo PLA.4600.512.2015.2.ISU), ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
1.	Carvedilolum	doustna	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancje czynne *carvedilolum*, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazana w Rozdziale 1. technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-RK-434-1/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-RK-434-1/2013. Zaktualizowano informacje na temat działań
--	--

charakterystyk produktów leczniczych	niepożądanych ocenianych produktów.
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono nowe wytyczne ISHLT 2014 dotyczące postępowania u pacjentów pediatrycznych z niewydolnością serca. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 publikację spełniającą kryteria włączenia – przegląd systematyczny Prijic 2014. Opisano również zaktualizowane działania niepożądane na podstawie ChPL produktu leczniczego Vivacor. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi nowymi dowodami naukowymi opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	W rozdziale 6. niniejszego opracowania. zaprezentowano dane uzyskane dla ocenianej interwencji od NFZ pismem z dnia 15.01.2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 1 eksperta klinicznego. Opinię otrzymaną od eksperta przedstawiono w rozdziale 3.1 Interwencja oceniana i 3.2 Alternatywne technologie medyczne.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Patrz raport nr AOTM-RK-434-1/2013, Rozdz. 2.2.1.2.

Opinie otrzymane od ekspertów klinicznych:

Zgodnie z opinią eksperta prof. dr hab. Jacka Białkowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej, karwedilol powinien być finansowany w rozpatrywanym wskazaniu. Prof. Białkowski argumentuje swoją opinię następująco: „Lek sprawdzony w praktyce klinicznej, potwierdzony w piśmiennictwie np. JAMA 2007 (Journal of the American Medical Association) Shaddy et al.”.

Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości

W 2013 roku Rada Przejrzystości wydała opinię dotyczącą zasadności dalszego finansowania karwedilolu w omawianym wskazaniu. Treść opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Poprzednia Opinia Rady Przejrzystości

Substancja czynna, postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych	Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu			
		Nr opinii	Data opinii	Treść (meritum) opinii	uzasadnienie opinii
Carvedilolum, postać doustna	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	389/2013	30.12.2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję karwedilolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia	Stosowanie karwedilolu w populacji pediatrycznej w omawianych wskazaniach stanowi zaakceptowaną od wielu lat praktykę kliniczną.

3.2. Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie na liście leków refundowanych w ocenianym wskazaniu nie znajdują się inne substancje czynne niż karwedilol. Wytyczne kliniczne wymieniają β -blokery jako jedną z opcji u pacjentów z objawową dysfunkcją skurczową lewej komory, nie wyszczególniają jednak konkretnych substancji czynnych.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego ds. kardiologii dziecięcej (Prof. dr hab. Jacek Białkowski), technologie alternatywną dla karwedilolu w rozpatrywanym wskazaniu mogą stanowić inne β -blokery.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Poszukiwano wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po dacie zakończenia prac nad raportem nr AOTM-RK-434-1/2013 (poszukiwano dokumentów wytycznych na stronach tych samych towarzystw). Odnaleziono wytyczne ISHLT dotyczące postępowania w niewydolności serca u pacjentów pediatrycznych. Wytyczne dopuszczają stosowanie β -blokerów u pacjentów pediatrycznych z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową, nie wskazują jednak konkretnych preparatów z tej grupy.

Tabela 3. Wytyczne praktyki klinicznej – niewydolność serca u pacjentów pediatrycznych.

Kraj/kontynent	Organizacja	Rok	Treść
----------------	-------------	-----	-------

