



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Spironolakton we wskazaniu: pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory

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: OT.434.50.2016

Data ukończenia: 8 listopada 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ACEi	(ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitor) inhibitor konwertazy angiotensyny
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	(ang. angiotensin II receptor blocker) bloker receptora angiotensyny II
ARNI	(ang. angiotensin-receptor/neprilysin inhibitor) antagonist receptora angiotensyny / inhibitor neprylizyny
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BB	Leki beta-adrenolityczne (beta-blokery)
BC	British Columbia Guidelines
BNP	peptyd natriuretyczny typu B
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DMA	Danish Medicines Agency - Lægemiddelstyrelsen
EF	(ang. ejection fraction) frakcja wyrzutowa
EFTA	(ang. European Free Trade Association) Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA	(ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków
ESC	(ang. European Society of Cardiology) Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
FDA	(ang. Food and Drug Administration) Agencja ds. Żywności i Leków
GIN	Guidelines International Network
HF	(ang. heart failure) niewydolność serca
HF-rEF	(ang. heart failure with reduced ejection fraction) niewydolność serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową
HFSA	Heart Failure Society of America
HR	(ang. hazard ratio) hazard względny
HTA	(ang. health technology assessment) ocena technologii medycznych
ITT	(ang. intention-to-treat analysis) 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 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LVEF	(ang. left ventricle ejection fraction) frakcja wyrzutowa lewej komory
MACE	(ang. major adverse cardiac events) większe niepożądane zdarzenia sercowe
MeSH	Medical Subject Headings
MRA	(ang. mineralocorticoid receptor antagonist) blokery (antagoniści) receptora mineralokortykoidowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NHMRC	National Health and Medical Research Council (Australia)
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 albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
NS	niewydolność serca
NSAID	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NSTEMI	zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST
NT-proBNP	N-końcowy fragment (pro) peptydu natriuretycznego typu B
NYHA	(ang. New York Heart Association) Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
RCT	(ang. randomized controlled trial) badanie kliniczne z randomizacją
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	(ang. Scottish Medicines Consortium) Szkockie Konsorcjum Lekowe
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIMI	(ang. thrombolysis in myocardial infarction) przepływ w tętnicy odpowiedzialnej za zawał
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
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	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Problem decyzyjny	8
Problem zdrowotny	10
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	11
3.1. Interwencja oceniana	11
3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	12
3.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	13
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	14
4. Opinie ekspertów.....	15
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
6. Wskazanie dowodów naukowych	21
6.1. Metodologia analizy klinicznej.....	21
6.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna	22
6.2.1. Wyniki badań pierwotnych.....	23
6.2.2. Ograniczenia włączonych badań.....	24
6.3. Bezpieczeństwo stosowania	24
7. Rekomendacje refundacyjne.....	26
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	28
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	28
8.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	29
9. Podsumowanie	31
10. Załączniki	33
10.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	33
10.2. Strategie wyszukiwania publikacji	33
10.3. Schemat selekcji badań.....	34
11. Piśmiennictwo	35

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2016-04-01
PLA.4600.207.2016.1.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: *spironolactonum* we wskazaniu: pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory.

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

- 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

Oceniana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *spironolactonum* 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. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną *spironolactonum* we wskazaniu: pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory - na podstawie pisma zlecającego

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN
Finospir, tabl., 25 mg	30 szt.	5909990965854
Finospir, tabl., 25 mg	100 szt.	5909990965861
Finospir, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990965878
Finospir, tabl., 50 mg	100 szt.	5909990965885
Finospir, tabl., 100 mg	30 szt.	5909990965977
Spironol, tabl., 25 mg	20 szt.	5909990110216
Spironol, tabl., 25 mg	100 szt.	5909990110223
Spironol 100, tabl. powł., 100 mg	20 szt.	5909990673124
Verospiron, tabl., 25 mg	20 szt.	5909990117215
Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	30 szt.	5909990488414
Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.	5909990488513

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

Zgodnie z załącznikiem do zlecenia ocena substancji czynnej odnosi się do wskazania: pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory.

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianych technologii:

Tabela 2. Zestawienie informacji o podmiotach odpowiedzialnych dla ocenianych produktów leczniczych

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
Finospir	ORION CORPORATION
Spironol	GEDEON RICHTER POLSKA SP. Z O.O.
Verospiron	GEDEON RICHTER PLC.

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 11.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków dostępnych w aptece na receptę, stosowanych we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją.

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie ww. materiałów do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach wykazu *A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

Jednocześnie Minister Zdrowia poinformował, że zgodnie z dotychczasową praktyką, zlecenia na podstawie 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 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż 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.) na kolejne okresy dla poszczególnych leków (określonych kodami EAN) będą wysyłane do Agencji w miesiącu poprzedzającym miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach wykazu A.1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

W związku z powyższym niniejsze opracowanie dotyczy leków zawierających substancję czynną *spironolactonum* (wymienionych w Tabela 1) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory, z uwzględnieniem:

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

Oceniane preparaty znajdują się w grupie limitowej *38.0, Antagoniści aldosteronu – spironolakton* i są finansowane ze środków publicznych: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych tj.: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110), wydawane są za odpłatnością 30% ceny leku.

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania - raportu nr AOTM-BP-434-6-2014, 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 NFZ DGL.

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

Tabela 3. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszego opracowania Agencji

Weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	<p>W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-BP-434-6-2014.</p>
Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 nowych wytycznych klinicznych (tj. opublikowanych po 2014 r.) odnoszących się do standardu postępowania w niewydolności serca. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.</p>
Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie ALBATROSS, w związku z czym przeprowadzono aktualizację informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniu nr AOTM-BP-434-6-2014. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 10.2. niniejszego opracowania.</p>
Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	<p>Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL dla wszystkich wskazań objętych refundacją opisano w rozdziale 8. niniejszego opracowania.</p>

Problem zdrowotny

Definicja

Niewydolność serca (NS) ICD-10: I50 - zgodnie z definicją wytycznych European Society of Cardiology (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.

Wytyczne ESC 2016 definiują NS jako zespół, w którym u chorego występują typowe objawy podmiotowe (np. duszność, obrzęki wokół kostek i zmęczenie) oraz przedmiotowe (np. podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad polami płucnymi oraz przemieszczenie uderzenia koniuszkowego) wynikające z nieprawidłowości budowy i czynności serca.

Najczęstszą przyczyną niewydolności serca jest choroba niedokrwienna serca oraz nadciśnienie (60-80 %). Ponadto wyróżnia się wady serca (ok. 10-15%) oraz inne choroby serca, w tym kardiomiopatie, chorobę reumatyczną, serce płucne. Objawy niewydolności serca mogą wystąpić w każdym wieku.

Niewydolność serca można podzielić na:

- skurczową i rozkurczową – większość postaci niewydolności serca wiąże się z dysfunkcją skurczową lewej komory, której jednocześnie bardzo często towarzyszy upośledzenie funkcji rozkurczowej w spoczynku;
- lewokomorową, prawokomorową lub obukomorową – pojęcie niewydolności prawo- i lewokomorowej odnosi się do zespołów przebiegających z zastojem, głównie w systemowym lub płucnym układzie żylnym.

Podstawą rozpoznania NS jest zidentyfikowanie leżącej u jej podłoża choroby serca. Zazwyczaj jest to choroba mięśnia sercowego powodująca skurczową dysfunkcję komór. Jednak NS mogą powodować również zaburzenia funkcji rozkurczowej komór, choroby zastawek, osierdzia, wsierdzia, zaburzenia rytmu i przewodzenia (może również występować więcej niż jedna nieprawidłowość).

Świeży zawał mięśnia sercowego uruchamia zjawisko pozawałowej przebudowy lewej komory serca (remodeling), która stanowi odpowiedź tkanki na uszkodzenie i próbę przystosowania się do funkcjonowania w zmienionych warunkach. Zjawisko przebudowy dotyczy zarówno segmentu objętego zawałem, jak i nieobjętego martwicą. U większości pacjentów po zawale mięśnia sercowego najbardziej intensywna przebudowa zachodzi w ciągu pierwszych tygodni/miesięcy po uszkodzeniu. Następnie po osiągnięciu nowego stanu hemodynamicznej równowagi proces przebudowy ulega zahamowaniu nawet na wiele lat, czasem do końca życia.

U mniejszej liczby pacjentów po zawale serca dochodzi do bardzo intensywnej przebudowy i gwałtownie postępującej rozstrzeni. W takim przypadku prawdopodobnie przerost zdrowej ściany nie nadaża za rozstrzniętą komorę i u takiej osoby bardzo szybko dochodzi do załamania hemodynamicznej czynności lewej komory i rozwoju niewydolności serca. Wreszcie w niewielkiej grupie pacjentów po zawale serca rozstrzeń postępuje powoli, ale systematycznie, także prowadząc do rozwoju niewydolności serca po miesiącach/latach.

Progresja niewydolności serca u chorych po zawale uzależniona jest od nasilenia miażdżycy tętnic wieńcowych, skuteczności i zakresu rewaskularyzacji dokonanej w ostrej fazie zawału i progresji miażdżycy w okresie późniejszym. Dane epidemiologiczne sugerują, iż uszkodzenie serca w czasie kolejnych ostrych epizodów wieńcowych w większym stopniu przyczynia się do pogłębiania niewydolności serca i do śmierci niż przebudowa serca bez zauważalnych epizodów wieńcowych.

Dysfunkcja lewej komory serca jest istotnym następstwem choroby wieńcowej. Może być wynikiem ostrego niedokrwienia lub zawału serca. Wiąże się to z ograniczeniem przepływu krwi, mniejszym zużyciem tlenu, a w konsekwencji — ze zmianami strukturalnymi prowadzącymi do niewydolności serca. Funkcja skurczowa lewej komory, określana za pomocą frakcji wyrzutowej (EF, ang.: ejection fraction), stanowi jeden z najważniejszych parametrów u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Niska frakcja wyrzutowa jest istotnym czynnikiem rokowniczym. Roczna śmiertelność w grupie osób z EF poniżej 35% sięga 17%, a w przypadku EF mniejszej niż 25% wzrasta do 25%. Natomiast przy prawidłowej lub nieznacznie upośledzonej funkcji lewej komory (EF > 35%) śmiertelność nie przekracza 6%. Dysfunkcja skurczowa lewej komory może prowadzić do niewydolności serca.

[Źródło: Opracowanie Nr: AOTM-BP-434-6-2014.]

Epidemiologia

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

Dane szacunkowe Ogólnopolskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych definiują populację chorych z pozawałową niewydolnością serca z wysokim ryzykiem zgonu sercowego (osoby z niską frakcją wyrzutową lewej komory i cechami skurczowej dysfunkcji niewydolności serca) w Polsce, na ok. 20 - 25 tys. osób rocznie.

Ostra niewydolność serca podczas hospitalizacji spowodowanej ostrym zespołem wieńcowym występuje bardzo często. W dużym badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii cechy ostrej niewydolności serca w tej grupie chorych obecne były u 47% hospitalizowanych. Przewlekła niewydolność serca podczas wypisu ze szpitala rozpoznawana była aż u 44% spośród chorych ze zdiagnozowaną podczas pobytu ostrą niewydolnością serca. U ponad połowy spośród pacjentów, którzy opuścili szpital bez cech niewydolności serca, objawy wystąpiły ponownie w perspektywie 6 lat. Wskazuje to na ograniczoną skuteczność postępowania i konieczność poszukiwania lepszych metod zapobiegania niewydolności serca po zawale. W cytowanym badaniu brytyjskim, w okresie 6 lat po zawale zmarło ponad 53% chorych. Przed śmiercią ok. 84%, czyli blisko dwukrotnie więcej niż po hospitalizacji z powodu zawału, prezentowało cechy kliniczne niewydolności serca. Wskazuje to na stały i stosunkowo szybki postęp procesów prowadzących do rozwoju niewydolności serca po zawale. Jednym z nich jest proces patologicznej przebudowy serca.

