



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Bisoprolol we wskazaniu:
tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 r. ż.

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.434.54.2016

Data ukończenia: 09.11.2016 r.

Wykaz skrótów

ACC – ang. *American College of Cardiology*

ACE – (ang. *angiotensin-converting-enzyme*), enzym konwertazy angiotensyny

AF – (ang. *atrial fibrillation*), migotanie przedsionków

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AHA – ang. *American Heart Association*

ALAT – aminotransferaza alaninowa

AspAT – aminotransferaza asparaginianowa

BCG – ang. *British Columbia Guideline*

BMI – (ang. *Body Mass Index*), wskaźnik masy ciała

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

DGL – Departament Gospodarki Lekami

EAN – (ang. *European Article Number*), Europejski Kod Towarowy

EHRA – ang. *European Heart Rhythm Association*

EKG – badanie elektrokardiograficzne

EMA – (ang. *European Medicines Agency*), Europejska Agencja Leków

ESC – ang. *European Society of Cardiology*

FDA – (ang. *Food and Drug Administration*), amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

HRS – ang. *Heart Rhythm Society*

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

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

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Obwieszczenie MZ – Obwieszczenie 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)

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

RP – Rada Przejrzystości

RTG – badanie rentgenowskie

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

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

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

WPW – (ang. *Wolff-Parkinson-White syndrome*), zespół Wolffa-Parkinsona-White'a

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	6
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	9
3.1. Interwencja oceniana	9
3.2. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości	10
3.3. Alternatywne technologie medyczne	11
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
5. Wskazanie dowodów naukowych	18
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna oraz bezpieczeństwo	19
5.2. Bezpieczeństwo stosowania – dodatkowe informacje.....	23
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	26
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	26
7. Opinie ekspertów klinicznych	27
8. Kluczowe informacje i wnioski	29
9. Załączniki	33
9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji.....	33
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji.....	33
9.3. Diagram selekcji badań	35
9.4. Zmiany w zakresie zarejestrowanych wskazań, specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności oraz działań niepożądanych leku względem wersji ChPL wykorzystanej do poprzedniego opracowania Agencji.....	36
10. Piśmiennictwo	37

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2016-04-05
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. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.):

Bisoprolol we wskazaniu: tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia

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

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Oceniania technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną **bisoprolol**, 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 1 (poniżej):

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających substancję bisoprolol refundowanych we wskazaniu tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia na podstawie Obwieszczenia 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)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Bisoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015114
Bisoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015015
Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633852
Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633791
Sobycor, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	5909991097400
Sobycor, tabl. powl., 5 mg	60 szt.	5909991097448
Sobycor, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909991097523
Sobycor, tabl. powl., 10 mg	60 szt.	5909991097554

Podmiot odpowiedzialny

- Oceniane produkty lecznicze Bisoratio:
123RATIO Sp. z o.o., Polska
ul. Emilii Plater 5
00-113 Warszawa

Polska

- Oceniane produkty lecznicze Coronal:

Zentiva Group, a.s.
Communication Department
U Kabelovny 130
102 37, Praga 10
Czechy

- Oceniane produkty lecznicze Sobycor:

Krka, d. d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Słowenia

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

tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 01.04.2016 r., znak PLA.4600.207.2016.1.ISU, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających oceniać zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Minister Zdrowia poprosił o uwzględnienie w materiałach analitycznych:

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

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.).

Minister Zdrowia poprosił o 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*.

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne w tym samym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania - raportu nr AOTM-BP-434-7/2014, 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 2. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszego opracowania Agencji

Czynność	Komentarz Agencji
Weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych	<p>Porównano Charakterystyki Produktów Leczniczych leków objętych oceną tj., Bisoratio, Coronal i Sobyacor: najnowszych wersji dostępnych na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz dokumentów z których korzystano podczas opracowywania poprzedniego opracowania Agencji: AOTM-BP-434-7/2014. Porównanie zostało przeprowadzone w zakresie wskazań rejestracyjnych, specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności oraz działań niepożądanych. Najwięcej zmian odnaleziono w ChPL Bisoratio, natomiast w ChPL Sobyacor nie zidentyfikowano żadnej różnicy pomiędzy dokumentami. Zmiany dotyczyły dodania lub rozszerzenia pewnych informacji z zakresu specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności oraz dodania lub usunięcia działań niepożądanych.</p> <p>Podsumowanie odnalezionych różnic w weryfikowanym zakresie zostało umieszczone w rozdziale 9.4. niniejszego opracowania.</p>
Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono nowe wytyczne praktyki klinicznej oraz zaktualizowano wytyczne opisane w poprzednim opracowaniu (tam, gdzie dostępna była aktualizacja). Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.
Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego odnaleziono jeden przegląd systematyczny (<i>Lafuente 2015</i>), jedno badanie RCT (<i>Katritsis 2016</i>) oraz sześć opisów przypadku (<i>Peters 2016, Deniel 2016, Cantarella 2015, Gucyetmez 2015, Kozak 2015</i>), w tym dwa dotyczące bezpieczeństwa stosowania bisoprololu w tachyarytmach nadkomorowych. Nie odnaleziono badań dla populacji pediatrycznej.</p> <p>Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi nowymi dowodami naukowymi opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.</p>
Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Na podstawie danych NFZ zaczerpniętych z komunikatów DGL można wnioskować, że wartość refundacji preparatów zawierających bisoprolol (objętych oceną: Bisoratio – 2 kody EAN, Coronal – 2 kody EAN oraz Sobyacor – 4 kody EAN) wyniosła ok. 7,7 mln zł w 2015 roku, a dla okresu styczeń-lipiec 2016 r. wyniosła ok. 4,4 mln zł. Należy zaznaczyć, że podane kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestracyjnych, jak i pozarejestracyjnych, w których refundowane są wymienione leki. Oceniane wskazanie, czyli „tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia”, stanowi nieznaną część ponoszonych na refundację kosztów.

Dodatkowe uwagi

Dnia 07.11.2016 roku wpłynęło do Agencji pismo Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.570.2016.1.ISU), które na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536), w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.), zleca Radzie Przejrzystości przygotowanie 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 określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków wymienionych w załączniku do pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, o których mowa w ustawie o refundacji. W załączniku ww. pisma wymieniono m.in. produkty lecznicze zawierające bisoprolol, do oceny we wskazaniu pozarejestracyjnym: tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 r.ż.

Osiem spośród dwudziestu, wymienionych w załączeniu do pisma PLA.4600.570.2016.1.ISU, produktów leczniczych zawierających bisoprolol zostało uwzględnionych w niniejszym opracowaniu, które dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Natomiast 12 pozostałych produktów leczniczych, wymienionych w poniżej tabeli, nie jest aktualnie (zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 25.10.2016 r.) refundowanych we wskazaniu pozarejestracyjnym: tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 r.ż. Należy przy tym zauważyć, że zawierają one tę samą substancję czynną bisoprolol i dostępne są w dawkach takich samych jak produkty lecznicze uwzględnione w niniejszym opracowaniu – 5 i 10 mg.