Kraj/ kontynent	Organizacja	Rok	Treść
Międzynarodowe	<p style="text-align: center;">ISHLT (<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>)</p>	2014	<p>Leczenie farmakologiczne dzieci z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową:</p> <p>Diuretyki powinny być stosowane u pacjentów z zatrzymaniem płynów.</p> <p>Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE): powinny być stosowane rutynowo z objawową lub bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory, chyba, że występują przeciwwskazania. Stosowanie powinno się rozpocząć od małych dawek, które powinny być stopniowo zmniejszane do maksymalnej tolerowanej dawki. Nie wymieniono konkretnych preparatów z grupy inh bitorów ACE.</p> <p>β-blokery: Można rozważyć stosowanie β-blokerów u dzieci z objawową dysfunkcją skurczową lewej komory, szczególnie gdy komora systemowa ma morfologię lewej komory. Stosowanie beta-blokerów może być też rozważone u pacjentów z bezobjawową dysfunkcją lewej komory. W obu przypadkach leczenie powinno zaczynać się od stosowania małych dawek, które następnie powinny być stopniowo zwiększane. Nie wymieniono konkretnych preparatów z grupy β-blokerów.</p> <p>Blokery receptora aldosteronowego: można rozważyć stosowanie u dzieci z objawową dysfunkcją skurczową lewej komory.</p> <p>Antagoniści receptora angiotensyny: mogą być stosowane u dzieci z dysfunkcją skurczową komory, u których korzystna byłaby blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron, a którzy mają wskazania do stosowania inh bitorów ACE.</p> <p>Digoksyna i glikozydy nasercowe: nie są zalecane u dzieci z bezobjawową dysfunkcją lewej komory, mogą być natomiast stosowane u dzieci z objawową niewydolnością serca i niską frakcją wyrzutową.</p> <p>Hydralazyna w skojarzeniu z diazotanem izosorbidu nie jest zalecana w leczeniu niewydolności serca u dzieci.</p> <p>Leki przeciwaritmiczne nie powinny być rutynowo stosowane u dzieci. Ich użycie może być uzasadnione, gdy arytmia utrzymuje się po normalizacji zaburzeń elektrolitowych oraz zaburzeń metabolicznych oraz gdy arytmia jest źle tolerowana.</p> <p>Statyny nie są wskazane w leczeniu niewydolności serca u dzieci.</p> <p>Bezpośrednie inhibitory reniny nie są zalecane w leczeniu niewydolności serca u dzieci.</p> <p>Leczenie antykoagulacyjne: dzieci z zakrzepem wewnątrzsercowym powinny otrzymywać heparyny lub warfarynę. Powinno się rozważyć leczenie heparynami lub warfaryną u dzieci z zakrzepami lub zdarzeniami zakrzepowymi w wywiadzie oraz frakcją wyrzutową <25%. Dzieci z niewydolnością serca i ciągłym lub niekontrolowanym napadowym migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków powinny otrzymywać leczenie antykoagulacyjne (warfarynę lub heparyny).</p> <p>Nesirytyd, leki mające pozytywny efekt inotropowy, antagoniści receptora wazopresyny nie są zalecane do rutynowego stosowania u dzieci.</p> <p>Leczenie farmakologiczne dzieci z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową</p> <p>Diuretyki powinny być stosowane w celu utrzymania prawidłowej równowagi płynów ustrojowych.</p> <p>Inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny nie są zalecane do rutynowego stosowania.</p> <p>Antagoniści kanału wapniowego nie są zalecane do rutynowego stosowania.</p> <p>Blokery receptora aldosteronowego nie są zalecane.</p> <p>Inhibitory fosfodiesterazy nie są zalecane.</p> <p>Digoksyna i glikozydy nasercowe: nie są zalecane.</p> <p>Leki mające pozytywny efekt inotropowy nie są wskazane.</p> <p>Wazodylatatory płucne nie są zalecane.</p> <p>Nie zawarto rekomendacji dot. stosowania β-blokerów u pacjentów pediatrycznych z zachowaną frakcją wyrzutową.</p>

5. Wskazanie dowodów naukowych

Przyjęto takie same kryteria włączenia i wykluczenia jak w raporcie nr AOTM-RK-434-1/2013 (rozdz. 6.1.3, tab. 34).

Ze względu na ograniczenia czasowe przeprowadzono aktualizację przeszukania jednej bazy informacji medycznej (MEDLINE przez PubMed). Powtórzono strategię wyszukiwania z raportu nr AOTM-RK-434-1/2013, rozdz. 19.2, przy czym zawężono wyniki do badań opublikowanych od września 2013 r. W wyniku przeszukania odnaleziono 16 publikacji, z czego jedna (przegląd systematyczny Prijić 2014) spełniała kryteria włączenia do analizy. Przeszukanie przeprowadzono 7 stycznia 2016 r.