[Źródło: Opracowanie Nr: AOTM-BP-434-6-2014.]

Leczenie

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

Zgodnie z zaleceniami ESC 2012 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).

[Źródło: Opracowanie Nr: AOTM-BP-434-6-2014.]

Rokowanie

Niewydolność serca jest jednostką chorobową o złym rokowaniu. W ciągu roku od chwili rozpoznania niewydolności serca umiera 20–30% chorych. Rokowanie w NS ściśle wiąże się ze stopniem zaawansowania określanym zgodnie z klasyfikacją czynnościową NYHA (New York Heart Association). Największa śmiertelność roczna występuje w najbardziej zaawansowanej niewydolności serca (klasa IV NYHA) i wynosi ok. 40–50 proc.

Progresja niewydolności serca u chorych po zawale uzależniona jest od nasilenia miażdżycy tętnic wieńcowych, skuteczności i zakresu rewaskularyzacji dokonanej w ostrej fazie zawału i progresji miażdżycy w okresie późniejszym. Dane epidemiologiczne sugerują, iż uszkodzenie serca w czasie kolejnych ostrych epizodów wieńcowych w większym stopniu przyczynia się do pogłębiania niewydolności serca i do śmierci niż przebudowa serca bez zauważalnych epizodów wieńcowych.

[Źródło: Opracowanie Nr: AOTM-BP-434-6-2014.]

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

W poniższej tabeli zestawiono podstawowe informacje dotyczące ocenianej interwencji tj. spironolaktonu.

Tabela 4. Oceniana substancja czynna

Substancja chemiczna	Spironolakton
Kod ATC	C03DA01
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki moczopędne oszczędzające potas, antagoniści aldosteronu
Mechanizm działania	<p>Spironolakton jest kompetycyjnym (konkurencyjnym) blokerem receptora aldosteronu; wiąże się on w sposób kompetycyjny z receptorami w kanalikach dystalnych nerki, zapobiegając syntezie białka kluczowego dla transportu jonów K⁺ i Na⁺.</p> <p>Spironolakton wywiera działanie moczopędne i oszczędzające potas, zwiększa wydalanie sodu i wody, zatrzymując jednocześnie potas i magnez. Spironolakton hamuje również w korze nadnerczy biosyntezę aldosteronu u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem. Efekt działania spironolaktonu zależy od aldosteronu: im wyższe stężenie aldosteronu w organizmie, tym skuteczniejsza jest odpowiedź na spironolakton.</p> <p>Działanie spironolaktonu opiera się na efektach wywieranych przez lek macierzysty oraz aktywne metabolity, np. kanrenon. W przypadku nadmiernego wydzielania aldosteronu, np. z powodu marskości wątroby lub stosowania diuretyków, spironolakton zwiększa wydalanie sodu i wody, a zmniejsza wydalanie potasu. Jeżeli wydzielanie aldosteronu jest prawidłowe, efekt moczopędny i oszczędzający potas jest słaby. Stężenie glukozy, cholesterolu i trójglicerydów we krwi pozostają niezmienione. Spironolakton wykazuje również działanie antyandrogenowe, hamując nieznacznie wiązanie się androgenów z ich receptorami oraz hamując 17-α-hydroksylazę, która odgrywa kluczową rolę w syntezie androgenów.</p>

[Źródło: ChPL Finospir]

3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące wszystkich zarejestrowanych wskazań z Charakterystyk Produktów Leczniczych ocenianych preparatów.

Tabela 5. Wszystkie zarejestrowane wskazania ocenianych produktów leczniczych zawierających substancję czynną *spironolactonum* na podstawie ChPL

Produkt leczniczy	Postać/dawka	Wskazania zarejestrowane	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
Spironol	tabl., 25 mg	<ul style="list-style-type: none"> Zastoinowa niewydolność serca, Marskość wątroby z wodobrzuszem i obrzękiem, Wodobrzusze w przebiegu nowotworu złośliwego, Zespół nercycowy, 	17.08.1992 r.
Spironol 100	tabl. powł., 100 mg	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostyka i leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu, Leczenie nadciśnienia tętniczego, jako lek dodatkowy u pacjentów niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe. 	01.07.1996 r.
Verospiron	tabl., 25 mg	<ul style="list-style-type: none"> Zastoinowa niewydolność serca, Leczenie dodatkowe w nadciśnieniu tętniczym, gdy dotychczasowe leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi jest niewystarczające, 	25.05.1981 r.
Verospiron	kaps. twarde, 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> Wodobrzusze i obrzęki w marskości wątroby, Wodobrzusze spowodowane przez nowotwór złośliwy, Obrzęki w zespole nercycowym, Hiperaldosteronizm pierwotny (diagnostyka i leczenie). 	06.04.2000 r.
Verospiron	kaps. twarde, 100 mg		
Finospir	tabl., 25 mg	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie przewlekłej skurczowej niewydolności serca (grupa III-IV NYHA) jako uzupełnienie standardowego leczenia, Leczenie obrzęków spowodowanych zespołem nercycowym, gdy inne sposoby leczenia, obrzęków nie przyniosły skutku, w szczególności w przypadku podejrzenia, hiperaldosteronizmu, 	10.04.2012 r.
Finospir	tabl., 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie puchliny brzusznej i obrzęków związanych z niewyrównaną marskością wątroby lub nadciśnieniem wrotnym i innymi chorobami wątroby, gdy inne sposoby leczenia obrzęków nie przyniosły skutku, w szczególności w przypadku podejrzenia hiperaldosteronizmu, 	
Finospir	tabl., 100 mg	<ul style="list-style-type: none"> W leczeniu nadciśnienia jako lek dodatkowy u pacjentów 	

Produkt leczniczy	Postać/dawka	Wskazania zarejestrowane	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
		niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe, • Pierwotny hiperaldosteronizm.	

3.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Oceniane w niniejszym raporcie produkty lecznicze zawierające substancję czynną *spironolactonum* były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), tj.: w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL leków w zastosowaniach onkologicznych i pediatrycznych (w 2012 r.); u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, a także z pozawałową dysfunkcją skurczową (w 2013 r.); niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia (w 2013 r.); pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory (w 2014 r.) oraz nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia (w 2016 r.) - produkty te uzyskały pozytywne opinie Rady Przejrzystości. Dodatkowo spironolakton był oceniany także we wskazaniu: leczenie objawowe niewydolności nerek u dzieci do 18 roku życia w 2013 r. i uzyskał negatywną opinię Rady Przejrzystości. Szczegóły stanowisk przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące ocenianej substancji czynnej

Dokument	Opinie Rady Przejrzystości
Opinia Rady Przejrzystości nr 48/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku	
Przedmiot oceny	Spironolactonum we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia
Treść stanowiska	<i>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną spironolactonum, we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (...). Jednocześnie Rada uważa, że stosownie spironolactonum u dzieci poniżej 6 roku życia może być niebezpieczne.</i>
Uzasadnienie	<p><i>Jest to lek moczopędny oszczędzający potas z grupy antagonistów aldosteronu. Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną spironolactonum w opornym nadciśnieniu tętniczym – u dzieci do 18 roku życia. Należy jednak podkreślić, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających spironolactonum, nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z GFR < 30 ml/min/1.73m².</i></p> <p><i>Zdaniem Konsultanta Wojewódzkiego w zakresie nefrologii dziecięcej, spironolakton jest podawany z wyboru u dzieci i młodzieży w powyższych wskazaniach. Stosowanie go ma uzasadnienie w praktyce, potwierdzonej długofalowymi badaniami naukowymi i powinno być finansowane ze środków publicznych. Leczenie nadciśnienia i stosowanie nefroprotekcji skutecznie opóźnia postęp PChN, a także skutkuje zarówno redukcją ciśnienia tętniczego jak i regresją uszkodzenia narządowego u dzieci z nadciśnieniem tętniczym. Jest to tym istotniejsze, że pierwotne schorzenia prowadzące do rozwoju zarówno postępującej PChN u dorosłych jak i skutków nadciśnienia, mają swój początek już w wieku rozwojowym. Dlatego istotne znaczenie ma ich wczesna diagnostyka, leczenie i prewencja powikłań narządowych.</i></p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 320/2014 z dnia 14 listopada 2014 r.	
Przedmiot oceny	Spironolactonum we wskazaniu: pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory
Treść stanowiska	<i>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją (...) leków zawierających substancję czynną spironolactonum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory.</i>
Uzasadnienie	<p><i>Spironolakton hamuje szkodliwy wpływ aldosteronu na serce oraz podwyższa stężenie potasu w surowicy krwi. Hamuje włóknienie i przebudowę serca po zawale, zapobiegając niewydolności serca. W badaniu RALES wydłużał przeżycie i zmniejszał częstość hospitalizacji, zwłaszcza u osób ze wskaźnikami włóknienia.</i></p> <p><i>Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, dotyczącymi postępowania w przewlekłej niewydolności serca, spironolakton i eplerenon zmniejszają niekorzystne efekty działania aldosteronu, takie jak: zatrzymywanie sodu i wody w ustroju, utrata potasu i magnezu z moczem, pobudzenie włóknienia mięśnia sercowego, nasilanie dysfunkcji baroreceptorów i stymulacja tkankowej konwertazy angiotensyny. Wykazano, że leki te zmniejszają śmiertelność i chorobowość u chorych z frakcją wyrzutową (EF) ≤ 40%, którzy niedawno przeżyli zawał serca i mają objawy kliniczne przewlekłej niewydolności serca lub cukrzycę.</i></p> <p><i>Dowody na skuteczność w zmniejszaniu śmiertelności pacjentów z pozawałową dysfunkcją lewej komory i</i></p>

Dokument	Opinie Rady Przejrzystości
	<i>niewydolnością serca lub cukrzycą dotyczą eplerenonu (badanie EPHEBUS), ale spironolakton ma bardzo podobne działanie i jest znacznie tańszy. Wszyscy eksperci wydali pozytywne opinie o refundacji spironolaktonu w przedmiotowym wskazaniu.</i>
Opinia Rady Przejrzystości nr 321/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.	
Przedmiot oceny	Spironolakton we wskazaniu: leczenie objawowe niewydolności nerek u dzieci do 18 roku życia
Treść stanowiska	<i>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję spironolactonum we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL: leczenie objawowe niewydolności nerek u dzieci do 18 roku życia</i>
Uzasadnienie	<i>Spironolactonum od ok. 50 lat jest znany i stosowany w oparciu o doświadczenie kliniczne u dzieci i młodzieży. Lek jest przeciwwskazany w ostrej lub szybko narastającej niewydolności nerek. W przewlekłej niewydolności nerek brak silnych dowodów naukowych wskazujących na jego przewagę nad innymi lekami diuretycznymi, przy znacznej liczbie zdarzeń niepożądanych zwłaszcza z zakresu zaburzeń składu elektrolitów krwi.</i>
Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.	
Przedmiot oceny	Spironolakton we wskazaniu: u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, a także z pozawałową dysfunkcją skurczową
Treść stanowiska	<i>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną spironolactonum we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL: u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, a także z pozawałową dysfunkcją skurczową.</i>
Uzasadnienie	<i>Skuteczność spironolactonum jest potwierdzona silnymi dowodami naukowymi i wieloletnim doświadczeniem klinicznym. Spironolactonum obniża znacząco liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zmniejsza śmiertelność całkowitą. Korzyści te przeważają nad zjawiskami niepożądanymi w postaci hiperkaliemii, bólu w klatce piersiowej i ginekomastii.</i>
Opinia Rady Przejrzystości nr 302/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.	
Przedmiot oceny	Spironolakton we wskazaniu: niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia
Treść stanowiska	<i>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję spironolactonum (...) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (...).</i>
Uzasadnienie	<i>(...) stosowanie (...) spironolactonu w populacji pediatrycznej wymaga potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych.</i>
Opinia Rady Przejrzystości nr 4/2012 z dnia 15 lutego 2012 r.	
Przedmiot oceny	Spironolakton w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL leków w zastosowaniach onkologicznych i pediatrycznych
Treść stanowiska	<i>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, leków w zastosowaniach onkologicznych i pediatrycznych, pod warunkiem stosowania ww. w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy etyczne międzynarodowych medycznych organizacji i towarzystw naukowych.</i>
Uzasadnienie	<i>Brak</i>

[Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/ww.aotm> (dostęp: 23.09.2016 r.)]