Tabela 3. Produktu lecznicze zawierające bisoprolol, które aktualnie (zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 25.10.2016 r.) nie są refundowane w żadnych wskazaniach pozarejestacyjnych, a zostały ujęte w piśmie MZ znak PLA.4600.570.2016.1.ISU

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Bicardef 10 mg, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	5909991197049
Bicardef 10 mg, tabl. powl., 10 mg	90 tabl.	5909991197056
Bicardef 5 mg, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	5909991197063
Bicardef 5 mg, tabl. powl., 5 mg	60 tabl.	5909991197070
Bisoprolol Actavis, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990813483
Bisoprolol Actavis, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990813551
Corectin 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991066512
Corectin 10, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	5909991066529
Corectin 5, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991066413
Corectin 5, tabl. powl., 5 mg	60 tabl.	5909991066420
Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	5909990633869
Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	60 tabl.	5909990633807

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Mechanizm działania oraz działanie farmakodynamiczne ocenianej interwencji (na podstawie ChPL Sobycor):

Bisoprolol jest wysoce selektywnym lekiem blokującym receptory beta1-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i istotnych właściwości stabilizujących błonę komórkową. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta-2 mięśni gładkich oskrzeli i naczyń oraz do receptorów beta-2 związanych z regulacją metabolizmu. Dlatego na ogół bisoprolol nie wpływa na opór dróg oddechowych i efekty metaboliczne zależne od receptorów beta-2. Jego selektywność względem receptorów beta1-adrenergicznych wykracza poza zakres dawek terapeutycznych.

Tak jak w przypadku innych leków blokujących receptory beta-1 mechanizm działania w nadciśnieniu nie jest jasny, wiadomo jednak, że bisoprolol znacząco zmniejsza stężenie reniny w osoczu.

U pacjentów z dławicą piersiową blokada receptorów beta-1 powoduje zwolnienie czynności serca i w konsekwencji zmniejszenie zapotrzebowania na tlen. Z tego względu bisoprolol skutecznie eliminuje lub zmniejsza objawy.

Doraźnie zastosowany bisoprolol u pacjentów z chorobą wieńcową, bez przewlekłej niewydolności serca, zmniejsza częstość akcji serca i objętość wyrzutowa, a co za tym idzie pojemność minutową i zużycie tlenu. Podczas długotrwałego podawania początkowo zwiększony opór obwodowy maleje.

Wskazania rejestracyjne wg ChPL Bisoratio:

- leczenie nadciśnienia tętniczego (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi);
- leczenie przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej;
- leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z ograniczoną czynnością skurczową komór (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ w ocenie echokardiograficznej) w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi oraz – w razie konieczności - glikozydami nasercowymi.

Wskazania rejestracyjne wg ChPL Coronal:

- nadciśnienie tętnicze;
- dławica piersiowa.

Wskazania rejestracyjne wg ChPL Sobycor:

- leczenie nadciśnienia tętniczego;
- leczenie choroby niedokrwiennej serca (dławicy piersiowej);
- leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca z osłabieniem czynności skurczowej lewej komory w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE), lekami moczopędnymi i ewentualnie glikozydami naparstnicy.

3.2. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości

Tabela 4. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji przedmiotowej technologii

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości
Opinia RP nr 319/2014 z dnia 14 listopada 2014 r.	<p>Opinia Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną bisoprololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją niżej wymienionych leków zawierających substancję czynną bisoprololum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisoratio 10, tabl., 10, mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991015114; ▪ Bisoratio 5, tabl., 5, mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991015015; ▪ Coronal 10, tabl. powl., 10, mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990633852 ; ▪ Coronal 5, tabl. powl., 5, mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990633791; ▪ Sobyacor, tabl. powl., 5, mg, 60 tabl., 5909991097448; ▪ Sobyacor, tabl. powl., 10, mg, 30 tabl., 5909991097523; ▪ Sobyacor, tabl. powl., 5, mg, 30 tabl., 5909991097400; ▪ Sobyacor, tabl. powl., 10, mg, 60 tabl., 5909991097554. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Beta-adrenolityki mają udowodnioną skuteczność w przypadku pobudzenia układu adrenergicznego lub objawów niedokrwienia mięśnia sercowego, więc mają udowodnione działanie w kontroli częstotliwości rytmu serca (zwalnianiu rytmu komór), szczególnie u chorych z migotaniem przedsionków (AF). Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania beta-adrenolityków, jako grupy, w leczeniu pacjentów z tachyarytmią nadkomorową, głównie AF, ostatnia AHA/ACC/HRS z 2014 r. Bisoprolol wymieniany jest w rekomendacjach AHA/ACC/HRS 2014, CCSAF 2011, ESC/EHRA 2010.</p> <p>Nie zidentyfikowano rekomendacji odnoszących się do możliwości stosowania bisoprololu w populacji dziecięcej, ale z opinii konsultanta krajowego ds. kardiologii dziecięcej wynika, że bisoprolol, wprawdzie rzadko, ale jest w Polsce i na świecie stosowany w przedmiotowym wskazaniu u dzieci.</p> <p>Jest to wyjątkowo selektywny beta-adrenolityk, coraz częściej preferowany spośród beta-adrenolityków u dorosłych z nadkomorową tachyarytmią i niewydolnością serca.</p> <p>U dzieci należy zachować szczególną ostrożność i rozpoczynać terapię od najmniejszych możliwych dawek”.</p>

3.3. Alternatywne technologie medyczne

Dwie z trzech odnalezionych rekomendacji klinicznych, ESC 2016 i BCG 2015, dotyczą leczenia migotania przedsionków i jako metody terapii możliwe do zastosowania wymieniają: beta-blokery (w rekomendacji ESC 2016 wskazane jako leki, które często są leczeniem z wyboru u pacjentów z migotaniem przedsionków w przypadku strategii kontroli częstości uderzeń serca), niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych, glikozydy nasercowe, amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, sotalol, ablację łącza przedsionkowo-komorowego wraz ze stałą stymulacją serca, ablację przezskórną oraz operację Cox-Maze. Wytyczne europejskie, ESC 2016, wskazują na możliwość zastosowania bisoprololu, natomiast wytyczne BCG 2015 wskazują na zastosowanie leków z grupy beta-blokerów, bez wskazywania na konkretne substancje czynne. Wytyczne nie dotyczą populacji pediatrycznej.

Trzecie z odnalezionych wytycznych, ACC/AHA/HRS 2015, opisują tachykardie zatokowe inne niż migotanie przedsionków (jednostki chorobowe tj., nieadekwatna tachykardia zatokowa, częstoskurcz przedsionkowy jedno- oraz wieloogniskowy, nawrotny częstoskurcz węzłowy, trzepotanie przedsionków oraz częstoskurcz z łącza przedsionkowo-komorowego). W zależności od schorzenia oraz stanu pacjenta, wytyczne wymieniają różne metody leczenia, obejmujące ablację przezskórną a także farmakoterapię z zastosowaniem: iwabradyny, beta-blokerów (przy jednej z jednostek chorobowych wskazano metoprolol), diltiazemu, werapamilu, flekainidu, propafenonu, sotalolu, amiodaronu oraz dofetylidu. Wytyczne nie wymieniają bisoprololu, a jedynie grupę leków do której należy, tzn. beta-blokery. Wytyczne te wspominają, jak powinna przebiegać farmakoterapia tachykardii zatokowych w populacji pediatrycznej. Wskazują m.in. że u starszych dzieci z tachykardiami zatokowymi, terapia beta-blokerami jest najczęstszą opcją wybieraną jako terapia początkowa. Wytyczne wskazują, że stosowanie flekainidu nie jest polecane do stosowania u dzieci w pierwszej linii leczenia. Poza leczeniem farmakologicznym, wskazano, że w populacji pediatrycznej, niezależnie od wieku, można stosować ablację przezskórną.