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

Tabela 4. Przegląd systematyczny włączony do analizy

Przegląd systematyczny	Metodyka	PICOS	Wyniki i wnioski
<p>Prijić 2014</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie określono</p>	<p>Cel: ocena skuteczności karwedilolu w porównaniu z terapią konwencjonalną u pacjentów pediatrycznych z niewydolnością serca spowodowaną dysfunkcją skurczową komory systemowej.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa, jakościowa.</p> <p>Wyszukiwanie: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) on The Cochrane Library (do 2014), MEDLINE przez PubMed (1980–2014).</p>	<p>Populacja: pacjenci pediatryczni z niewydolnością serca spowodowaną dysfunkcją skurczową komory systemowej.</p> <p>Interwencja: karwedilol*, w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami.</p> <p>Komparator: standardowe leczenie niewydolności serca, tj. digoksyna, diuretyki, inhibitory ACE.</p> <p>Punkty końcowe: nie określono.</p> <p>Metodyka badań: RCT, badania obserwacyjne z grupą kontrolną.</p>	<p>Włączone badania: 8 badań: 5 RCT (Azteka 2002, Shaddy 2007, Li 2008, Kwon 2012, Huang 2013), 2 badania retrospektywne (Kantor 2010, Xiaohui 2014), jedno badanie jednoramienne z historyczną grupą kontrolną (Blume 2006).</p> <p>Wyniki:</p> <p>W zbiorczej analizie 6 badań wykazano, że 14% pacjentów leczonych karwedilolem przeszło transplantację serca lub zmarło w porównaniu z 20% pacjentów z grup kontrolnych (OR = 0,57 [95% CI: 0,33; 0,97]). Autorzy raportują wartość NNT równą 17 pacjentów, nie podano jednak przedziału ufności.</p> <p>Autorzy analizy dokonali też zbiorczej analizy złożonych punktów końcowych, które zdefiniowali jako poprawa i pogorszenie stanu klinicznego. Poprawę stanu klinicznego raportowano u 51,3% pacjentów przyjmujących karwedilol w porównaniu z 36,6% pacjentów z grup kontrolnych (OR = 1,54 [95% CI: 0,98; 2,34]). Pogorszenie stanu klinicznego raportowano u 21,7% pacjentów przyjmujących karwedilol w porównaniu z 29,1% pacjentów z grup kontrolnych (OR = 0,60 [95% CI: 0,36; 1,00]).</p> <p>Zbiorcza analiza 4 badań wykazała, że pod koniec okresu obserwacji nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy karwedilolem a grupą kontrolną w odniesieniu do wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory ($p = 0,93$). Wykazano istotną statystycznie przewagę karwedilolu nad grupą kontrolną w odniesieniu do odsetka zmiany frakcji wyrzutowej ($p = 0,0003$) oraz odsetka zmiany frakcji skracania wsierdza ($p < 0,0001$).</p> <p>Wnioski:</p> <p>Zastosowanie karwedilolu było skuteczniejsze niż zastosowanie leczenia standardowego w populacji pacjentów pediatrycznych z niewydolnością serca spowodowaną dysfunkcją skurczową komory systemowej.</p>

*autorzy publikacji twierdzą, że nie stosowali ograniczeń dotyczących dawki karwedilolu, informują jednak, że jedną z publikacji wykluczyli ze względu na niską maksymalną dawkę karwedilolu (0,04 mg/kg/dzień).