3.2. Alternatywne technologie medyczne

Analizowane zalecenia kliniczne wskazują na leczenie chorych z LVEF <40% za pomocą MRA (spironolakton, eplerenon) w przypadkach utrzymywania się objawów i nieskuteczności terapii z wykorzystaniem leków z grup: ACEI i BB lub ARB i BB. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz danymi literaturowymi alternatywną technologią medyczną dla spironolaktonu jest nierefundowany w Polsce eplerenon, negatywnie oceniony przez AOTM w 2008 r. Powodem negatywnej rekomendacji było wnioskowanie o przewadze spironolaktonu (Uchwała nr 18/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych eplerenonu (Inspra®) w leczeniu pozawałowej niewydolności serca).

Uzasadnienie: „Rada po zapoznaniu się z argumentami wnioskodawcy oraz analizą farmakoekonomiczną przedstawioną przez wnioskodawcę, kierując się podobną skutecznością spironolaktonu w porównaniu z eplerenonem w jednostce chorobowej „niewydolność serca”, bez względu na jej pochodzenie, nie uznała za stosowne rekomendować refundacji wielokrotnie droższego leczenia przy pomocy eplerenonu. Niewielka różnica na korzyść eplerenonu w występowaniu takich działań niepożądanych jak ginekomastia i podobna

częstotliwość występowania poważnego działania niepożądanego jakim jest hiperkaliemia w przypadku obu leków, nie uzasadnia obciążenia budżetu ochrony zdrowia w sposób proponowany przez wnioskodawcę. Istotnym elementem wziętym pod uwagę, były wyniki badania RALES, które wykazały wysoką skuteczność (ok. 30% obniżenie ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych (NNT, ok. 9) i zmniejszenie liczby hospitalizacji (NNT = 4) przy stosowaniu spironolaktonu (koszt opakowania równoważnej z eplerenonem mocy leku, ok. 40 razy mniejszy), należącym podobnie jak eplerenon – do grupy antagonistów receptora aldosteronu. Rada nie znalazła dowodów potwierdzających przypuszczenie, że pozawałowa niewydolność serca u chorych w badaniu EPHEBUS (próba z eplerenonem) różni się zasadniczo od niewydolności serca z różnych przyczyn, w tym z powodu zawału serca u chorych w badaniu RALES (próba wcześniejsza ze spironolaktonem). Pomimo braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność obu antagonistów receptora aldosteronu (eplerenonu ze spironolaktonem), porównanie pośrednie wypada na korzyść spironolaktonu.”

Eplerenon jest wskazany jako:

- uzupełnienie standardowego leczenia β -adrenolitykami w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych w stanie stabilnym z zaburzeniami czynności lewej komory serca (LVEF (frakcja wyrzutowa lewej komory) $\leq 40\%$) oraz klinicznymi objawami niewydolności serca po przebytych niedawno zawałach serca;
- uzupełnienie standardowego leczenia w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasa II wg NYHA) oraz z zaburzeniami czynności lewej komory serca (LVEF $\leq 30\%$).

Tabela 7. Zestawienie informacji o podmiotach odpowiedzialnych i cenie rynkowej produktów leczniczych zawierających substancję czynną eplerenon


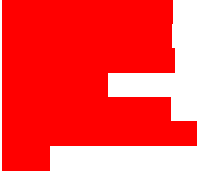

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny	Cena 100% [zł]
Eleveon tabletki powlekane 25 mg 20 tabl.	Zentiva	51,41
Eleveon tabletki powlekane 25 mg 30 tabl.	Zentiva	68,61
Eleveon tabletki powlekane 50 mg 20 tabl.	Zentiva	63,17
Eleveon tabletki powlekane 50 mg 30 tabl.	Zentiva	75,78
Eplenocard tabletki powlekane 25 mg 20 tabl.	Pharma Swiss	40,99
Eplenocard tabletki powlekane 25 mg 30 tabl.	Pharma Swiss	43,38
Eplenocard tabletki powlekane 50 mg 20 tabl.	Pharma Swiss	41,06
Eplenocard tabletki powlekane 50 mg 30 tabl.	Pharma Swiss	46,28
Espiro tabletki powlekane 25 mg 30 tabl.	Polpharma	50,55
Espiro tabletki powlekane 50 mg 30 tabl.	Polpharma	66,34
Inspra tabletki powlekane 25 mg 20 tabl.	Pfizer Europe	65,87
Inspra tabletki powlekane 25 mg 30 tabl.	Pfizer Europe	80,50
Inspra tabletki powlekane 50 mg 20 tabl.	Pfizer Europe	65,87
Inspra tabletki powlekane 50 mg 30 tabl.	Pfizer Europe	80,50
Nonpres tabletki powlekane 25 mg 20 tabl.	Polfa Pabianice S.A.	41,73
Nonpres tabletki powlekane 25 mg 30 tabl.	Polfa Pabianice S.A.	47,45
Nonpres tabletki powlekane 50 mg 20 tabl.	Polfa Pabianice S.A.	41,73
Nonpres tabletki powlekane 50 mg 30 tabl.	Polfa Pabianice S.A.	55,83

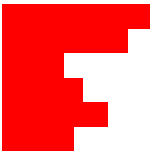
[Źródło: mp.pl]

4. Opinie ekspertów

Agencja zwróciła się z prośbą o przekazanie opinii do ekspertów klinicznych odnośnie dalszego finansowania przedmiotowych technologii medycznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano stanowisk eksperckich. W związku z brakiem odpowiedzi poniżej przedstawiono opinie ekspertów uzyskane podczas przygotowania opracowania Agencji nr: AOTM-BP-434-6-2014.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną *spironolaktonum*, na podstawie opracowania Agencji nr: AOTM-BP-434-6-2014.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Oszacowania populacji
	<p>„U pacjentów z ciężką niewydolnością serca przeprowadzono badanie Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) z zastosowaniem spironolaktonu, w którym 1663 pacjentów z EF \leq 35% oraz w III klasie wg NYHA (będących w ciągu ostatnich 6 miesięcy w IV klasie wg NYHA) losowo przydzielono do grupy otrzymującej placebo lub spironolakton w dawce 25–50 mg raz na dobę dodatkowo do standardowego leczenia. W czasie, kiedy prowadzono badanie RALES, nie stosowano jeszcze powszechnie beta-adrenolityków u pacjentów z niewydolnością serca, dlatego też tylko 11% osób objętych tym badaniem otrzymywało beta-adrenolityk. Leczenie spironolaktonem w ciągu średnio 2 lat od rozpoczęcia terapii powodowało redukcję względnego ryzyka zgonu o 30%, a względnego ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 35%. Opisywane korzyści osiągnięto dodatkowo, poza korzyściami wynikającymi z tradycyjnego sposobu leczenia, w tym zastosowania inhibitora ACE. Bezwzględne ryzyko zgonu u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (po średnio 2 latach od rozpoczęcia terapii) obniżyło się o 11,4%, co odpowiada konieczności leczenia 9 chorych (w ciągu 2 lat), aby zapobiec 1 zgonowi.</p> <p>Nowsze badanie EMPHASIS-HF przeprowadzono u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca i łagodnymi objawami. Do badania EMPHASIS-HF włączono 2737 pacjentów w wieku \geq 55 lat w II klasie wg NYHA i z EF \leq 30% (\leq35%, jeżeli szerokość QRS wynosiła $>$ 130 ms).</p> <p>Lek można stosować tylko u pacjentów z zachowaną funkcją nerek i prawidłowym stężeniem potasu w osoczu; włączenie terapii wymaga monitorowania stężenia elektrolitów w osoczu i funkcji nerek.</p> <p>Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca wskazują, iż u wszystkich pacjentów z utrzymującymi się objawami niewydolności serca (w klasie II–IV wg NYHA) i EF \leq 35% mimo leczenia za pomocą inh bitora ACE (lub ARB przy nietolerancji inh bitora ACE) i beta-adrenolityku zaleca się antagonistę receptora mineralokortykoidowego (np. spironolakton) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ryzyka przedwczesnego zgonu.</p>	<p>„Częstość występowania NS w populacji ogólnej wynosi w przybliżeniu 0,4-2%, co oznacza, że w Polsce choruje ok. 800 tysięcy osób. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia rocznie z powodu NS jest ponad 180-220 tys. hospitalizacji (dane odpowiednio z 2008 i 2010 roku), w tym około 10 tys. z ciężką postacią tej choroby. Zgodnie z aktualnymi danymi Narodowego Funduszu Zdrowia niewydolność serca zajmuje pierwsze miejsce wśród ponad 5 tysięcy rozpoznanych wśród danych dotyczących rozpoznanych szpitalnych mężczyzn i kobiet od 65 roku życia.”</p> <p>Informacja uzyskana drogą mailową w dn. 01.11.2013 r. „Potencjalna populacja (dot. stosowania aldosteronu) to 150-200 tys. chorych”</p>
	<p>Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology, ESC) z zakresu diagnostyki i leczenia chorych z niewydolnością serca opublikowane w bieżącym, 2012 roku zalecają stosowanie antagonistów receptora aldosteronowego/mineralokortykoidowego, w tym spironolaktonu u chorych z utrzymującymi się objawami niewydolności serca pomimo stosowania inhibitorów ACE i beta-adrenolityków, w klasie czynnościowej NYHA II – IV, z LVEF równą lub niższą 35%. Klasa zaleceń I z poziomem wiarygodności A. Cele terapii to redukcja ryzyka konieczności hospitalizacji z powodu niewydolności serca jak i ryzyka przedwczesnego zgonu. (...) Publikowane dane wynikające z podanaliz tego badania wskazują, że rozszerzenie terapii w tej populacji o spironolakton nie wiąże się ze wzrostem kosztów leczenia. W mojej ocenie lek ten ma wskazania do refundacji”</p>	<p>„Szacunkowo kilka tysięcy osób rocznie”</p>
	<p>„Lek ma udowodnioną skuteczność w zmniejszaniu częstości występowania zdarzeń sercowych (zgon lub konieczność hospitalizacji) u pacjentów z niewydolnością serca w III lub IV klasie NYHA i EF$<$35% (badanie RALES) (a zatem nie tylko skutecznie łagodzi objaw niewydolności serca, jakim są obrzęki). Dla pacjentów w II klasie NYHA i EF$<$30-35% prawdopodobny</p>	<p>„W każdym z dwóch punktów (przewlekła niewydolność serca i pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory) po ok. 1 milion (chorobowość), czyli łącznie około 2 miliony pacjentów. Pozawałowa dysfunkcja: - zapadalność</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Oszacowania populacji
	<p>efekt klasy leków (dowody na skuteczność dla innego antagonisty receptora dla aldosteronu - eplerenonu - badanie EMPHASIS-HF). Dowody na skuteczność w zmniejszaniu śmiertelności pacjentów z pozawałową dysfunkcją lewej komory i niewydolnością serca lub cukrzycą dotyczą eplerenonu (badanie EPHEBUS)."</p>	<p>można szacować na około 50 tysięcy pacjentów rocznie (rocznie hospitalizowanych jest 40 tys. pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST i 40-50 tys. pacjentów z zawałem serca bez przetrwałego odcinka ST, z tej liczby ostrą fazę zachorowania przeżywa 70-80 tys., po odliczeniu pacjentów z jawną pozawałową niewydolnością serca oraz pacjentów bez jakiegokolwiek pozawałowej dysfunkcji skurczowej lewej komory pozostaje ok. 50 tys. nowych pacjentów rocznie)."</p>
	<p>„Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącymi postępowania w przewlekłej niewydolności krążenia spironolakton i eplerenon zmniejszają niekorzystne efekty działania aldosteronu, takie jak: wzmożone zatrzymywanie sodu i wody w ustroju, utrata potasu i magnezu z moczem, pobudzanie włóknienia mięśnia sercowego, nasilanie dysfunkcji baroreceptorów, stymulacja tkankowej ACE. Wykazano, że leki te zmniejszają śmiertelność i chorobowość u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z LVEF ≤ 35% w klasie NYHA II-IV; • z LVEF ≤ 40%, którzy niedawno przebyli zawał serca i mają objawy kliniczne PNS lub cukrzycę. <p>W powyższych sytuacjach chory powinien już przyjmować ACEI (lub ARB) lub β-bloker (ale nie ACEI+ARB) w optymalnych dawkach. U chorych stosujących kombinację ACEI z β-blokerem korzystniejsze jest dołączenie antagonisty aldosteronu niż ARB. Dawka początkowa 12,5-25 mg (50 mg u chorych nie przyjmujących ACEI i ARB). Dawka docelowa 50 mg (100-200 mg u chorych nie przyjmujących ACEI i ARB)."</p>	<p>„Częstość niewydolności krążenia w populacji do 70 roku życia ocenia się na 1-4%. Po 70 roku życia wzrasta do 10%. Częstość hospitalizacji z powodu zawału serca w Polsce to ok. 50 tys. pacjentów rocznie."</p>