W toku prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od prof. dr hab. n. med. Katarzyny Bieganowskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii dziecięcej (woj. mazowieckie). Wg eksperta: „W leczeniu dzieci > 6. roku życia z tachyarytmią nadkomorową beta-blokery stosuje się jako metodę pierwszego wyboru, najczęściej jest to propranolol (nieselektywny beta-bloker – nie może być stosowany np.: u dzieci z problemami oskrzelowo-płucnymi), kardioselektywnym beta-blokerem jest metoprolol. Inne leki stosowane w tachyarytmiach nadkomorowych u dzieci to polfenone [przyp. analiza Agencji: najprawdopodobniej chodzi o produkt leczniczy Polfenon, substancja czynna: propafenon], amiodaron, digoksyna, werapamil. Stosowany w wielu krajach flekainid nadal nie jest dostępny dla naszych pacjentów (jedyna możliwość to zamówienie leku na import docelowy) (...)”.

Na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25.10.2016 roku zidentyfikowano produktu lecznicze, które są technologią alternatywną dla bisoprololu w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych (w całym wskazaniu lub tylko niektórych typach tachyarytmii nadkomorowych): digoksyna, metylodigoksyna, propafenon, amiodaron, propranolol, sotalol, acetobutolol, atenolol, metoprolol oraz werapamil (w populacji pediatrycznej: digoksyna, metylodigoksyna, propafenon oraz propranolol; natomiast w przypadku pozostałych produktów leczniczych: brak zaleceń odnośnie dawkowania w populacji pediatrycznej/nie zaleca się stosowania leku u dzieci/nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci/lek nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci/nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży). Według Obwieszczenia MZ mogą być one refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (dodatkowo jeden z leków ma wskazanie off-label pokrywające się ze wskazaniem ocenianym).

Na potrzeby niniejszego opracowania przyjęto, że dzień wydania decyzji o refundacji jest tożsamy z terminem wejścia w życie decyzji o refundacji podanym na Obwieszczeniu MZ. W celu weryfikacji wskazań zarejestrowanych na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją dla poszczególnych leków skorzystano z odpowiadających im Charakterystyk Produktów Leczniczych. Większość z nich posiada datę zatwierdzenia/częściowej zmiany tekstu lub sprawdzenia pod względem merytorycznym i we wszystkich przypadkach jest ona starsza niż termin wejścia w życie decyzji o objęciu refundacją. Nie mniej jednak w Charakterystykach Produktów Leczniczych dla leków: Digoxin Teva (2 kody EAN), Bemecor, Propranolol Accord oraz SatoHexal (3 kody EAN) brak jest takiej informacji. Na potrzeby niniejszego opracowania przyjęto, że wszystkie ze wskazań on-label wymienione w ChPL dla tych leków były wskazaniami zarejestrowanymi na dzień wydania decyzji o ich refundacji.

Poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie.

Tabela 5. Alternatywne technologie medyczne dla ocenianych produktów leczniczych zidentyfikowane na Obwieszczeniu MZ z dnia 25.10.2016 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wskazanie wg ChPL poszczególnych produktów leczniczych
Grupa limitowa: 28.0, Glikozydy naporstnicy			
Digoxinum	Digoxin Teva, tabl., 100 µg	5909990012114	m.in. migotanie przedsionków z szybką czynnością komór <u>Zalecenia dotyczące populacji pediatrycznej:</u> W grupie dzieci od wieku niemowlęcego do 12 r.ż. zaleca się odmienne dawkowanie leku.
	Digoxin Teva, tabl., 250 µg	5909990221516	j.w.
	Digoxin WZF, tabl., 250 µg	5909990037711	m.in. migotanie przedsionków z szybką czynnością komór, w przebiegu niewydolności mięśnia sercowego; leczenie niektórych nadkomorowych zaburzeń rytmu, szczególnie przewlekłego trzepotania i migotania przedsionków <u>Zalecenia dotyczące populacji pediatrycznej:</u> W grupie dzieci do 10 r.ż. zaleca się odmienne dawkowanie leku.
Metildigoxinum	Bemecor, tabl., 0,1 mg	5909990174614	m.in. kontrola szybkiej czynności komór u pacjentów z szybkim trzepotaniem i migotaniem przedsionków; leczenie i profilaktyka nawracającego częstoskurczu nadkomorowego <u>Zalecenia dotyczące populacji pediatrycznej:</u> Dzieci i młodzież w wieku powyżej 10 lat Dawkowanie jest takie samo, jak u dorosłych.
Grupa limitowa: 30.0, Leki przeciwaritmiczne klasy I C - propafenon			
Propafenonum	Polfenon, tabl. powł., 150 mg	5909990034123	m.in. objawowe tachyarytmie nadkomorowe: częstoskurcz węzłowy, częstoskurcz nadkomorowy u pacjentów z zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a (WPW), napadowe migotanie przedsionków oraz <u>wskazanie off-label</u> , m.in.: nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca - profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia <u>Zalecenia dotyczące populacji pediatrycznej:</u> Nie należy stosować u dzieci i młodzieży.
Grupa limitowa: 31.0, Leki przeciwaritmiczne klasy III - amiodaron			
Amiodaronum	Opacorden, tabl. powł., 200 mg	5909990086818	m.in. migotanie i trzepotanie przedsionków, napadowe tachyarytmie nadkomorowe: częstoskurcz nadkomorowy i węzłowy, gdy inne leki nie mogą być zastosowane; zaburzenia rytmu w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a (WPW) <u>Zalecenia dotyczące populacji pediatrycznej:</u> Nie zaleca się stosowania leku u dzieci.
Grupa limitowa: 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego			
Propranololum	Propranolol Accord, tabl. powł., 40 mg	5909991033590	m.in. nadkomorowe zaburzenia rytmu serca <u>Zalecenia dotyczące populacji pediatrycznej:</u> W grupie dzieci i młodzieży zaleca się odmienne dawkowanie.
Propranololum	Propranolol WZF, tabl., 10 mg	5909990112111	m.in. kontrola nadkomorowych typów zaburzeń rytmu serca <u>Zalecenia dotyczące populacji pediatrycznej:</u> W grupie dzieci i młodzieży zaleca się odmienne dawkowanie.
	Propranolol WZF, tabl., 40 mg	5909990112210	j.w.
Sotalolum	Biosotal 40, tabl., 40 mg	5909990365715	m.in. nadkomorowe zaburzenia rytmu: migotanie i trzepotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, częstoskurcz śródwęzłowy i okołowęzłowy; zaburzenia rytmu w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a <u>Zalecenia dotyczące populacji pediatrycznej:</u> Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci.
	Biosotal 80, tabl., 80 mg	5909990365616	j.w.
	SotaHEXAL 160, tabl., 160 mg	5909990309115	Nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza pod postacią częstoskurczu komorowego. <u>Zalecenia dotyczące populacji pediatrycznej:</u> Lek nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci.
	SotaHEXAL 40, tabl.,	5909991014711	j.w.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wskazanie wg ChPL poszczególnych produktów leczniczych
	40 mg		
	SotaHEXAL 80, tabl., 80 mg	5909990309016	j.w.
Grupa limitowa: 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego			
Acebutololum	Sectral 200, tabl. powł., 200 mg	5909990109920	m.in. długotrwałe leczenie niektórych zaburzeń rytmu serca: nadkomorowych (częstoskurcz, trzepotanie i migotanie przedsionków, częstoskurcz węzłowy) <u>Zalecenia dotyczące populacji pediatrycznej:</u> Nie stosować u dzieci.
	Sectral 400, tabl. powł., 400 mg	5909990110018	j.w.
Atenololum	Atenolol Sanofi 25, tabl., 25 mg	5909990370610	m.in. zaburzenie rytmu z szybką czynnością serca <u>Zalecenia dotyczące populacji pediatrycznej:</u> Nie zaleca się stosowania leku u dzieci.
	Atenolol Sanofi 50, tabl., 50 mg	5909990011414	j.w.
Metoprololum	Metocard, tabl., 50 mg	5909990034420	m.in. zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy <u>Zalecenia dotyczące populacji pediatrycznej:</u> Brak zaleceń – wskazano dawkowanie u osób dorosłych, w wieku podeszłym oraz przy chorobach współistniejących.
	Metocard, tabl., 100 mg	5909990034529	j.w.
	Selmet, tabl. powł., 50 mg	5909991073541	m.in. w tachyarytmach, szczególnie w częstoskurczu nadkomorowym (wskazany do stosowania u osób dorosłych) <u>Zalecenia dotyczące populacji pediatrycznej:</u> Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.
Grupa limitowa: 42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenylalkilaminy - werapamil			
Verapamilum	Staveran 120, tabl. powł., 120 mg	5909990045419	m.in. tachykardie nadkomorowe: napadowy częstoskurcz nadkomorowy, migotanie lub trzepotanie przedsionków z szybką czynnością komór (z wyłączeniem zespołu WPW) <u>Zalecenia dotyczące populacji pediatrycznej:</u> Brak zaleceń – wskazano dawkowanie u osób dorosłych, w wieku podeszłym oraz przy chorobach współistniejących.
	Staveran 40, tabl. powł., 40 mg	5909990045211	j.w.
	Staveran 80, tabl. powł., 80 mg	5909990045310	j.w.