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Vivacor

o **Działania niepożądane**

Układ / narząd	Działania niepożądane
Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często (≥1/10)	
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy i ból głowy, zazwyczaj o niewielkim nasileniu i występujące głównie na początku leczenia
Zaburzenia serca	niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie (zmęczenie)
Częstość występowania działań niepożądanych: często (≥1/100 do <1/10)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie masy ciała, hipercholesterolemia, ujawnienie się niejawnej klinicznie cukrzycy, a u pacjentów z istniejącą wcześniej cukrzycą pogorszenie kontroli glikemii (hiperglikemia, hipoglikemia)
Zaburzenia psychiczne	depresja, obniżenie nastroju
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia, zmniejszenie wydzielania łez (suche oko), podrażnienie oczu
Zaburzenia serca	bradykardia, obrzęki i przeciążenie płynami
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia obwodowego (zimne kończyny, choroba naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego i zjawisko Raynauda)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, obrzęk płuc, astma u podatnych pacjentów
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek u pacjentów z rozszanymi zmianami naczyniowymi i (lub) istniejącą wcześniej niewydolnością nerek, zaburzenia m kcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból
Częstość występowania działań niepożądanych: niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	stan przedomdleniowy, omdlenie, parestezja
Zaburzenia serca	blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	reakcje skórne (np. wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd skóry, zmiany skórne typu łuszczycy i liszaja płaskiego), łysienie
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia erekcji
Częstość występowania działań niepożądanych: rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	małopłytkowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość błony śluzowej jamy ustnej

Układ / narząd	Działania niepożądane
Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo rzadko (<1/10 000)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość (reakcja alergiczna)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i gammaglutamylotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	ciężkie niepożądane reakcje skórne, np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	nietrzymanie moczu u kobiet

○ **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przewlekła zastoinowa niewydolność serca: U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca podczas zwiększania dawki karwedilolu może dochodzić do nasilenia objawów niewydolności serca lub retencji płynów. Karwedilol należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z glikozydami naparstnicy, diuretykami i (lub) inhibitorami ACE, ponieważ zarówno digoksyna jak i karwedilol zwalniają przewodzenie przedsionkowo-komorowe.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia serca: Przed rozpoczęciem terapii karwedilolem pacjent musi być klinicznie stabilny i musi otrzymywać inhibitor ACE przez co najmniej 48 godzin, w dawce niezmienną przez co najmniej 24 godziny.

Cukrzyca: Należy zachować ostrożność podczas podawania karwedilolu u pacjentów z cukrzycą, ponieważ karwedilol może maskować lub łagodzić wczesne objawy ostrej hipoglikemii. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i cukrzycą stosowanie karwedilolu może powodować pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi.

Czynność nerek w zastoinowej niewydolności serca: Odwracalne pogorszenie czynności nerek obserwowano w czasie leczenia karwedilolem pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z niskim ciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe < 100 mmHg), chorobą niedokrwienną serca oraz uogólnioną miażdżycą naczyń i (lub) ze współistniejącą niewydolnością nerek.

Soczewki kontaktowe: Pacjentów noszących soczewki kontaktowe należy poinformować o możliwości zmniejszenia wydzielania łez.

Znieczulenie i duże zabiegi chirurgiczne: Należy zachować ostrożność u pacjentów poddawanych operacjom chirurgicznym z uwagi na synergistyczne działanie inotropowo ujemne karwedilolu i środków znieczulających.

Choroba naczyń obwodowych: Karwedilol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami naczyń obwodowych. Klasyczne beta-adrenolityki mogą powodować wystąpienie lub nasilenie objawów niewydolności tętniczej.

Nadczynność tarczycy: Karwedilol może maskować objawy nadczynności tarczycy.

Bradykardia: Karwedilol może wywołać bradykardię. W przypadku zwolnienia czynności serca do wartości poniżej 55 skurczów na minutę, dawkę karwedilolu należy zmniejszyć.

Nadwrażliwość: Należy zachować ostrożność w przypadku podawania karwedilolu pacjentom z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz poddawanych leczeniu odczuwającemu, ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergeny oraz nasilać reakcje anafilaktyczne.

Zespół Raynauda: Karwedilol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem krążenia w naczyniach obwodowych (zjawisko Raynauda), ponieważ może wystąpić nasilenie objawów.

Łuszczyca: U pacjentów z łuszczycą w wywiadzie, związaną z podawaniem beta-adrenolityków, karwedilol można podawać jedynie po oceniu stosunku korzyści do ryzyka.

Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry: Podczas leczenia karwedilolem obserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, takich jak toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka i zespół Stevensa-Johnsona. Karwedilol należy na stałe odstawić u pacjentów, u których doszło do ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, które można by przypisać działaniu karwedilolu.