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Na potrzeby niniejszego raportu przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych odnoszących się do stosowania substancji czynnej spironolakton w leczeniu niewydolności serca, ze szczególnym uwzględnieniem pozawałowej dysfunkcji skurczowej lewej komory. W niniejszym opracowaniu ograniczono się do wyszukiwania rekomendacji opublikowanych po dacie odcięcia wyszukiwania z poprzedniego opracowania dotyczącego stosowania spironolaktonu w leczeniu pozawałowej dysfunkcji skurczowej lewej komory (Opracowanie Agencji Nr: AOTM-BP-434-6-2014).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- American College of Cardiology Foundation, (<https://www.acc.org/guidelines>);
- American Heart Association, (<http://www.heart.org/HEARTORG/>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Heart Foundation of Australia, (<http://heartfoundation.org.au/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);

- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Dansk Cardiologisk Selskab (Duńskie Towarzystwo Kardiologiczne), (<http://nbv.cardio.dk/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 4 października 2016 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *spironolactone*, *systolic left ventricular dysfunction*, *heart failure*. W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono łącznie 8 rekomendacji, które uwzględniono w analizie. Rekomendacje są spójne pod kątem siły zaleceń i, o ile w zaleceniach wskazano siłę rekomendacji, są to głównie wysokiej jakości dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania farmakologicznego w leczeniu niewydolności serca wg wytycznych praktyki klinicznej (uzupełnienie do raportu Agencji Nr: AOTM-BP-434-6-2014).

Organizacja, Rok	Tytuł	Rekomendowane interwencje																		
Wytyczne polskie																				
Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) 2015	Zasady postępowania w niewydolności serca	Zaleca się stosowanie ACEI jako dodatku do beta-adrenolityku u wszystkich chorych z LVEF <40% w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu.																		
		Zaleca się stosowanie beta-adrenolityku jako dodatku do ACEI (lub ARB, jeżeli ACEI nie są tolerowane) u wszystkich chorych z LVEF <40%, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu.																		
		Zaleca się stosowanie MRA u wszystkich pacjentów z utrzymującymi się objawami HF (w klasie II–IV wg NYHA) i LVEF <35% mimo leczenia za pomocą ACEI (lub ARB przy nietolerancji ACEI) i beta-blokera.																		
		ARB zaleca się jako alternatywne leczenie u pacjentów z LVEF ≤40%, z objawami (klasa II–IV wg NYHA), nietolerujących ACEI z powodu kaszlu lub wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (ARB zamiast ACEI) albo gdy objawy utrzymują się pomimo leczenia ACEI i beta-adrenolitykiem, ale tyko jeżeli chory nie toleruje MRA.																		
		Siła rekomendacji																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasa</th> <th>Definicja</th> <th>Sugestia stosowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie albo zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne</td> <td>zaleca się/jest wskazane</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia a bo zabiegu</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ila</td> <td>dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością danego leczenia albo zabiegu</td> <td>należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td>Ilb</td> <td>przydatność/skuteczność danego leczenia albo zabiegu jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</td> <td>można rozważyć</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie albo zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</td> <td>nie zaleca się</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa	Definicja	Sugestia stosowania	I	dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie albo zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	zaleca się/jest wskazane	II	sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia a bo zabiegu	-	Ila	dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością danego leczenia albo zabiegu	należy rozważyć	Ilb	przydatność/skuteczność danego leczenia albo zabiegu jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	można rozważyć	III	dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie albo zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	nie zaleca się
Klasa	Definicja	Sugestia stosowania																		
I	dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie albo zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	zaleca się/jest wskazane																		
II	sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia a bo zabiegu	-																		
Ila	dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością danego leczenia albo zabiegu	należy rozważyć																		
Ilb	przydatność/skuteczność danego leczenia albo zabiegu jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	można rozważyć																		
III	dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie albo zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	nie zaleca się																		
		Jakość dowodów																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Jakość dowodów</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Poziom A</td> <td>Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>Poziom B</td> <td>dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji</td> </tr> <tr> <td>Poziom C</td> <td>uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość dowodów	Definicja	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz	Poziom B	dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji	Poziom C	uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań										
Jakość dowodów	Definicja																			
Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz																			
Poziom B	dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji																			
Poziom C	uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań																			

Organizacja, Rok	Tytuł	Rekomendowane interwencje																										
		retrospektywnych, rejestrów																										
Wytyczne zagraniczne																												
Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) 2016	Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca	<p>Zaleca się stosowanie ACEI jako dodatek do beta-adrenolityku u pacjentów z objawową niewydolnością serca (klasa NYHA II-IV), ze zmniejszoną frakcją wyrzutową w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu.</p> <p>Zaleca się stosowanie beta-adrenolityku jako dodatku do ACEI u pacjentów ze stabilną, objawową niewydolnością serca (klasa NYHA II-IV), ze zmniejszoną frakcją wyrzutową w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu.</p> <p>MRA (spironolakton lub eplerenon) są rekomendowane u wszystkich pacjentów z utrzymującymi się objawami niewydolności serca (pomimo leczenia ACEI i beta blokerem) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową i LVEF $\leq 35\%$ w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ryzyka przedwczesnego zgonu.</p> <p>Siła rekomendacji</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasa</th> <th>Definicja</th> <th>Sugestia stosowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie albo zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne</td> <td>zaleca się/jest wskazane</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia albo zabiegu</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ila</td> <td>dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością danego leczenia albo zabiegu</td> <td>należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td>Ilb</td> <td>przydatność/skuteczność danego leczenia albo zabiegu jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</td> <td>można rozważyć</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie albo zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</td> <td>nie zaleca się</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jakość dowodów</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Jakość dowodów</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Poziom A</td> <td>Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>Poziom B</td> <td>dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji</td> </tr> <tr> <td>Poziom C</td> <td>uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa	Definicja	Sugestia stosowania	I	dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie albo zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	zaleca się/jest wskazane	II	sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia albo zabiegu	-	Ila	dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością danego leczenia albo zabiegu	należy rozważyć	Ilb	przydatność/skuteczność danego leczenia albo zabiegu jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	można rozważyć	III	dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie albo zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	nie zaleca się	Jakość dowodów	Definicja	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz	Poziom B	dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji	Poziom C	uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów
		Klasa	Definicja	Sugestia stosowania																								
		I	dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie albo zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	zaleca się/jest wskazane																								
		II	sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia albo zabiegu	-																								
		Ila	dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością danego leczenia albo zabiegu	należy rozważyć																								
		Ilb	przydatność/skuteczność danego leczenia albo zabiegu jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	można rozważyć																								
		III	dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie albo zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	nie zaleca się																								
		Jakość dowodów	Definicja																									
		Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz																									
		Poziom B	dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji																									
Poziom C	uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów																											
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Szkocja 2016	Leczenie przewlekłej niewydolności serca	<p>W leczeniu pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową i utrzymującymi się objawami choroby i klasą NYHA II-IV, LVEF $\leq 35\%$, zaleca się pomimo optymalnego leczenia zastosowanie MRA, o ile nie ma przeciwwskazań (niewydolność nerek, podwyższone stężenie potasu).</p> <p>Eplerenon można zastąpić spironolaktonem u pacjentów, u których wystąpiły objawy ginekomastii.</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p>																										
DCS 2016 Dania	Przewlekła niewydolność serca	<p>Leczenie antagonistą aldosteronu rutynowo jest zalecane w przewlekłej niewydolności serca (NYHA III-V) i EV $\leq 35\%$, w celu zwiększenia przeżycia. Spironolakton jest lekiem pierwszego wyboru ze względu na niższą cenę, a eplerenon jest zalecany dla pacjentów, którzy nie tolerują spironolaktonu z powodu zdarzeń niepożądanych (ginekomastia lub ból w piersiach).</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p>																										
ACC/AHA/HFSA USA 2016	Leczenie farmakologiczne niewydolności serca	<p>W leczeniu pacjentów z HF-REF rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> BB – bez wyraźnych przeciwwskazań do ich stosowania [klasa I, poziom dowodu: A]; ACEi – w przypadku obecnych lub wcześniejszych objawów choroby, o ile nie ma przeciwwskazań, w celu obniżenia zachorowalności i śmiertelności [klasa I, poziom dowodu: A]; ARB – w przypadku obecnych lub wcześniejszych objawów choroby oraz gdy występuje nietolerancja na leczenie ACEi [klasa I, poziom dowodu: A]; 																										