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 25.10.2016 r.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania bisoprololu w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych u pacjentów powyżej 6 roku życia, dnia 13.10.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach:

- *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* <https://www.nice.org.uk/>
- *National Health and Medical Research Council (NHMRC)* <https://www.nhmrc.gov.au/>
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* <http://kce.fgov.be/>
- *National Guideline Clearinghouse (NGC)* <http://www.guideline.gov/>
- *New Zealand Guidelines Group* <http://www.health.govt.nz/>
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- *Trip DataBase* www.tripdatabase.com
- *Agency for Health Research and Quality (AHRQ)* <http://www.ahrq.gov/>
- *Guidelines International Network (GIN)* <http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>
- *Prescrire International* www.english.prescrire.org
- *NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence* – <http://www.nice.org.uk/>
- *Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego* – <http://www.ptkardio.pl/>
- *European Society of Cardiology* – <http://www.escardio.org/>
- *American College of Cardiology* – <http://www.acc.org/>
- *American Heart Association* – <http://www.heart.org/HEARTORG/>
- *Heart Rhythm Society* – <http://www.hrsonline.org/>

Użyto słów kluczowych tj. *supraventricular tachyarrhythmia, supraventricular tachycardia, atrial fibrillation, atrial flutter, sinus tachyarrhythmia, tachyarrhythmia*.

Łącznie odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne: europejską *European Society of Cardiology* z 2016 roku (ESC 2016 – aktualizacja wytycznych ESC/EHRA z 2010 roku opisanych w poprzednim opracowaniu Agencji), amerykańską *American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society* z 2015 roku (ACC/AHA/HRS 2015) oraz kanadyjską *British Columbia Guidelines* z 2015 roku (BCG 2015) odnoszące się do leczenia ocenianego wskazania. Podczas opisu odnalezionych wytycznych, ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej ocenianej technologii (lek dostępny w aptece na receptę), pominięto kwestie dotyczące leczenia nagłych przypadków pacjentów z ocenianym wskazaniem.

Dwie z trzech odnalezionych rekomendacji (BCG 2015, ESC 2016) dotyczą migotania przedsionków, natomiast wytyczne amerykańskie, ACC/AHA/HRS 2015, dotyczą tachyarytmii nadkomorowych z wyłączeniem migotania przedsionków. Wytyczne BCG 2015 i ACC/AHA/HRS 2015 dotyczą osób dorosłych, natomiast w wytycznych ESC 2016 nie określono do jakiej populacji się one odnoszą.

Migotanie przedsionków

Rekomendacje, europejska ESC 2016 oraz kanadyjska BCG 2015, odnoszące się do migotania przedsionków wskazują, że leczenie tego schorzenia można podzielić na dwie strategie: kontrola częstości uderzeń serca oraz kontrola rytmu serca. W przypadku kontroli częstości uderzeń serca wytyczne wymieniają:

- beta-blokery – wskazane jako leki, które często są leczeniem z wyboru u pacjentów z migotaniem przedsionków u których przyjęto strategię kontroli częstości uderzeń serca (ESC 2016),
- niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych (ESC 2016),
- glikozydy nasercowe (ESC 2016),
- amiodaron (ESC 2016),
- beta-blokery + digoksyna + niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych (BCG 2015),
- beta-blokery + ew. digoksyna, u osób z niewydolnością serca (BCG 2015), oraz
- beta-blokery + niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych, u osób z chorobą wieńcową (BCG 2015).

Tylko jedno z dwóch wytycznych opisujące postępowanie w migotaniu przedsionków, ESC 2016, wskazują na możliwość zastosowania bisoprololu, natomiast wytyczne BCG 2015 wskazują na zastosowanie leków z grupy

beta-blokerów, bez wskazywania na konkretne substancje czynne. Wśród kontroli częstości uderzeń serca wytyczne europejskie ESC z 2016 roku, wymieniają również ablację łącza przedsionkowo-komorowego wraz ze stałą stymulacją serca.

W przypadku kontroli rytmu serca w leczeniu migotania przedsionków, wytyczne ESC 2016 i BCG 2015 wymieniają różne metody farmakologiczne i nefarmakologiczne, których zastosowanie jest uzależnione m.in. od stanu zdrowia pacjenta i od jego preferencji. Są to: farmakoterapia (dronedaron – tylko wytyczne ESC 2016, flekainid, propafenon, sotalol, amiodaron), ablacja przezskórna oraz operacja Cox-Maze – tylko wytyczne ESC 2016.

Inne tachykardie zatokowe

Wytyczne opisujące tachykardie zatokowe inne niż migotanie przedsionków, ACC/AHA/HRS 2015, opisują takie jednostki chorobowe jak nieadekwatna tachykardia zatokowa, częstoskurcz przedsionkowy jedno- oraz wieloogniskowy, nawrotny częstoskurcz węzłowy, trzepotanie przedsionków oraz częstoskurcz z łącza przedsionkowo-komorowego. W zależności od schorzenia oraz stanu pacjenta, wytyczne wymieniają różne metody leczenia, obejmujące ablację przezskórną a także farmakoterapię z zastosowaniem: iwabradyny, beta-blokerów (przy jednej z jednostek chorobowych wskazano metoprolol), diltiazemu, werapamilu, flekainidu, propafenonu, sotalolu, amiodaronu oraz dofetylidu. Wytyczne nie wymieniają bisoprololu, a jedynie grupę leków do której należy, tzn. beta-blokery.

Wytyczne amerykańskie, ACC/AHA/HRS z 2015 roku, są jedynymi wytycznymi, które krótko wspominają, jak powinna przebiegać farmakoterapia tachykardii zatokowych w populacji pediatrycznej. Wskazują m.in. że u starszych dzieci z tachykardiami zatokowymi, terapia beta-blokerami jest najczęstszą opcją wybieraną jako terapii początkowa. Wytyczne wskazują, że stosowanie flekainidu nie jest polecane do stosowania u dzieci w pierwszej linii leczenia. Poza leczeniem farmakologicznym, wskazano, że w populacji pediatrycznej, niezależnie od wieku, można stosować ablację przezskórną.