Jednoczesne stosowanie antagonistów wapnia: U pacjentów otrzymujących jednocześnie antagonistów wapnia, takich jak werapamil lub diltiazem, lub inne leki przeciwartmyczne konieczna jest staranna kontrola EKG i ciśnienia tętniczego.

Guz chromochłonny: U pacjentów z guzem chromochłonnym, przed zastosowaniem leku beta-adrenolitycznego należy rozpocząć podawanie alfa-adrenolityku. Mimo że karwedilol wykazuje aktywność farmakologiczną alfa- i beta-adrenolityka, nie ma doświadczenia ze stosowaniem karwedilolu w przypadku tej choroby. Dlatego karwedilol należy stosować ostrożnie u osób z podejrzeniem guza chromochłonnego.

Dławica Prinzmetal: Leki o nieselektywnym działaniu na receptory beta mogą powodować ból w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową Prinzmetal. Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania karwedilolu u tych pacjentów, jednak działanie alfa-adrenolityczne leku może zapobiegać występowaniu tych objawów. Jednakże stosowanie karwedilolu u pacjentów z podejrzeniem dławicy piersiowej typu Prinzmetal wymaga ostrożności.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc: Karwedilol należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) z komponentą bronchospastyczną, którzy nie otrzymują leków doustnych ani wziewnych, i tylko wtedy gdy potencjalne korzyści przewyższają ewentualne ryzyko. U pacjentów ze skłonnością do stanów skurczowych oskrzeli mogą wystąpić zaburzenia oddychania jako skutek zwiększenia oporu w drogach oddechowych. W czasie włączania i zwiększania dawki karwedilolu pacjentów należy starannie obserwować a w razie stwierdzenia jakichkolwiek cech skurczu oskrzeli w czasie leczenia należy zmniejszyć dawkę karwedilolu

Zespół odstawienia: Nie należy nagle przerywać leczenia karwedilolem, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Odstawianie karwedilolu powinno odbywać się stopniowo (na przestrzeni 2 tygodni).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Jedna tabletkę produktu leczniczego Vivacor o mocy 6,25 mg zawiera 50,00 mg laktozy, tabletkę o mocy 12,5 mg zawiera 62,50 mg laktozy a tabletkę o mocy 25 mg zawiera 125 mg laktozy. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku. Ponadto każda tabletkę produktu leczniczego Vivacor o mocy 6,25 mg zawiera 12,5 mg sacharozy. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazo-izomaltazy nie powinni przyjmować tego leku.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

Na stronie URPL zidentyfikowano jeden komunikat opublikowany 14 sierpnia 2014 roku informujący o uaktualnieniu informacji o bezpieczeństwie stosowania karwedilolu. W trakcie stosowania karwedilolu bardzo rzadko obserwowano przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, takich jak rumień wielopostaciowy, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka oraz zespół Stevensa-Johnsona. U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie niepożądane reakcje skórne, które można wiązać ze stosowaniem tego leku, należy na stałe odstawić preparat. [URPL 2014]

W odniesieniu do innych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa – patrz raport nr AOTM-RK-434-1/2013, rozdz. 8.2.3 i 8.2.4.

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania karwedilolu ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków

spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnego na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86) przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Finansowanie karwedilolu w ramach obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Carvedilolum	Atram 12,5, tabl., 12,5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990570430	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,21	8,62	9,62	3,51	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	7,16
Carvedilolum	Atram 25, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570409	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	10,64	11,17	13,17	7,02	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	8,26
Carvedilolum	Atram 6,25, tabl., 6,25 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990570454	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,7	7,04	7,54	1,76	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	6,31
Carvedilolum	Avedol, tabl. powl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074051	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,7	7,04	7,54	1,76	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	6,31
Carvedilolum	Avedol, tabl. powl., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074099	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,8	9,24	10,24	3,51	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	7,78
Carvedilolum	Avedol, tabl. powl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074129	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	11,45	12,02	14,02	7,02	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	9,11
Carvedilolum	Carvedigamma 12,5 mg, tabl. powl., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990419654	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,56	7,94	8,94	3,51	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	6,48