Organizacja, Rok	Tytuł	Rekomendowane interwencje																		
		<ul style="list-style-type: none"> MRA – w przypadku objawów choroby w klasie II-IV NYHA oraz LVEF\leq35%, o ile nie ma przeciwwskazań [klasa I, poziom dowodu: A]; inhibitory neprylizyny (ARNI) – jako zamienniki ACEi lub ARB w przypadku objawów choroby w klasie II-III NYHA w celu dalszego obniżania zachorowalności i śmiertelności [klasa I, poziom dowodu: B]. Nie powinny być stosowane równocześnie z ACEi lub w ciągu 36 godzin od ostatniej dawki ACEi [klasa III, poziom dowodu: B]. ARNI nie powinny być stosowane u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie [klasa III, poziom dowodu: C]; diuretyki – w przypadku zatrzymania płynów w organizmie, o ile nie ma przeciwwskazań [klasa I, poziom dowodu: C]; hydrałazyna z diazotanem izosorbidu (H-ISDN) – w przypadku obecnych lub wcześniejszych objawów choroby oraz nietolerancją na leczenie ACEi i ARB [klasa IIa, poziom dowodu: B]; iwabradyna – w przypadku pacjentów z objawami choroby w klasie II-III NYHA, LVEF\leq35%, poddanych standardowej terapii zalecanej w wytycznych (również przy stosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki BB) oraz z częstością rytmu serca \geq70 uderzeń/min [klasa IIa, poziom dowodu: B]. <p>Siła rekomendacji</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Klasa I</td> <td>Zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję</td> </tr> <tr> <td>Klasa IIa</td> <td>Raczej powinno się stosować daną interwencję</td> </tr> <tr> <td>Klasa IIb</td> <td>Można rozważyć stosowanie</td> </tr> <tr> <td>Klasa III</td> <td>Zdecydowanie nie należy stosować danej interwencji</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jakość dowodów</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Jakość dowodów</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Poziom A</td> <td>Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>Poziom B</td> <td>Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</td> </tr> <tr> <td>Poziom C</td> <td>Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Definicja	Klasa I	Zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję	Klasa IIa	Raczej powinno się stosować daną interwencję	Klasa IIb	Można rozważyć stosowanie	Klasa III	Zdecydowanie nie należy stosować danej interwencji	Jakość dowodów	Definicja	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz	Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów
Siła rekomendacji	Definicja																			
Klasa I	Zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję																			
Klasa IIa	Raczej powinno się stosować daną interwencję																			
Klasa IIb	Można rozważyć stosowanie																			
Klasa III	Zdecydowanie nie należy stosować danej interwencji																			
Jakość dowodów	Definicja																			
Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz																			
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych																			
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów																			
CCS 2016 Kanada	Wytyczne praktyki klinicznej Kanadyjskiego Towarzystwa Sercowo-Naczyniowego	<p>Zalecane leczenie u pacjentów z HF-REF:</p> <p>U pacjentów z LVEF$<$40% powinna być zastosowana potrójna terapia: z ACEi (lub ARB w przypadku nietolerancji ACEi), BB, MRA w optymalnych dawkach (lub z maksymalną tolerowaną dawką);</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p>																		
Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) 2015	Wytyczne ESC dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym	<p>W leczeniu pacjentów z dysfunkcją lewej komory zaleca się optymalną farmakoterapię inhibitorami ACE (lub ARB, jeżeli inhibitory ACE nie są tolerowane), beta-adrenolitykami i MRA u pacjentów z niewydolnością serca i dysfunkcją skurczową (LVEF \leq 35–40%) w celu zmniejszenia śmiertelności ogólnej i częstości występowania nagłych zgonów sercowych.</p> <p>Siła rekomendacji</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasa</th> <th>Definicja</th> <th>Sugestia stosowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie albo zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne</td> <td>zaleca się/jest wskazane</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia albo zabiegu</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością danego leczenia albo zabiegu</td> <td>należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>przydatność/skuteczność danego leczenia a bo zabiegu jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</td> <td>można rozważyć</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii,</td> <td>nie zaleca się</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa	Definicja	Sugestia stosowania	I	dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie albo zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	zaleca się/jest wskazane	II	sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia albo zabiegu	-	IIa	dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością danego leczenia albo zabiegu	należy rozważyć	IIb	przydatność/skuteczność danego leczenia a bo zabiegu jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	można rozważyć	III	dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii,	nie zaleca się
Klasa	Definicja	Sugestia stosowania																		
I	dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie albo zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	zaleca się/jest wskazane																		
II	sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia albo zabiegu	-																		
IIa	dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością danego leczenia albo zabiegu	należy rozważyć																		
IIb	przydatność/skuteczność danego leczenia a bo zabiegu jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	można rozważyć																		
III	dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii,	nie zaleca się																		

Organizacja, Rok	Tytuł	Rekomendowane interwencje	
			że dane leczenie albo zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe
Jakość dowodów			
		Jakość dowodów	Definicja
		Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
		Poziom B	dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji
		Poziom C	uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów
British Columbia (BC) 2015 Kanada	Przewlekła niewydolność serca - diagnostyka i postępowanie	Leczenie mające na celu redukcję śmiertelności/zachorowalności polega na stosowaniu ACEi (lub ARB), BB, MRA i H-ISDN (do rozważenia jako zamienniki dla ACEi lub ARB). Leczenie w celu złagodzenia objawów choroby polega na stosowaniu diuretyków lub digoksyny. Siła rekomendacji: brak informacji	

ACE — konwertaza angiotensyny; ACEi — inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB — antagonist receptoru angiotensynowego; ARNI — inhibitory neprylizyny; BB — beta-blokery; HFSA - Heart Failure Society of America; H-ISDN — hydralazyna z diazotanem izosorbidu; EF — frakcja wyrzutowa; HF — niewydolność serca; HF-REF — niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MRA — antagonist receptoru mineralokortykoidowego; NYHA — Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne;

Wszystkie zalecenia kliniczne wskazują na leczenie chorych z LVEF <40% za pomocą MRA (spironolakton, eplerenon) w przypadkach utrzymywania się objawów i nieskuteczności terapii z wykorzystaniem ACEi i BB lub ARB i BB. Celem leczenia jest głównie zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu.

W ramach prac nad poprzednim raportem Agencji Nr: AOTM-BP-434-6-2014 odnaleziono 13 rekomendacji klinicznych dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w pozawałowej dysfunkcji skurczowej lewej komory serca. Spironolakton był wymieniany we wszystkich odnalezionych rekomendacjach jako terapia zalecana w przypadku niewydolności skurczowej lewej komory serca (LVEF) najczęściej < 35-40%. Jego podawanie według wytycznych powinno być połączone z równoczesnym podaniem inhibitora ACE i diuretyku.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 26 września 2016 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 10.2. W niniejszym opracowaniu ograniczono się do wyszukiwania dowodów naukowych opublikowanych po dacie odcięcia wyszukiwania z poprzedniego opracowania dotyczącego stosowania spironolaktonu w leczeniu pozawałowej dysfunkcji skurczowej lewej komory (Opracowanie Agencji Nr: AOTM-BP-434-6-2014).

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci z pozawałową dysfunkcją skurczową lewej komory	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	spironolakton	-
Komparatory	nie ograniczono	-
Punkty końcowe	nie ograniczono	-
Typ badań	- przeglądy systematyczne badań pierwotnych; - randomizowane badania kliniczne	- inne typy badań
Inne kryteria	przeglądy opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim lub polskim; badania przeprowadzone u ludzi.	badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych lub abstraktów; badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

6.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz medycznych do analizy ostatecznie włączono 1 randomizowane badanie kliniczne ALBARTOSS – Aldosterone Lethal effects Blocked in Acute MI Treated with or without Reperfusion to improve Outcome and Survival at Six months follow-up (publikacje Beygui 2016 i Beygui 2010¹) oceniające korzyści wczesnego zastosowania schematu MRA dodawanego do standardowej terapii u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Skrótową charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ALBARTOSS Beygui 2010 Beygui 2016 Źródło finansowania: bd	Badanie: - randomizowane, - wielośrodkowe, - otwarte (open-label) - zaślepienie (punkty końcowe) Hipoteza: superiority Interwencja: 1. Schemat MRA* dodany po zawale serca (NSTEMI/STEMI) wraz ze standardową terapią; * kanrenon potasu w dawce 200 mg dożylnie następnie po 12-24 godzinach od iniekcji spironolakton w dawce 25 mg podawany doustnie 2. Terapia standardowa (brak wyszczególnienia stosowanych leków w tej grupie pacjentów) Czas obserwacji: 6 miesięcy od randomizacji	Kryteria włączenia: występowanie objawów niedokrwienia w ciągu ostatnich 72 godzin oraz przynajmniej jeden z następujących wskaźników MI: - uniesienie odcinka ST przynajmniej w dwóch sąsiednich odprowadzeniach, - nowopowstały blok lewej odnogi pęczka Hisa, - załamek Q w co najmniej dwóch sąsiadujących odprowadzeniach, - poziom troponiny ≥ 3 -krotności górnej granicy normy, - punktacja w skali TIMI ≥ 3 punktów w przypadkach NSTEMI Kryteria wykluczenia: - hiperkaliemia, - niewydolność nerek, - ciężkie zaburzenia czynności wątroby - zatrzymanie akcji serca przed randomizacją Liczba pacjentów: N= 1603 (populacja ITT) - schemat MRA: n=802 - standardowa terapia: n=801 Wartość LVEF (%): Pacjenci stosujący schemat MRA: 50 (45-60) Pacjenci stosujący standardową terapię: 50 (45-60)	Pierwszorzędowy: Złożony punkt końcowy: zgon lub zatrzymanie akcji serca lub znaczna arytmia komorowa lub wskazanie do wszczęcia defibrylatora lub wystąpienie / pogorszenie niewydolności serca w okresie 6-miesięcznej obserwacji. Drugorzędowy: Złożone punkty końcowe: w okresie 6-miesięcznej obserwacji: zgon lub zatrzymanie akcji serca, zgon lub pogorszenie niewydolności serca, zgon z powodów sercowo-naczyniowych, ponowny zawał serca, nagła, nieplanowana, rewaskularyzacja naczyń krwionośnego).

ITT – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory; MI – zawał mięśnia sercowego; MRA – blokery (antagoniści) receptora mineralokortykoidowego; NSTEMI - zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST; ST - fragment zapisu elektrokardiograficznego odpowiadającego początkowej fazie repolaryzacji mięśnia komórek serca; STEMI - zawał serca z uniesieniem odcinka ST; TIMI - skala służąca do oceny przepływu przez tętnice wieńcowe

¹ Publikacja opisująca projekt badania ALBARTOSS

6.2.1. Wyniki badań pierwotnych

Badanie ALBARTOSS (Beygui 2016)

Cel: Ocena korzyści zastosowania wczesnego schematu MRA w połączeniu z terapią standardową w ostrym zawale mięśnia sercowego, niezależnie od obecności NS lub dysfunkcji lewej komory, w porównaniu do terapii standardowej bez MRA.