Tabela 6. Rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania bisoprololu w tachyarytmii nadkomorowych u pacjentów powyżej 6 roku życia

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	ESC 2016 <i>Źródło finansowania: brak danych</i>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia migotania przedsionków.</u></p> <p>Wytyczne opisują dwie metody postępowania w przypadku migotania przedsionków: kontrolę częstości uderzeń serca oraz kontrolę rytmu.</p> <p>Leki wymienione do stosowania podczas kontroli częstości uderzeń serca:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ beta-blokery (bisoprolol, karwedilol, metoprolol, nebiwolol oraz esmolol) – wskazane jako leki, które często są leczeniem z wyboru u pacjentów z migotaniem przedsionków w przypadku wyboru strategii kontroli częstości uderzeń serca, ▪ blokery kanałów wapniowych (diltiazem oraz werapamil), ▪ glikozydy nasercowe (digoksyna, digitoksyna), oraz ▪ amiodaron jako lek opcjonalny, do dołączenia do terapii złożonej, podczas gdy nie można osiągnąć kontroli częstości uderzeń serca. <p>Wytyczne wśród metod kontroli częstości uderzeń serca wskazują również ablację łącza przedsionkowo-komorowego wraz ze stałą stymulacją serca, poprzez wszczepienie rozrusznika do jednej lub obu komór. Metodę tę stosuje się po niepowodzeniu leczenia lekami kontrolującymi częstość uderzeń serca.</p> <p>Metody postępowania wymienione do stosowania podczas kontroli rytmu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przy braku lub minimalnych oznakach strukturalnej choroby serca, w zależności od decyzji pacjenta: farmakoterapia (dronedaron, flekainid, propafenon, sotalol) lub ablacja przezskórna, ▪ przy chorobie wieńcowej, istotnej chorobie zastawkowej serca, przeroście lewej komory serca, w zależności od decyzji pacjenta: farmakoterapia (dronedaron, sotalol, amiodaron) lub ablacja przezskórna, ▪ przy niewydolności serca, w zależności od decyzji pacjenta: farmakoterapia (amiodaron) lub ablacja przezskórna, oraz ▪ zabieg Cox-Maze.
USA	ACC/AHA/HRS 2015 <i>Źródło finansowania: fundusze własne ACC oraz AHA</i>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia osób dorosłych z tachykardią nadkomorową (z wyłączeniem migotania przedsionków).</u></p> <p>W leczeniu wymienionych w wytycznych tachyarytmii nadkomorowych stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nieadekwatna tachykardia zatokowa (ang. <i>inappropriate sinus tachycardia</i>): <ul style="list-style-type: none"> ✓ iwabradynę, ✓ oraz beta-blokery (w monoterapii lub w skojarzeniu);

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ częstoskurcz przedsionkowy jednoogniskowy (ang. <i>focal atrial tachycardia</i>): <ul style="list-style-type: none"> ✓ ablację (jako alternatywa dla farmakoterapii), ✓ doustne beta-blokery, diltiazem lub werapamil możliwe do zastosowania u pacjentów objawowych, ✓ flekainid lub propafenon możliwe do zastosowania u pacjentów ze strukturalną lub niedokrwieną chorobą serca, oraz ✓ doustny sotalol lub amiodaron; ▪ częstoskurcz przedsionkowy wieloogniskowy (ang. <i>multifocal atrial tachycardia</i>): <ul style="list-style-type: none"> ✓ doustny werapamil, diltiazem lub metoprolol (lek z gr. beta-blokerów), ▪ nawrotny częstoskurcz węzłowy (ang. <i>atrioventricular nodal reentrant tachycardia</i>): <ul style="list-style-type: none"> ✓ ablację przeskórną (rekomendowaną u osób z wolną drogą przewodzenia), ✓ doustny werapamil, diltiazem, beta-blokery, sotalol lub dofetylid (u pacjentów, którzy nie są odpowiednimi kandydatami, lub nie preferują ablacji przeskórnej), ✓ flekainid lub propafenon zalecany w przypadku braku strukturalnej lub niedokrwiennej choroby serca u pacjentów, którzy nie są kandydatami, lub nie preferują ablacji, u których leczenie beta-blokerami, diltiazemem lub werapamilem jest nieefektywne lub przeciwwskazane; ✓ obserwację bez farmakoterapii lub ablacji, u pacjentów z minimalnymi objawami nawrotnego częstoskurczu węzłowego; ▪ trzępotanie przedsionków (ang. <i>atrial flutter</i>): <ul style="list-style-type: none"> ✓ w przypadku strategii kontroli częstości uderzeń serca – beta-blokery, diltiazem lub werapamil, ✓ w przypadku strategii kontroli rytmu serca – opcje do rozpatrzenia, tj. ablacja przeskórną, stosowanie amiodaronu, dofetylidu lub sotalolu oraz stosowanie flekainidu lub propafenonu (w przypadku braku strukturalnej lub niedokrwiennej choroby serca); ▪ częstoskurcze z łącza przedsionkowo-komorowego (ang. <i>junctional tachycardia</i>): <ul style="list-style-type: none"> ✓ doustne beta-blokery, diltiazem lub werapamil, oraz ✓ flekainid lub propafenon u osób bez strukturalnej lub niedokrwiennej choroby serca. <p>Chociaż wytyczne odnoszą się do populacji osób w wieku ≥ 18 lat, zawierają również krótki opis dotyczący tachykardii zatokowych w populacji pediatrycznej. Wskazują, że schematy leczenia pacjentów pediatrycznych oparte są głównie o praktykę kliniczną, ponieważ brakuje randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania leków antyarytmicznych w tej populacji. Wytyczne wskazują m.in. że u starszych dzieci z tachykardiami zatokowymi, terapia beta-blokerami jest najczęstszą opcją wybieraną jako terapii początkowa. Wytyczne wskazują, że stosowanie flekainidu nie jest polecane do stosowania u dzieci w pierwszej linii leczenia. Poza leczeniem farmakologicznym, wskazano, że w populacji pediatrycznej, niezależnie od wieku, można stosować ablację przeskórną.</p> <p>Komentarz analityka Agencji: chociaż wytyczne nie wskazują bisoprololu jako substancji stosowanej w leczeniu opisanych tachyarytmii zatokowych, w niektórych przypadkach wskazują na możliwość zastosowania beta-blokerów (czyli grupy leków do której należy bisoprolol).</p>
Kanada	BCG 2015 Źródło finansowania: brak danych	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia migotania przedsionków.</u></p> <p>Wytyczne skupiają się głównie na pierwotnym migotaniu przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. Dotyczą osób w wieku ≥ 19 lat i obejmują również prewencję udarów oraz przemijającego udaru mózgu.</p> <p>Migotanie przedsionków nie związane z wadą zastawkową</p> <p>Wytyczne zalecają, aby w pierwszej kolejności ocenić ciężkość objawów migotania przedsionków u danego pacjenta, a następnie potrzebę stosowania profilaktyki wystąpienia udaru. Ostatnim krokiem jest ustalenie czy pacjent wymaga w większym stopniu kontroli częstości uderzeń serca, czy rytmu serca.</p> <p>Argumenty przemawiające za wprowadzeniem kontroli częstości uderzeń serca:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przetrwałe migotanie przedsionków, ▪ mniej objawowe migotanie przedsionków, ▪ wiek ≥ 65 lat, ▪ nadciśnienie tętnicze krwi, ▪ brak zastoinowej niewydolności serca w wywiadzie, ▪ stan po niepowodzeniu leczenia lekami antyarytmicznymi, ▪ preferencje pacjenta, ▪ wysokie ryzyko udaru w przypadku kardiowersji. <p>Argumenty przemawiające za wprowadzeniem kontroli rytmu serca:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ napadowe migotanie przedsionków, ▪ nowo zdiagnozowane migotanie przedsionków, ▪ bardziej objawowe migotanie przedsionków, ▪ wiek < 65 lat, ▪ brak nadciśnienia tętniczego krwi,