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
									IV			
Carvedilolum	Carvedigamma 25 mg, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990419609	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	9,72	10,21	12,21	7,02	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	7,3
Carvedilolum	Carvedigamma 6,25 mg, tabl. powł., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990419685	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	4,32	4,54	5,04	1,76	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	3,81
Carvedilolum	Carvedilol-ratiopharm, tabl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727100	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,37	6,69	7,19	1,76	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	5,96
Carvedilolum	Carvedilol-ratiopharm, tabl., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727148	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,32	8,74	9,74	3,51	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	7,28
Carvedilolum	Carvedilol-ratiopharm, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727193	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	10,8	11,34	13,34	7,02	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	8,43
Carvedilolum	Carvedilolum 123ratio, tabl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338788	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,26	6,57	7,07	1,76	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	5,84
Carvedilolum	Carvedilolum 123ratio, tabl., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338856	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,78	8,17	9,16	3,51	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	6,7

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Carvedilolum	Carvedilolum 123ratio, tabl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338931	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,75	9,19	11,19	7,02	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	6,28
Carvedilolum	Carvetrend, tabl., 3,125 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991016814	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,34	7,71	7,96	0,88	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	7,34
Carvedilolum	Carvetrend, tabl., 6,25 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991016913	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,8	7,14	7,64	1,76	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	6,41
Carvedilolum	Carvetrend, tabl., 12,5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991017019	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	9,18	9,64	10,64	3,51	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	8,18
Carvedilolum	Carvetrend, tabl., 25 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909991017118	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	11,34	11,91	13,91	7,02	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	9
Carvedilolum	Coryol, tabl., 6,25 mg	30 szt.	5909990983315	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,8	7,14	7,64	1,76	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	6,41
Carvedilolum	Coryol 12,5 mg, tabl., 12,5 mg	30 szt.	5909990216505	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,96	9,41	10,41	3,51	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	7,95
Carvedilolum	Coryol 25 mg,	30 szt.	5909990216567	40.0, Leki beta-adrenolityczne -	11,38	11,95	13,94	7,02	Udokumentowana niewydolność	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż	30%	9,03

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
	tabl., 25 mg			selektywne - do stosowania doustnego					serca w klasach NYHA II – NYHA IV	określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia		
Carvedilolum	Coryol 3,125 mg, tabl., 3,125 mg	30 szt.	5909990216604	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,99	8,39	8,64	0,88	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	8,02
Carvedilolum	Dilatrend, tabl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990716111	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	10,8	11,34	11,84	1,76	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	10,61
Carvedilolum	Dilatrend, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990717613	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	16,2	17,01	19,01	7,02	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	14,1
Carvedilolum	Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048465	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,74	7,08	7,58	1,76	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	6,35
Carvedilolum	Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990048472	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	21,82	22,91	24,58	5,85	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	20,49
Carvedilolum	Hypoten, tabl. powl., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048489	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,86	9,3	10,3	3,51	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	7,84
Carvedilolum	Hypoten, tabl. powl., 12,5 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990048496	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	28,79	30,23	33,23	11,7	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	25,04

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
									IV			
Carvedilolum	Hypoten, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048502	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	11,34	11,91	13,91	7,02	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	9
Carvedilolum	Hypoten, tabl. powł., 25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990048540	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	36,72	38,56	43,4	23,4	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	27,02
Carvedilolum	Symtrend, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074662	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,64	9,07	11,07	7,02	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	6,16
Carvedilolum	Symtrend, tabl. powł., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074754	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,56	7,94	8,94	3,51	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	6,48
Carvedilolum	Symtrend, tabl. powł., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074792	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,26	6,57	7,07	1,76	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	5,84
Carvedilolum	Vivacor, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687862	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	14,04	14,74	16,74	7,02	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	11,83
Carvedilolum	Vivacor, tabl., 25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687879	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	26,03	27,33	30,83	14,04	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	21

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS
Carvedilolum	Vivacor, tabl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687886	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,6	6,93	7,43	1,76	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	6,2
Carvedilolum	Vivacor, tabl., 6,25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687893	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	13,2	13,86	14,86	3,51	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	12,4
Carvedilolum	Vivacor, tabl., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687909	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	11,02	11,57	12,57	3,51	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	10,11
Carvedilolum	Vivacor, tabl., 12,5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687930	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	21,6	22,68	24,68	7,02	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	30%	19,77

UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowa.