Wyniki: Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 188 dni, główny (złożony) punkt końcowy, tj. zgon lub zatrzymanie akcji serca lub znaczna arytmia komorowa lub wskazanie do wszczęcia defibrylatora, lub wystąpienie albo pogorszenie niewydolności serca w okresie 6-miesięcznej obserwacji, odnotowano u 95 (11,8%) pacjentów z grupy MRA oraz u 98 (12,2%) pacjentów z grupy standardowej terapii (HR=0,97; 95% CI: 0,73; 1,28). W poniższej tabeli zestawiono wyniki skuteczności w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego oraz drugorzędowych punktów końcowych. Żaden z osiągniętych wyników nie jest istotny statystycznie.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności na podstawie Beygui 2016

Punkt końcowy	Schemat MRA (N=802) n (%)	Terapia standardowa (N=801) n (%)	HR (95% CI)	Wartość p
Pierwszorzędowy (złożony)*	95 (11,8)	98 (12,2)	0,97 (0,73; 1,28)	0,81
Zgon	11 (1,4)	17 (2,1)	0,65 (0,30; 1,38)	0,26
Zatrzymanie akcji serca	2 (0,2)	3 (0,4)	0,66 (0,11; 3,92)	0,64
Znaczna arytmia komorowa	45 (5,6)	48 (6,0)	0,94 (0,62; 1,40)	0,75
Wskazanie do wszczęcia defibrylatora	5 (0,6)	6 (0,7)	0,82 (0,25; 2,67)	0,74
Pogorszenie niewydolności serca	47 (5,9)	45 (5,6)	1,04 (0,69; 1,57)	0,85
Zgon lub zatrzymanie akcji serca	13 (1,6)	19 (2,4)	0,68 (0,34; 1,38)	0,28
Zgon lub pogorszenie niewydolności serc	54 (6,7)	53 (6,6)	1,02 (0,70; 1,49)	0,93
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	9 (1,1)	14 (1,7)	0,64 (0,28; 1,49)	0,30
Ponowny zawał serca	5 (0,6)	8 (1,0)	0,62 (0,20; 1,88)	0,39
Nagła, nieplanowana, rewaskularyzacja	19 (2,4)	17 (2,1)	1,10 (0,57; 2,12)	0,77
Zgon (subpopulacja pacjentów z STEMI)	3 (0,5)	15 (2,4)	0,20 (0,06; 0,69)	0,01

* zgon lub zatrzymanie akcji serca lub znaczna arytmia komorowa lub wskazanie do wszczęcia defibrylatora, lub wystąpienie a bo pogorszenie niewydolności serca

MRA - blokery receptora mineralokortykoidowego; STEMI - zawał serca z uniesieniem odcinka ST

Bezpieczeństwo: Zaobserwowano tendencję większego ryzyka wystąpienia ostrej niewydolności nerek w grupie stosującej schemat MRA (HR: 1,37; 95% CI: 0,97; 1,95; p = 0,075). Hiperkaliemia > 5,5 mmola / l⁻¹ wystąpiła u 3% pacjentów w grupie stosującej schemat MRA oraz u 0,2% w grupie stosującej terapię standardową (HR=12,12; 95% CI: 2,87; 51,29; p < 0,0001). Leczenie przerwano łącznie w obu grupach u 106 pacjentów (13,2%). W badaniu nie podano informacji dotyczących liczby pacjentów przerywających leczenie w poszczególnych grupach. Ostatecznie obie grupy określono jako równoważne w odniesieniu do występowania innych zdarzeń niepożądanych (nie podano szczegółowych danych w opublikowanym artykule).

Wnioski: Na podstawie wyników badania ALBARTOSS 2016 (Beygui 2016) nie można wnioskować jednoznacznie o korzyściach płynących z wczesnego zastosowania schematu MRA wraz ze standardową terapią u pacjentów z MI. Istotne statystycznie wyniki uzyskano jedynie w subpopulacji pacjentów STEMI (zawał serca z uniesieniem odcinka ST). Zastosowanie schematu MRA w tej grupie istotnie zmniejszyło

ryzyko wystąpienia zgonu w porównaniu z grupą leczonych terapią standardową (HR= 0,20; 95% CI: 0,06; 0,69).

Wnioski z opracowania nr: AOTM-BP-434-6-2014:

W raporcie nr: AOTM-BP-434-6-2014 do analizy klinicznej włączono 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą dotyczące spironolaktonu, które w większości obejmowały populację szerszą niż oceniana: tj. pacjentów z niewydolnością skurczową lewej komory z różnych przyczyn. Ponadto w opracowaniu opisano także wyniki z 2-ch badań pierwotnych, które odpowiadały problemowi decyzyjnemu pod kątem ocenianej populacji. W pierwszym badaniu (Ruta 2006, prospektywna próba kliniczna z grupą kontrolną, bez randomizacji) oceniano wpływ spironolaktonu, dołączanego we wczesnej fazie zawału serca do optymalnego leczenia, na śmiertelność odległą chorych z obniżoną EF <30%. Po 24-miesięcznym okresie obserwacji odnotowano 19/47 (40%) zgonów w obu grupach łącznie, w tym 17 sercowych i 2 pozasercowe. Częstość wystąpienia zgonu ogółem w grupie spironolaktonu była nieistotnie statystycznie wyższa niż w grupie kontrolnej – 50% vs 32% (OR= 2,13, 95%CI: 0,65; 6,95). Drugie badanie (Koifman 2013, w którym wykorzystano dane z prospektywnie prowadzonego rejestru w Izraelu) miało na celu ocenę stopnia wykorzystania w praktyce klinicznej MRA u pacjentów po zawale z dysfunkcją skurczową lewej komory (EF<40%), zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie u pacjentów, którzy otrzymali / nie otrzymali dodatkowo spironolaktonu do standardowej terapii w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: zgony, zgony z przyczyn sercowych, większe niepożądane zdarzenia sercowe (MACE ang. major adverse cardiac events), rehospitalizacje ogółem i rehospitalizacje z przyczyn sercowych.

6.2.2. Ograniczenia włączonych badań

Badanie ALBARTOSS (Beygui 2016):

- Projekt badania uwzględniał ocenę złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, co uniemożliwia precyzyjne wnioskowanie dotyczące poszczególnych komponentów występujących w pierwszorzędowym punkcie końcowym (w tym zgonu) u leczonych pacjentów. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmował: zgon lub zatrzymanie akcji serca lub znaczna arytmia komorowa lub wskazanie do wszczęcia defibrylatora, lub wystąpienie albo pogorszenie niewydolności serca;
- Drugorzędowe punkty końcowe częściowo też były złożone i obejmowały po 2 komponenty z pierwszorzędowego punktu końcowego: zgon lub zatrzymanie akcji serca; zgon lub pogorszenie niewydolności serca, stąd wnioskowanie na ich podstawie również jest ograniczone;
- W badaniu brali udział pacjenci z LVEF: wynoszącą około 50% (zakres 45-60%). Wielkość frakcji wyrzutowej powyżej 50% oznacza całkowitą sprawność serca i prawidłowe zaopatrzenie wszystkich narządów w tlen i substancje odżywcze w każdych warunkach. Dysfunkcja skurczowa występuje w przypadku gdy LVEF wynosi poniżej 49%. W związku z powyższym, populacja pacjentów w badaniu w niewielkim stopniu charakteryzowała się dysfunkcją skurczową lewej komory serca;
- Badanie nie posiadało wystarczającej mocy statystycznej, aby ocenić częstość wystąpienia twardych punktów końcowych;
- Wyniki uzyskane w subpopulacji STEMI wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach, by udowodnić potencjalny korzystny wpływ MRA na tę grupę pacjentów;
- Badanie nie wykazało korzyści z wczesnego zastosowania MRA względem standardowej terapii u leczonych pacjentów (nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami).

6.3. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL *Finospir, Spironol, Verospiron*

o Działania niepożądane

Zgodnie z ChPL produktów leczniczych zawierających spironolakton do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą zaburzenia ze strony układu pokarmowego i metabolizmu,

układu nerwowego oraz układu rozrodczego. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występują natomiast zaburzenia żołądka i jelit, a także zaburzenia ogólne.

Tabela 13. Bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających spironolakton

Produkt leczniczy	Działania niepożądane
Finospir	<p>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): łagodne guzy piersi,</p> <p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego trombocytopenia: leukopenia (również agranulocytoza),</p> <p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zaburzenia równowagi elektrolitowej, hiperkaliemia i hiponatremia, odwodnienie,</p> <p>Zaburzenia psychiczne: splątanie, apatia, zmiany libido,</p> <p>Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, parestezje, zawroty głowy,</p> <p>Zaburzenia żołądka i jelit: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nudności, biegunka, wymioty,</p> <p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zaburzenia czynności wątroby,</p> <p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: suchość skóry wysypka, świąd, pokrzywka łysienie, hipertrichoza, pemfigoid,</p> <p>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: kurcze mięśni,</p> <p>Zaburzenia nerek i dróg moczowych zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ostra niewydolność nerek,</p> <p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: senność,</p> <p>Badania diagnostyczne: zwiększenie stężenia reniny.</p>
Spironol	<p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: złe samopoczucie,</p> <p>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): łagodne nowotwory piersi,</p> <p>Zaburzenia żołądka i jelit: zaburzenia układu pokarmowego, nudności,</p> <p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia (w tym agranulocytoza), trombocytopenia,</p> <p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zaburzenia czynności wątroby,</p> <p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zaburzenia elektrolitowe, hiperkaliemia,</p> <p>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: kurcze mięśni nóg,</p> <p>Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy,</p> <p>Zaburzenia psychiczne: zmiany w libido, splątanie,</p> <p>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: zaburzenia miesiączkowania, ból piersi,</p> <p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), łysienie, nadmierne owłosienie, świąd, wysypka, pokrzywka, pemfigoid (częstość nieznaną),</p> <p>Zaburzenia nerek i dróg moczowych: ostra niewydolność nerek.</p>
Verospiron	<p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego trombocytopenia: leukopenia, trombocytopenia, agranulocytoza, eozynofilia,</p> <p>Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość,</p> <p>Zaburzenia układu endokrynologicznego: hirsutyzm</p> <p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hiperkaliemia¹, hiperkaliemia², hiponatremia, odwodnienie, porfiria, kwasica hiperchloremiczna</p> <p>Zaburzenia psychiczne: splątanie,</p> <p>Zaburzenia układu nerwowego: niemiarywość⁴,</p> <p>Zaburzenia naczyniowe: zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze,</p> <p>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: zmiana głosu,</p> <p>Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzody, krwawienie z żołądka, ból żołądka, biegunka,</p> <p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby,</p>

Produkt leczniczy	Działania niepożądane
	<p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, pokrzywka, łysienie, wyprysk, rumień obrączkowy, zespół przypominający toczeń, pemfigoid⁶, nadmierne owłosienie, zespół Stevensa-Johnsona, świąd, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka,</p> <p>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: osteomalacja, kurcze mięśni nóg,</p> <p>Zaburzenia nerek i dróg moczowych: ostra niewydolność nerek,</p> <p>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: zmniejszenie libido, zaburzenia erekcji, ginekomastia (u mężczyzn), tkliwość piersi, ból piersi (u mężczyzn), powiększenie piersi, zaburzenia miesiączkowania (u kobiet), bezpłodność⁵,</p> <p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: złe samopoczucie, zmęczenie,</p> <p>Badania diagnostyczne: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia HbA1c⁶</p>

¹ U pacjentów z niewydolnością nerek oraz u pacjentów stosujących jednocześnie produkty zawierające potas.

² U pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z cukrzycą oraz u pacjentów stosujących inhibitory ACE.

³ U pacjentów z marskością wątroby.

⁴ U pacjentów z niewydolnością nerek oraz u pacjentów stosujących jednocześnie produkty zawierające potas.

⁵ W przypadku stosowania dużych dawek (450 mg na dobę).

⁶ Głównie w przypadku długotrwałego leczenia.

[Źródło: ChPL Finospir, Spironol, Verospiron]

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem spironolaktonu, dokonano przeszukania dostępnych, opublikowanych materiałów na stronach internetowych urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA, FDA, URPL, WHO.

Zgodnie z informacjami umieszczonymi na stronie FDA (komunikat z roku 2014), do przeciwwskazań w zakresie stosowania spironolaktonu należą: choroba Addisona lub inne schorzenia związane z występowaniem hiperkaliemii oraz w przypadku jednoczesnego stosowania z eplerenonem. Podkreśla się ponadto, że stosowanie leku Aldactone (spironolactone) może skutkować ciężką hiperkaliemią w skojarzeniu z:

- innymi diuretykami oszczędzającymi potas,
- inhibitorami ACE,
- antagonistami angiotensyny II,
- blokerami aldosteronu,
- niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID), np.: indometacyna,
- heparynami i heparynami drobnocząsteczkowymi,
- innymi lekami wywołującymi hiperkaliemię,
- suplementami potasu, z dietą bogatą w potas,
- substytutami soli zawierającymi potas.