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ niewydolność serca powodująca pogorszenie migotania przedsionków, ▪ brak wcześniejszego niepowodzenia leczenia lekami antyarytmicznymi, ▪ preferencje pacjenta, ▪ niskie ryzyko udaru w przypadku kardiowersji. <p>Celem leczenia polegającego na kontroli częstości uderzeń serca jest poprawa symptomów, które odczuwa pacjent, zwiększenie tolerancji na wysiłek fizyczny oraz jakości życia, zapobieganie hospitalizacji oraz tak, gdzie to możliwe, poprawa funkcjonowania lewej komory serca. Podawanie <u>beta-blokerów</u> zalecane jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku osób z towarzyszącą niewydolnością serca – ewentualnie z dodatkiem digoksyny, ▪ w przypadku osób z chorobą wieńcową – w połączeniu z niedihydropirydynowymi blokerami kanałów wapniowych, oraz ▪ u pozostałych pacjentów – w połączeniu z digoksyną oraz niedihydropirydynowymi blokerami kanałów wapniowych. <p>Celem leczenia polegającego na kontroli rytmu serca jest poprawa symptomów, które odczuwa pacjent, jakości życia oraz poprawa funkcjonowania lewej komory serca poprzez przywrócenie rytmu zatokowego. Zalecane postępowanie dzieli się na dwie opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku pacjentów bez zastoinowej niewydolności serca z normalną funkcją skurczową – flekainid, propafenon lub sotalol, ewentualnie w następnej kolejności amiodaron, ▪ w przypadku osób z zastoinową niewydolnością serca z dysfunkcją skurczową lewej komory – w zależności od frakcji wyrzutowej jest to amidaron lub sotalol, a bo amiodaron w monoterapii. <p>W obu przypadkach po niepowodzeniu leczenia lekami antyarytmicznymi należy rozważyć wykonanie ablacji przezskórnej, zwłaszcza u pacjentów z dużą ilością objawów oraz u osób z nawracającym, napadowym migotaniem przedsionków.</p> <p>Komentarz analityka Agencji: rekomendacja nie wymienia bisoprololu, natomiast wymienia beta-blokery, czyli grupę leków, do której należy bisoprolol.</p>

5. Wskazanie dowodów naukowych

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania substancji czynnej bisoprolol w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych u osób powyżej 6 roku życia przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, *The Cochran Library* oraz Embase via Ovid. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.10.2016 roku. Tam gdzie było to możliwe zostało ono ograniczone do daty wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTM-BP-434-7/2014, tj. 05.11.2014 r., w innych przypadkach wyszukiwanie ograniczono do publikacji opublikowanych od 2014 r.

Strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz medycznych zostały przedstawione w rozdziale w rozdziale 9.2. niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: osoby w wieku powyżej 6 lat z tachyarytmią nadkomorową.

Interwencja: bisoprolol w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami.

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: nie ograniczono – wszystkie punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem.

Metodyka: wyłączano doniesienia konferencyjne.

Inne: publikacje opublikowane po dacie 05.11.2014 roku (baza Medline via PubMed) lub opublikowane od 2014 roku (baza Cochrane Library oraz Embase via Ovid); publikacje w języku: angielskim lub polskim.

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna oraz bezpieczeństwo

W wyniku wyszukiwania odnaleziono sześć badań odnoszących się do stosowania bisoprololu w niektórych zaburzeniach rytmu serca zaliczanych do tachykardii nadkomorowych, przy czym żadne nie dotyczyło populacji pediatrycznej:

- przegląd systematyczny *Lafuente 2015* – dotyczący leczenia antyarytmicznego w celu utrzymania rytmu zatokowego po zabiegu kardiowersji z powodu migotania przedsionków;
- badanie *Katritsis 2016* – randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność ablacji przezskórnej z leczeniem lekami antyarytmicznymi u osób z objawowym nawrotnym częstoskurczem węzłowym;
- badanie *Peters 2016* – opis przypadku dotyczący przetrwałego nawrotnego częstoskurczu z łącza przedsionkowo-komorowego;
- badanie *Cantarella 2015* – opis przypadku dotyczący zespołu nieadekwatnej tachykardii zatokowej;
- badania: *Deniel 2016*, *McKenzie 2015*, *Gucyetmez 2015* oraz *Kozak 2015* – opisy przypadków dotyczące migotania przedsionków (opisy przypadków *Deniel 2016* i *Kozak 2015* dotyczą bezpieczeństwa stosowania bisoprololu).

W ramach przeglądu systematycznego *Lafuente 2015* nie opisano żadnego badania porównującego stosowanie bisoprololu z innym leczeniem antyarytmicznym, w celu utrzymania rytmu zatokowego po zabiegu kardiowersji z powodu migotania przedsionków, poza badaniem *Plewan 2001* włączonym i opisanym w poprzednim raporcie Agencji: AOTM-BP-434-7/2014.

Jakość odnalezionego randomizowanego badania klinicznego *Katritsis 2016* zostało ocenione w skali Jadad na 3/5 punktów (utrata dwóch punktów wiązała się z brakiem zaślepienia). W badaniu tym porównywano skuteczność ablacji przezskórnej przeprowadzonej standardowymi technikami z leczeniem lekami antyarytmicznymi (bisoprololu oraz diltiazem - możliwość ewentualnej rezygnacji z bisoprololu). W grupie osób poddanych ablacji przezskórnej nie zaobserwowano bloku przedsionkowo-komorowego, ani wystąpienia nawrotnego częstoskurczu węzłowego w okresie 5-letniej obserwacji. W grupie osób leczonych lekami antyarytmicznymi 10 osób (35,7%) kontynuowało leczenie początkowe, aż do zabiegu kardiowersji lub końca okresu obserwacji, 11 pacjentów (39,2%) zrezygnowało z przyjmowania bisoprololu i pozostało na samym diltiazemie, natomiast 7 osób (25,0%) przerwało uczestnictwo w badaniu w przeciągu pierwszych 3 miesięcy od jego rozpoczęcia. Pacjenci, którzy zrezygnowali z badania odmówili dalszego leczenia farmakologicznego i zostali poddani ablacji i w okresie obserwacji pozostali wolni od przetrwałych arytmii wymagających kardiowersji. Jedna z pacjentek z grupy osób przyjmujących leki antyarytmiczne została przyjęta do szpitala z epizodem nawrotnego częstoskurczu węzłowego oraz niedociśnieniem. W 1,7 roku obserwacji ($\pm 1,8$ lat), 21 pacjentów z tej grupy wymagało przyjęcia do szpitala w celu wykonania kardiowersji, a 7 osób pozostało wolnych od arytmii (5 osób przyjmujących bisoprolol oraz diltiazem oraz 2 osoby przyjmujący diltiazem w monoterapii). Okres wolny od wystąpienia ocenianego punktu końcowego był istotnie statystycznie większy w grupie osób poddanych ablacji przezskórnej w porównaniu do osób z grupy leczonej lekami antyarytmicznymi.

W badaniu *Peters 2016* opisano przypadek 41-letniego mężczyzny z tachykardiomiopatią spowodowaną przetrwałym nawrotnym częstoskurczem z łącza przedsionkowo-komorowego (ang. *permanent junctional re-entrant tachycardia*), u którego zastosowano leczenie ACE-inhibitorami, bisoprololem w dawce 2,5 mg oraz lekami diuretycznymi. W momencie podwyższenia dawki bisoprololu do 5 mg zaobserwowano ustąpienie przetrwałego, nawrotnego częstoskurczu z łącza przedsionkowo-komorowego.