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Pismem z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, Narodowy Fundusz Zdrowia przekazał dane dotyczące finansowania ocenianych technologii. W piśmie zastrzeżono, że przekazane dane są niekompletne, a ich pozyskanie wiązało się z przyjęciem pewnych uproszczeń. Poniżej zaprezentowano uzyskane dane, jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ. Pismo NFZ ze szczegółowym opisem ograniczeń znajduje się w załączniku do niniejszego opracowania.

Tabela 6. Liczba pacjentów i kwota refundacji niektórych ocenianych substancji czynnych na podstawie pisma NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

Substancja czynna	Liczba pacjentów 03.2014 – 02.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2014 – 02.2015	Liczba pacjentów 03.2015 – 08.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2015 – 08.2015
Carvedilolum	12	403,22	4	51,59

7. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną *carvedilolum* we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia.

W ramach niniejszej oceny przeprowadzono aktualizację opracowania AOTM-RK-434-1-2013, które przygotowano dla tego samego problemu zdrowotnego.

Problem zdrowotny

Niewydolność serca 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 niewydolność serca rośnie wraz z wiekiem. Precyzyjne oszacowanie częstości występowania niewydolności serca u dzieci jest problematyczne. Niewydolność serca występuje w około 8 na 1000 żywych urodzeń. Szacuje się, że roczna częstość występowania niewydolności serca w wyniku wad wrodzonych jest między 1 a 2 na 1000 urodzeń żywych.

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 niewydolność serca: glikokortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków antyarytmicznych, leków przeciwdepresyjnych oraz α 1-blokerów.

Zgodnie z zaleceniami ESC 2015 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).

Oceniana technologia medyczna

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.

W 2013 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję *carvedilolum* w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia.

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie na liście leków refundowanych w ocenianym wskazaniu nie znajdują się inne substancje niż karwedilol. Wytyczne kliniczne odnoszą się generalnie do β -blokerów, bez wyszczególnienia konkretnych substancji czynnych. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego ds. kardiologii dziecięcej (Prof. dr hab. Jacek Białkowski), technologię alternatywną dla karwedilolu w rozpatrywanym wskazaniu mogą stanowić inne β -blokerzy.

Wyniki analizy klinicznej

Przegląd rekomendacji klinicznych (WHO EML 2008, ISHLT 2004, ISHLT 2014) potwierdził, iż badania analizujące zastosowanie β -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 być umieszczony na eML.

Łącznie w opracowaniu pierwotnym i w aktualizacji odnaleziono 3 przeglądy systematyczne, które wykorzystano do oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa. Przegląd systematyczny Frobel 2009 (Cochrane) oceniający zastosowanie beta blokerów w leczeniu niewydolności serca u dzieci, przegląd systematyczny Beggs 2008 analizujący terapie wykorzystywane w leczeniu niewydolności u dzieci oraz przegląd systematyczny Prijic 2014 oceniający zastosowanie karwedilolu u dzieci z niewydolnością serca spowodowaną dysfunkcją skurczową komory systemowej.

Odnaleziono w pierwotnym raporcie opracowania Frobel 2009 i Beggs 2008 włączyły badania o najwyższej wiarygodności randomizowane badania kliniczne podwójnie zaślepione (Azeka 2002 oraz Shaddy 2007). Dodatkowo w procesie wyszukiwania po dacie w analizowanych przeglądach systematycznych odnaleziono 1 badanie RCT Huang 2013 spełniające kryteria włączenia do niniejszego opracowania. W niniejszej aktualizacji odnaleziono dodatkowo jeden przegląd systematyczny Prijic 2014, do którego poza badaniami randomizowanymi włączano również badania o niższej wiarygodności.