7. Rekomendacje refundacyjne

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania spironolaktonu we wskazaniu pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>

-
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
 - Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
 - Francja – <http://www.has-sante.fr/>
 - Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
 - Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
 - Australia – <http://www.health.gov.au>
 - Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.10.2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *spironolactone*. Nie odnaleziono żadnej rekomendacji odnoszącej się do substancji czynnej spironolakton we wskazaniu pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory.

W ramach prac nad poprzednim raportem Agencji Nr: AOTM-BP-434-6-2014 odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych spironolaktonu. W odnalezionych dokumentach zaleca się stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca (Francja, HAS w 2009 i w 2010 roku) i w niewydolności serca spowodowanej dysfunkcją skurczową lewej komory (Wielka Brytania, NHS w 2012 roku).

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110), produkty lecznicze zawierające substancję czynną: *spironolactonum* są obecnie finansowane ze środków publicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory, i wydawane za odpłatnością 30%.

Tabela 14. Finansowanie ocenianych produktów leczniczych w ramach obowiązującego Obwieszczenia MZ

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Spironolactonum</i>, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (<i>off label</i>) nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory), poziom odpłatności 30%							
Finospir, tabl., 25 mg	30 szt.	5909990965854	7,02	7,37	8,95	5,31	5,23
Finospir, tabl., 25 mg	100 szt.	5909990965861	15,12	15,88	20,02	17,69	7,64
Finospir, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990965878	9,18	9,64	12,51	10,61	5,08
Finospir, tabl., 50 mg	100 szt.	5909990965885	27,54	28,92	35,37	35,37	10,61
Finospir, tabl., 100 mg	30 szt.	5909990965977	16,74	17,58	22,24	21,22	7,39
Spironol, tabl., 25 mg	20 szt.	5909990110216	5,35	5,62	6,67	3,54	4,19
Spironol, tabl., 25 mg	100 szt.	5909990110223	18,68	19,61	23,75	17,69	11,37
Spironol, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	5909991244651	8,1	8,51	11,38	10,61	3,95
Spironol, tabl. powl., 50 mg	60 szt.	5909991244668	16,2	17,01	21,67	21,22	6,82
Spironol 100, tabl. powl., 100 mg	20 szt.	5909990673124	10,04	10,54	14,15	14,15	4,25
Verospiron, tabl., 25 mg	20 szt.	5909990117215	5,4	5,67	6,72	3,54	4,24
Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	30 szt.	5909990488414	9,72	10,21	13,08	10,61	5,65
Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.	5909990488513	15,66	16,44	21,1	21,1	6,33

Wymienione powyżej produkty lecznicze zawierające spironolakton z perspektywy pacjenta są tańsze w porównaniu do alternatywnych technologii medycznych w tym wskazaniu tj. preparatów zawierających eplerenon, które nie są refundowane ze środków publicznych (ceny rynkowe eplerenonu zestawiono w Tabeli 7). Koszt spironolaktonu dla NFZ wynosi 0,37 zł za DDD.

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

Dane otrzymane z NFZ

W celu dokonania analizy wydatków związanych z finansowaniem ocenianych technologii medycznych zwrócono się z prośbą o dane do Narodowego Funduszu Zdrowia. Poniżej przedstawiono otrzymane dane z lat 2012-2016 dotyczące liczby pacjentów leczonych lekami zawierającymi substancję czynną *spironolactonum* z rozpoznaniem I50 – niewydolność serca wg klasyfikacji ICD-10.

Tabela 15. Liczby pacjentów z rozpoznaniem I50 leczonych lekami zawierającymi substancję czynną *spironolactonum* oraz koszty refundacji tych leków

Rok	Liczba pacjentów przyjmujących leki	Pacjenci tylko z rozpoznaniem głównym I50	Pacjenci z rozpoznaniem I50 (głównym lub współistniejącym)	Ilość wydanego leku	Wartość refundacji leku [zł]
2012	859 741	657 160	827 100	5 687 802,78	25 859 576,27
2013	853 009	645 136	840 089	5 799 076,79	26 935 794,36
2014	844 736	646 867	860 821	5 755 850,44	26 888 901,34
2015	800 867	630 356	865 478	5 185 304,26	26 058 823,96
2016*	664 432*	-	-	3 122 863,68	16 288 330,60

*Dane obejmują miesiące styczeń-czerwiec

Dane wg opinii ekspertów klinicznych

Tabela 16. Oszacowanie liczby pacjentów z niewydolnością serca w Polsce

Ekspert kliniczny	Oszacowanie liczby pacjentów z niewydolnością serca
	ok. 800 tys.
	ok. 1 mln

Według ekspertów liczba chorych na niewydolność serca w Polsce wynosi od ok 800 tys. do ok. 1 mln osób. Są to oszacowania zbliżone do danych uzyskanych z NFZ tj. od ok. 827 tys. do ok. 865 tys. pacjentów z rozpoznaniem I50 wg ICD-10.

Dane pochodzące z komunikatów DGL

W tabeli poniżej przedstawiono całkowite wydatki na finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną *spironolactonum* ze środków publicznych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, które zostały wymienione w Tabeli 4. Oceniana substancja czynna **Tabela 5 Wszystkie zarejestrowane wskazania ocenianych technologii medycznych na podstawie najnowszych wersji Charakterystyk Produktów Leczniczych**. Dane uzyskano korzystając z informacji przedstawionych w komunikatach Narodowego Funduszu Zdrowia o kwotach refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w poszczególnych latach.

Tabela 17. Liczba opakowań i wartość refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną spironolakton w latach 2012-2016

Produkt leczniczy	EAN	2014		2015		2016 (styczeń-czerwiec)	
		Ilość wydanego leku	Kwota refundacji PLN]	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji PLN]	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji PLN]
Finospir, tabl., 25 mg	5909990965854	14 269,00	54 234,76	36 890,80	140 115,99	22 254,00	84 535,73
Finospir, tabl., 25 mg	5909990965861	4 961,50	61 780,94	16 118,90	200 546,89	11 477,20	142 811,05
Finospir, tabl., 50 mg	5909990965878	3 610,00	27 120,20	8 999,00	67 389,89	5 176,00	38 744,92
Finospir, tabl., 50 mg	5909990965885	298,00	7 400,79	680,00	16 900,46	428,00	10 682,16
Finospir, tabl., 100 mg	5909990965977	856,00	12 773,77	2 117,00	31 652,01	1 226,00	18 269,55
Spironol, tabl., 25 mg	5909990110216	3 787 265,35	9 665 587,17	3 189 917,20	8 127 413,03	1 439 727,40	3 662 840,03
Spironol, tabl., 25 mg	5909990110223	475 129,26	5 978 629,65	574 248,20	7 222 116,50	300 483,00	3 778 541,25
Spironol 100, tabl. powł., 100 mg	5909990673124	744 073,30	7 431 084,80	686 678,00	6 855 130,20	323 393,60	3 226 848,02
Verospiron, tabl., 25 mg	5909990117215	407 615,00	1 056 234,13	371 277,90	960 271,37	170 345,00	437 718,55
Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	5909990488414	290 587,33	2 199 261,07	273 043,09	2 064 062,79	129 359,67	974 957,64
Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	5909990488513	25 923,00	389 169,24	24 606,67	369 173,16	11 872,67	177 062,06
SUMA	-	5 754 587,74	26 883 276,52	5 184 576,76	26 054 772,29	2 415 742,54	12 553 010,96

Z danych DGL wynika, że liczba zrefundowanych opakowań leków zawierających spironolakton w latach 2014-2016 kształtuje się na podobnym poziomie. Obserwuje się nieznaczny spadek łącznej ilości wydanych opakowań w analizowanych latach. Również łączna kwota refundacji na te preparaty wykazuje niewielką tendencję spadkową: w roku 2014 wyniosła ponad 26,8 mln zł, w roku 2015 ponad 26,0 mln zł oraz do połowy 2016 roku ok. 12,6 mln zł.

Na podstawie zestawionych danych można przypuszczać, że całkowite wydatki związane z dalszym finansowaniem leków zawierających spironolakton nie ulegną istotnej zmianie w kolejnych latach refundacji preparatów zawierających substancję czynną spironolakton.

9. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia MZ

Przedmiotem zlecenia MZ była ocena zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną *spironolactonum* we wskazaniu innym niż wymienione w ChPL: pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory, na podstawie zlecenia MZ z dnia 11.04.2016 r. (znak: PLA.4600.207.2016.1.ISU), zgodnie z postawą prawną: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Z uwagi na fakt, że wskazana technologia medyczna w tym samym problemie decyzyjnym była przedmiotem oceny w Agencji w 2014 r. (Raport Nr: AOTM-BP-434-6-2014) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację i uzupełnienie informacji zawartych w ostatnim opracowaniu.

Problem zdrowotny

Dysfunkcja lewej komory serca jest istotnym następstwem choroby wieńcowej. Może być wynikiem ostrego niedokrwienia lub zawału serca. Wiąże się to z ograniczeniem przepływu krwi, mniejszym zużyciem tlenu, a w konsekwencji — ze zmianami strukturalnymi prowadzącymi do niewydolności serca. Funkcja skurczowa lewej komory, określana za pomocą frakcji wyrzutowej (EF, ang.: ejection fraction), stanowi jeden z najważniejszych parametrów u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Niska frakcja wyrzutowa jest istotnym czynnikiem rokowniczym. Roczna śmiertelność w grupie osób z EF poniżej 35% sięga 17%, a w przypadku EF mniejszej niż 25% wzrasta do 25%. Natomiast przy prawidłowej lub nieznacznie upośledzonej funkcji lewej komory (EF > 35%) śmiertelność nie przekracza 6%. Dysfunkcja skurczowa lewej komory może prowadzić do niewydolności serca.

Dane szacunkowe Ogólnopolskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych definiują populację chorych z pozawałową niewydolnością serca z wysokim ryzykiem zgonu sercowego (osoby z niską frakcją wyrzutową lewej komory i cechami skurczowej dysfunkcji niewydolności serca) w Polsce na ok. 20 - 25 tys. osób rocznie.

Zgodnie z zaleceniami ESC 2012 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 mineralokortykoidowego (MRA).

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne kliniczne wskazują, iż preparaty MRA (spironolakton, eplerenon) stosuje się w leczeniu chorych z LVEF <40% w przypadku utrzymywania się objawów i nieskuteczności terapii z wykorzystaniem leków z grup: ACEI i BB lub ARB i BB. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz danymi literaturowymi alternatywną technologią medyczną dla spironolaktonu jest nierefundowany w Polsce eplerenon. Lek ten jest wskazany jako:

- uzupełnienie standardowego leczenia β -adrenolitykami w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych w stanie stabilnym z zaburzeniami czynności lewej komory serca (LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory =<40%) oraz klinicznymi objawami niewydolności serca po przebytych niedawno zawałach serca;
- uzupełnienie standardowego leczenia w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasa II wg NYHA) oraz z zaburzeniami czynności lewej komory serca (LVEF =<30%).

Skuteczność praktyczna i kliniczna

Przeprowadzono wyszukiwanie mające na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano i włączono do niniejszej analizy 1 badanie pierwotne ALBARTOSS (opisane w publikacjach: Beygui 2016 i Beygui 2010) oceniające korzyści wczesnego zastosowania schematu MRA (kanrenon potasu + spironolakton) dodawanego do terapii standardowej, w porównaniu do leczenia wyłącznie terapią standardową u pacjentów po zawałach mięśnia sercowego. Istotnie statystycznie wyniki uzyskano jedynie w subpopulacji pacjentów STEMI (zawał serca z uniesieniem odcinka ST). Zastosowanie dodatkowo schematu MRA w tej grupie istotnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia zgonu w porównaniu z grupą pacjentów leczonych terapią

standardową (HR=0,20; 95% CI: 0,06; 0,69). Wyniki uzyskane w subpopulacji STEMI wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach.