Publikacja *Cantarella 2015* opisuje przypadek 28-letniej kobiety, u której zdiagnozowano zespół nieadekwatnej tachykardii zatokowej w trakcie przygotowań do planowanego zabiegu chirurgicznego. W celu obniżenia częstości rytmu serca rozpoczęto terapię podając 5 mg iwabradyny z 2,5 mg bisoprololu. Leczenie to poskutkowało obniżeniem częstości rytmu serca. Operację przeprowadzono w znieczuleniu miejscowym, a podawanie iwabradyny i bisoprololu kontynuowano również w okresie pooperacyjnym, w którym częstość rytmu serca nie przekroczyła 120 uderzeń na minutę.

W badaniu *McKenzie 2015* opisano przypadek 89-letniego mężczyzny z pogorszeniem niewydolności serca spowodowanej toksycznością jednego z leków, który przyjmował na stałe – flekainidu (pacjent cierpiał jednocześnie m.in. na napadowe migotanie przedsionków). Lek ten został odstawiony, po czym u pacjenta

rozwinęło się migotanie przedsionków. Pacjentowi podano bisoprolol, oraz dodano do niego digoksynę, jeszcze przed osiągnięciem kontroli częstości rytmu serca podczas monoterapii bisoprololem. Monoterapia bisoprololem u tego pacjenta była potem kontynuowana długoterminowo.

Publikacja *Gucyetmez 2015* opisuje przypadek 57-letniego, otyłego mężczyzny z obturacyjnym bezdechem sennym oraz migotaniem przedsionków leczonym nieskutecznie za pomocą farmakoterapii (m.in. bisoprololem) oraz kardiowersją elektryczną. Brak nawrotów migotania przedsionków osiągnięto dopiero po zastosowaniu aparatu do leczenia obturacyjnego bezdechu sennego, a później również bez stosowania aparatu i farmakoterapii (m.in. bisoprololu), w momencie kiedy pacjent przeszedł operację bariatryczną (poskutkowało to znaczącą redukcją masy ciała oraz pozbyciem się problemu bezdechu sennego).

Bezpieczeństwo

Publikacja *Deniel 2016*, opisuje przypadek 82-letniej pacjentki przyjętej do szpitala z powodu objawów zastoinowej niewydolności serca i pogorszenia duszności (pacjentka chorowała m.in. na kardiomiopatię przerostową oraz przetrwałe migotanie przedsionków). Od dwóch lat przyjmowała m.in. bisoprolol oraz werapamil. Badanie wykazało migotanie przedsionków z częstością komór 100 uderzeń/min. U pacjentki rozwinęła się sepsa. Po zatrzymaniu krążenia z asystolią i nieudanej resuscytacji pacjentka zmarła. Badanie toksykologiczne próbek wykazało zwiększony poziom bisoprololu (173 ng/mL, poziom terapeutyczny: 10-60 ng/mL).

W badaniu *Kozak 2015* opisano przypadek 87-letniej kobiety z udarem niedokrwinnym mózgu, u której zdiagnozowano napadowe migotanie przedsionków. Podjęto próbę leczenia bisoprololem oraz warfaryną. Pacjentka rozwinęła epizod delirium, który minął po odstawieniu bisoprololu. Po podjęciu ponownej próby leczenia bisoprololem u pacjent rozwinęły się dwa takie same epizody delirium, które minęły bezpowrotnie po definitywnym odstawieniu leku. Podczas epizodów delirium pacjentka miała dobre wyniki badań biochemicznych krwi, badania elektrokardiograficznego, wyniki prześwietlenia rtg klatki piersiowej, w badaniu fizykalnym, neurologicznym oraz badaniu rezonansu magnetycznego nie zarejestrowano nowych objawów, ciśnienie krwi pozostawało w normie, a pacjenta nie gorączkowała.

Szczegółowy opis odszukanych badań znajduje się poniżej.

Tabela 7. Dowody naukowe dla zastosowania bisoprololu w tachyarytmach nadkomorowych

Badanie	Opis badań
<p>Katritsis 2016</p>	<p><u>Randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania skuteczności ablacji przeskórnej z leczeniem lekami antyarytmicznymi u osób z objawowym nawrotnym częstoskurczem węzłowym (ang. <i>atrioventricular nodal re-entry tachycardia</i>).</u></p> <p>Kryteria włączenia: osoby w wieku 18-65 lat z co najmniej jednym objawowym epizodem tachykardii miesięcznie oraz elektrofizjologicznym potwierdzeniem nawrotnego częstoskurczu węzłowego.</p> <p>Kryteria wykluczenia: m.in. współtowarzyszące choroby strukturalne serca, jakiegokolwiek stopień bloku przedsionkowo-komorowego lub wewnątrzkomorowego uwidoczniony w 12-odprowadzeniowym badaniu elektrokardiograficznym serca, przeciwwskazania do przyjmowania beta-blokerów, ciąża.</p> <p>Populacja: 61 os. (30 os. w gr. ablacji przeskórnej oraz 31 os. w gr. leczenia lekami antyarytmicznymi).</p> <p>Interwencja: ablacja przeskórna przeprowadzona standardowymi technikami. W przypadku udanej ablacji pacjent był wypisywany ze szpitala w przeciągu 24 godzin, z zalecaniem przyjmowania aspiryny przez okres 1 miesiąca. Nie przepisywano żadnych leków antyarytmicznych.</p> <p>Komparator: leczenie lekami antyarytmicznymi rozpoczęto u wszystkich włączonych do tej grupy pacjentów od podawania <u>bisoprololu</u> (5 mg/dzień) i diltiazemu o przedłużonym uwalnianiu (100-300 mg/dzień). W przypadku wystąpienia komplikacji, pacjent mógł zrezygnować z terapii lub zaprzestać przyjmowanie <u>bisoprololu</u> i pozostać na najniższej dopuszczalnej dawce diltiazemu.</p> <p>Punkty końcowe: przyjęcie do szpitala z powodu tachykardii wymagającej kardiowersji, po niepowodzeniu zastosowania wszystkich opcji wskazanych pacjentowi do wykonania w razie wystąpienia arytmii.</p> <p>Inne: wszyscy pacjenci byli obserwowani przez okres 5 lat, lub do wystąpienia wyżej opisanego punktu końcowego. Wizyty kontrolne odbywały się co 6 miesięcy.</p> <p>Wyniki: W grupie osób poddanych ablacji przeskórnej jeden pacjent został utracony z obserwacji, natomiast w grupie otrzymującej leki antyarytmiczne z okresu obserwacji utracono 3 pacjentów. Ostatecznie, w grupie ablacji analizowano wyniki 29 pacjentów, a w grupie osób leczonych lekami antyarytmicznymi 28. W grupie osób poddanych ablacji przeskórnej nie zaobserwowano bloku przedsionkowo-komorowego, ani wystąpienia nawrotnego częstoskurczu węzłowego w okresie 5-</p>