W przypadku badania Azeka 2002 i Huang 2013 karwedilol okazał się skuteczny w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci niewydolności serca u dzieci. Zbiorcza analiza przeprowadzona w badaniu Prijic 2014 wykazała, że zastosowanie karwedilolu było skuteczniejsze niż zastosowanie leczenia standardowego w populacji pacjentów pediatrycznych z niewydolnością serca spowodowaną dysfunkcją skurczową komory systemowej, w tym obserwowano redukcję transplantacji serca i zgonów.

Siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne 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 jest oparta na karwedilolu.

Według danych z systemu informacji FDA o działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem karwedilolu 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. Zidentyfikowano jeden komunikat informujący

o bardzo rzadkich przypadkach ciężkich niepożądanych reakcji skórnych, takich jak rumień wielopostaciowy, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz zespół Stevensa-Johnsona.

Opinie ekspertów

Ekspert kliniczny wypowiedział się za zasadnością finansowania karwedilolu w zastoinowej niewydolności serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Ze względu na ograniczone dane niemożliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

8. Załączniki

8.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

Raport nr AOTM-RK-434-1/2013.

8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych

Pismo NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB.

8.3. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE

Numer	Zapytanie	Liczba
1	carvedilol [Supplementary Concept]	2 197
2	carvedilol OR bm14190 OR bm-14190 OR carvedilol phosphate OR coreg OR dilatrend OR dimitone OR eucardic OR kredex OR querto OR v-bloc OR coropres	2 987
3	#1 OR #2	2 987
4	heart failure	192 160
5	Heart Failure [Mesh]	94 348
6	cardiac AND stand AND still	111
7	decompensatio OR cordis	1 682
8	cardial OR myocardial OR heart OR cardiac	1 555 074
9	decompensation OR insufficiency OR failure OR incompetence	834 146
10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2 136 703
11	"Infant"[Mesh]	988 082
12	"Adolescent"[Mesh]	1 687 210
13	"Child"[Mesh]	1 630 834
14	child OR children OR adolescent OR infant	3 330 270
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	3 330 270
16	#3 AND #10	2 185
17	#15 AND #16	135
18	("2013/09/01"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) OR ("2013/09/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	2 645 857
19	#17 AND #18	16

9. Piśmiennictwo

Beggs 2008	Beggs S., Thompson A., Nash R., et al. 17th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines Geneva, March 2009 http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/application/paediatric/Paed_Cardiac_Failure_Review.pdf
Frobel 2009	Frobel AK, Hulpke-Wette M, Schmidt KG, Läer S. Beta-blockers for congestive heart failure in children. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD007037.
Huang 2013	Huang M, Zhang X, Chen S, Sun Y, Xiao Y, Sun J, Huang M, Chen S, Liu F. The effect of carvedilol treatment on chronic heart failure in pediatric patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, randomized-controlled study. <i>Pediatr Cardiol.</i> 2013 Mar;34(3):680-5. doi: 10.1007/s00246-012-0527-x.
ISHLT 2014	Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, Dubin A, Everitt M, Gajarski R, Mertens L, Miyamoto S, Morales D, Pahl E, Shaddy R, Towbin J, Weintraub R. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. [Corrected]. <i>J Heart</i>

	Lung Transplant. 2014 Sep;33(9):888-909. doi: 10.1016/j.healun.2014.06.002.
Prijic 2014	Prijic S, Buchhorn R, Kosutic J, Vukomanovic V, Prijic A, Bjelakovic B, Zdravkovic M. Beta-Blockers (Carvedilol) in Children with Systemic Ventricle Systolic Dysfunction - Systematic Review and Meta-Analysis. Rev Recent Clin Trials. 2014;9(2):68-75.
URPL 2014	Komunikat Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych I Produktów Biobójczych z dnia 14 sierpnia 2014 r. w sprawie ciężkich niepożądanych reakcji skórnych związanych ze stosowaniem karwedylolu. http://www.urpl.gov.pl/article/komunikat-prezesa-urzedu-rejestracji-produktow-leczniczych-wyrobow-medycznych-i-produktow-biobojczych-z-dnia-14-sierpnia-2014-r-w-sprawie-ciezkich-nie [dostęp: 2015-01-14]