Należy podkreślić, że w badaniu udział wzięli pacjenci z LVEF wynoszącą około 50% (zakres 45-60%). W związku z tym populacja pacjentów w badaniu w niewielkim stopniu charakteryzowała się dysfunkcją skurczową lewej komory serca (tj. LVEF poniżej 49%). Ponadto uwzględnienie w projekcie badania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego uniemożliwia precyzyjne wnioskowanie dotyczące wystąpienia poszczególnych zdarzeń (w tym zgonu) u leczonych pacjentów.

Analiza wyników badania ALBARTOSS na potwierdza korzyści wynikających z wczesnego zastosowania MRA względem standardowej terapii u leczonych pacjentów.

Również wyniki przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych w raporcie nr: AOTM-BP-434-6-2014 wskazują, iż nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów stosujących lub nie stosujących spironolakton w odniesieniu do wystąpienia takich punktów końcowych jak zgony, zgony z przyczyn sercowych, większe niepożądane zdarzenia sercowe (MACE ang. major adverse cardiac events), rehospitalizacje ogółem i rehospitalizacje z przyczyn sercowych.

Bezpieczeństwo

Według ChPL preparatów zawierających spironolakton do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą zaburzenia ze strony układu pokarmowego i metabolizmu, układu nerwowego oraz układu rozrodczego. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występują natomiast zaburzenia żołądka i jelit, a także zaburzenia ogólne.

Ponadto zgodnie z komunikatem FDA z 2014 r do przeciwwskazań w zakresie stosowania spironolaktonu należą: choroba Addisona lub inne schorzenia związane z występowaniem hiperkaliemii oraz przy jednoczesnym stosowaniu z eplerenonem. Podkreśla się również, że stosowanie leku Aldactone (*spironolactone*) może skutkować ciężką hiperkaliemią w skojarzeniu z m.in. diuretykami oszczędzającymi potas czy inhibitorami ACE.

Rekomendacje kliniczne

W ramach przeprowadzonej aktualizacji rekomendacji klinicznych dla zastosowania spironolaktonu w przedmiotowym wskazaniu odnaleziono 8 wytycznych (opublikowane w 2015 roku – ESC, BC i PTK oraz 2016 roku – ESC, SIGN, DCS, ACC/AHA/HFSA, CCS). Odnalezione zalecenia wskazują na spironolakton lub eplerenon jako leczenie rekomendowane u wszystkich pacjentów z utrzymującymi się objawami niewydolności serca (pomimo leczenia ACEI i beta blokerem) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, LVEF $\leq 35\%$ w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ryzyka przedwczesnego zgonu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110), spironolakton jest obecnie finansowany w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia oraz pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory. Poziom odpłatności spironolaktonu wynosi 30%.

Z danych NFZ-DGL wynika, że łączna kwota refundacji leków zawierających spironolakton za ostatnie lata wykazuje tendencję spadkową: w roku 2014 wyniosła ponad 26,8 mln zł, w roku 2015 ponad 26,0 mln zł oraz do połowy 2016 roku ok. 12,6 mln zł. Na podstawie powyższych danych można przypuszczać, że całkowite wydatki związane z dalszym finansowaniem leków zawierających spironolakton nie ulegną istotnej zmianie w kolejnych latach refundacji tych preparatów.

Stanowiska eksperckie

Na dzień zakończenia prac nad analizą nie otrzymano opinii ekspertów.

Eksperci, którzy przesłali swoje stanowiska na potrzeby opracowania nr: AOTM-BP-434-6-2014 opowiedzieli się za dalszym finansowaniem przedmiotowych technologii medycznych.

10. Załączniki

10.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Raport Nr: AOTM-BP-434-6-2014: Spironolacton we wskazaniu: pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory.

10.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 26.09.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	Search (((myocardial infarction[Title/Abstract]) OR post infarction heart failure[Title/Abstract]) OR left ventricular systolic dysfunction[Title/Abstract]) AND ((Spironolacton*[Title/Abstract]) OR "Spironolactone"[Mesh]) Filters: Publication date from 2014/11/03 to 2016/09/26	19
#8	Search (((myocardial infarction[Title/Abstract]) OR post infarction heart failure[Title/Abstract]) OR left ventricular systolic dysfunction[Title/Abstract]) AND ((Spironolacton*[Title/Abstract]) OR "Spironolactone"[Mesh])	304
#7	Search ((myocardial infarction[Title/Abstract]) OR post infarction heart failure[Title/Abstract]) OR left ventricular systolic dysfunction[Title/Abstract]	151 957
#6	Search myocardial infarction[Title/Abstract]	149 923
#5	Search post infarction heart failure[Title/Abstract]	57
#4	Search left ventricular systolic dysfunction[Title/Abstract]	2 411
#3	Search (Spironolacton*[Title/Abstract]) OR "Spironolactone"[Mesh]	8 006
#2	Search Spironolacton*[Title/Abstract]	5 311
#1	Search "Spironolactone"[Mesh]	6 130

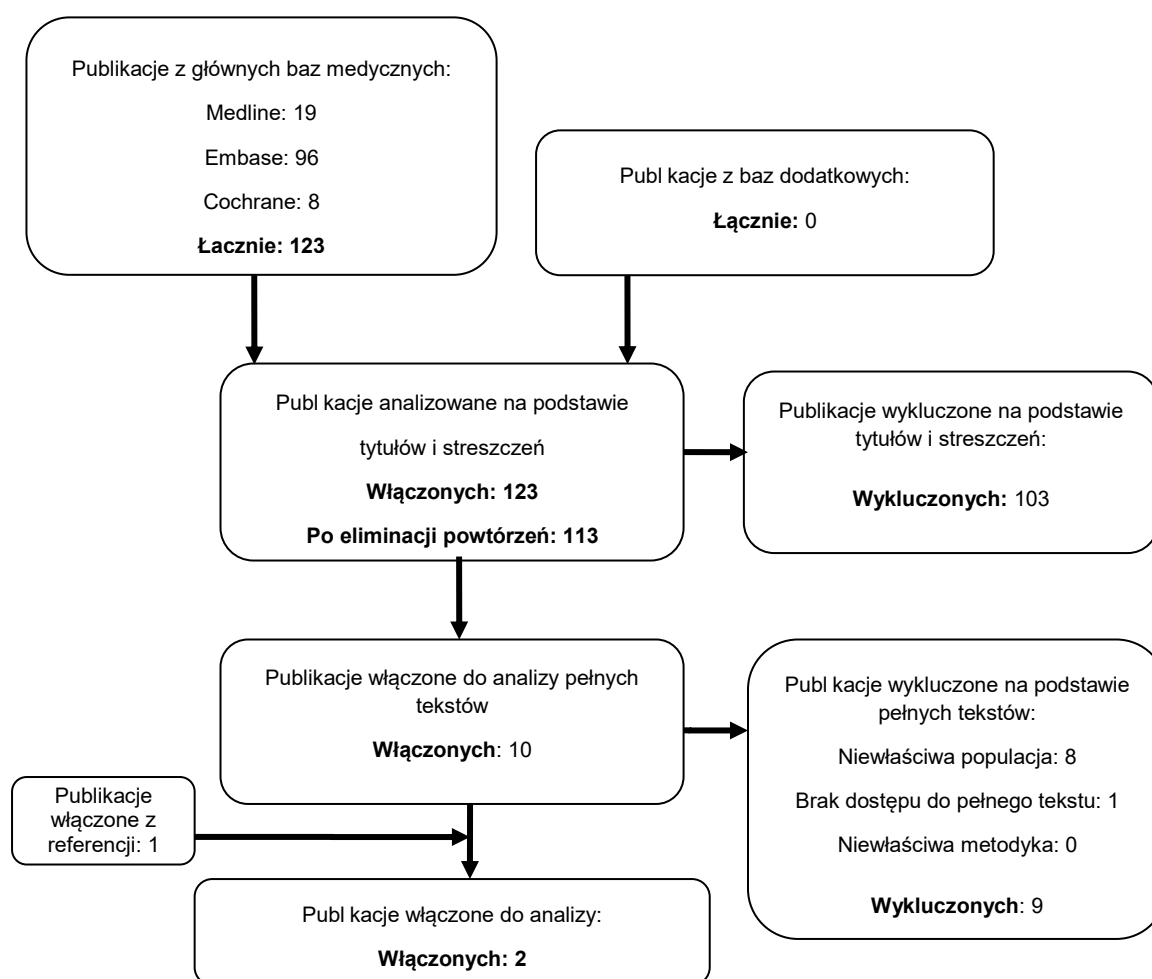
Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 26.09.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp spironolactone/	20 101
#2	spironolactone.ab,bt,kw.	5 366
#3	#1 or #2	20 455
#4	left ventricular systolic dysfunction.ab,kw.	3 469
#5	exp left ventricular systolic dysfunction/	3 676
#6	#4 or #5	5 761
#7	#6 and #3	262
#8	#6 and #3 (last 3 years)	96

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 26.09.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	spironolactone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 223
#2	left ventricular systolic dysfunction	1 740
#3	#1 and #2	57
#4	#1 and #2 Publication Year from 2014 to 2016	8

10.3. Schemat selekcji badań



11. Piśmiennictwo

ESC 2016	2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129 , 02.09.2016 r.
SIGN 2016	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of chronic heart failure, A national clinical guideline http://sign.ac.uk/pdf/SIGN147.pdf , 01.09.2016 r.
ESC 2015	Wytyczne ESC dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym w 2015 roku https://ojs.kardiologiapolska.pl/kp/article/view/KP.2015.0190/8454_25.10.2016 r.
ACCF/AHA 2016	2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA, Guideline for the Management of Heart Failure, A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America http://circ.ahajournals.org/content/early/2016/05/18/CIR.0000000000000435 , 02.09.2016 r.
BC 2015	Chronic Heart Failure Diagnosis and Management Province of British Columbia http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/heart-failure-chronic , 06.09.2016 r.
CCS 2016	The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Companion: Bridging Guidelines to Your Practice http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(15)00475-4/pdf , 06.09.2016 r.
DCS 2016	Kapitlet er i forbindelse med revision 2016 opdateret mht. afsnit HFpEF, BNP, behandling af HFrEF http://nbv.cardio.dk/chf#afs5_9 26.10.2016 r.
PTK 2015	Zasady postępowania w niewydolności serca, Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego http://www.niewydolnosc-serca.pl/sprawozdanie/LR%20WS%20-%20Zasady%20postpowania%20w%20niewydolno%5Bci%20serca-1.pdf , 05.09.2016 r.
ORP nr 48/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 48/2016 z dnia 1 lutego 2016 r.
ORP nr 320/2014	Opinia Rady Przejrzystości nr 320/2014 z dnia 14 listopada 2014 r.
ORP nr 321/2013	Opinia Rady Przejrzystości nr 321/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.
ORP nr 322/2013	Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.
ORP nr 302/2013	Opinia Rady Przejrzystości nr 302/2013 z dnia 4 listopada 2013 r.
ORP nr 4/2012	Opinia Rady Przejrzystości nr 4/2012 z dnia 15 lutego 2012 r.
ChPL	ChPL Finospir
ChPL	ChPL Spironol, Spironol 100
ChPL	ChPL Verospiron