Badanie	Opis badań
	<p>letniej obserwacji. W grupie osób leczonych lekami antyarytmicznymi 10 osób (35,7%) kontynuowało leczenie początkowe, aż do zabiegu kardiowersji lub końca okresu obserwacji, 11 pacjentów (39,2%) zrezygnowało z przyjmowania <u>bisoprololu</u> i pozostało na samym diltiazemie, natomiast 7 osób (25,0%) przerwało uczestnictwo w badaniu w przeciągu pierwszych 3 miesięcy od jego rozpoczęcia. Pacjenci, którzy zrezygnowali z badania odmówili dalszego leczenia farmakologicznego i zostali poddani ablacji. W okresie obserwacji pacjenci Ci pozostali wolni od przetrwałych arytmii wymagających kardiowersji (pięciu z nich doświadczyło epizodycznych tachykardii trwających krócej niż 30 minut lub reagujących na zabieg Valsalvy). Jedna z pacjentek z grupy osób przyjmujących leki antyarytmiczne została przyjęta do szpitala z epizodem nawrotnego częstoskurczu węzłowego oraz niedociśnieniem – wymagała płynoterapii oraz jednorazowego podania diltiazemu i propranololu. W 1,7 roku obserwacji ($\pm 1,8$ lat), 21 pacjentów z tej grupy wymagało przyjęcia do szpitala w celu wykonania kardiowersji, a 7 osób pozostało wolnych od arytmii (5 osób przyjmujących <u>bisoprolol</u> oraz diltiazem oraz 2 osoby przyjmujący diltiazem w monoterapii). Okres wolny od wystąpienia ocenianego punktu końcowego był istotnie statystycznie większy w grupie osób poddanych ablacji przeskórnej w porównaniu do osób z grupy leczonej lekami antyarytmicznymi.</p> <p>Wnioski autorów badania: postępowaniem z wyboru u osób z objawowym nawrotnym częstoskurczem jest ablacja przeskórna, natomiast leczenie lekami antyarytmicznymi, w tej grupie chorych, jest nieefektywne i nie jest dobrze tolerowane przez pacjentów.</p>
Peters 2016	<p><u>Opis przypadku osoby z tachykardiomiopatią spowodowaną przetrwałym nawrotnym częstoskurczem z łącza przedsionkowo-komorowego (ang. permanent junctional re-entrant tachycardia).</u></p> <p>43-letni mężczyzna został przyjęty do szpitala z dusznością, obrzękiem oraz nietypowym bólem klatki piersiowej. Pacjent ważył 160 kg i palił 40 papierosów dziennie. Badanie elektrokardiograficzne (EKG) serca wykazało przetrwały nawrotny częstoskurcz z węzła przedsionkowo-komorowego z ujemną falą T w dolnych odprawadzeniach EKG. Ponadto u pacjenta zaobserwowano m.in. poszerzenie lewej komory serca z ciężkimi zaburzeniami czynności skurczowej oraz niedomykalność zastawki mitralnej. Pacjentowi włączono ACE-inhibitory, <u>bisoprolol</u> w dawce 2,5 mg oraz leki diuretyczne. W momencie podwyższenia dawki <u>bisoprololu</u> do 5 mg zaobserwowano ustąpienie przetrwałego, nawrotnego częstoskurczu z łącza przedsionkowo-komorowego. Pacjent będzie dalej monitorowany pod kątem tego, czy jest kandydatem do wszczęcia kardiowertera def brylatora.</p> <p>Wnioski autorów badania: opisany przypadek jest dobrym przykładem tachykardiomiopatii powstałej z powodu przetrwałego nawrotnego częstoskurczu z węzła przedsionkowo-komorowego, mogącego być opanowanym poprzez zwiększenie dawki beta-blokerów. Trwałe wyleczenia może być osiągnięte poprzez ablację, jednak wzrasta wtedy ryzyko wystąpienia całkowitego bloku serca.</p>
Lafuente 2015	<p><u>Przegląd systematyczny dotyczący leczenia antyarytmicznego w celu utrzymania rytmu zatokowego po zabiegu kardiowersji z powodu migotania przedsionków</u></p> <p>W ramach przeglądu systematycznego nie opisano żadnego badania porównującego stosowanie <u>bisoprololu</u> z innym leczeniem antyarytmicznym, w celu utrzymania rytmu zatokowego po zabiegu kardiowersji z powodu migotania przedsionków, poza badaniem <i>Plewan 2001</i> włączonym i opisanym w poprzednim raporcie Agencji: AOTM-BP-434-7/2014.</p>
Cantarella 2015	<p><u>Opis przypadku zdiagnozowania zespołu nieadekwatnej tachykardii zatokowej w okresie przedoperacyjnym.</u></p> <p>U 28-letniej kobiety podczas konsultacji kardiologicznej przed zabiegiem przepukliny udowej zaobserwowano tachykardię zatokową (120 uderzeń serca na minutę w pozycji leżącej, oraz 140 po spionizowaniu). W wywiadzie, pacjenta zgłaszała również zmęczenie oraz palpacje trwające od 6-7 miesięcy. Pacjenta nie przyjmowała żadnych leków stymulujących, alkoholu, nie paliła oraz nie miała napadów lękowych, nie miała również gorączki ani syndromu algicznego. Po wykonaniu innych badań, m.in. badania Holtera, postawiono diagnozę zespołu nieadekwatnej tachykardii zatokowej (ang. <i>inappropriate sinus tachycardia syndrome</i>). W celu obniżenia częstości rytmu serca rozpoczęto terapię podając 5 mg iwabradyny z 2,5 mg <u>bisoprololu</u>. Leczenie to poskutkowało obniżeniem częstości rytmu serca. Operację przeprowadzono w znieczuleniu miejscowym, a podawanie iwabradyny i <u>bisoprololu</u> kontynuowano również w okresie pooperacyjnym, w którym częstość rytmu serca nie przekroczyła 120 uderzeń na minutę.</p> <p>Wnioski autorów badania: z reguły tachykardia zatokowa jest zrozumiałym mechanizmem, jednak inaczej może być w przypadku zespołu nieadekwatnej tachykardii zatokowej. Kontrola farmakologiczna częstości rytmu serca może być gwarantem lepszej jakości życia, jak również lepszej odpowiedzi hemodynamicznej u objawowych pacjentów mających poddać się leczeniu chirurgicznemu.</p>
McKenzie 2015	<p><u>Opis przypadku wystąpienia migotania przedsionków u osoby z pogorszeniem niewydolności serca.</u></p> <p>89-letni pacjent z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową w wywiadzie został przyjęty do szpitala z pogorszeniem duszności, z obniżoną tolerancją aktywności fizycznej oraz obrzękami obwodowymi. W wywiadzie odnotowano nadciśnienie tętnicze, napadowe migotanie przedsionków, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc oraz chorobę z Lyme. Pacjent na stałe przyjmował leki tj. aspiryna, peryndopryl, furosemid, flekainid i symwastatyna. Po wykonaniu badań stwierdzono, że przyczyną pogorszenia się stanu pacjenta jest toksyczność jednego z przyjmowanych leków – flekainidu. Flekainid został odstawiony. U pacjenta rozwinęło się migotanie przedsionków z szybką odpowiedzią komór oraz wąskimi zespołami QRS. Pacjentowi podano <u>bisoprolol</u>, oraz dodano do niego digoksynę (jeszcze przed osiągnięciem kontroli częstości rytmu serca podczas monoterapii <u>bisoprololem</u>). Monoterapia <u>bisoprololem</u> u tego pacjenta była potem</p>

Badanie	Opis badań
	kontynuowana długoterminowo.
Gucyatmez 2015	<p><u>Opis przypadku migotania przedsionków u pacjenta z obturacyjnym bezdechem sennym.</u></p> <p>57-letni mężczyzna, BMI 40,9 kg/m², hospitalizowany na oddziale intensywnej terapii z powodu migotania przedsionków z szybką odpowiedzią komór (170 uderzeń/min), od 1,5 miesiąca pacjent leczony farmakologicznie na migotanie przedsionków powstałe bez przyczyny organicznej (leki przyjmowane podczas przyjęcia na oddział intensywnej terapii: walsartan/hydrochlorotiazyd (160/12,5 mg/dziennie), <u>bisoprolol</u> (10 mg/dzień) oraz warfaryna (1 mg/dzień)). Prawidłowy rytm zatokowy osiągnięto poprzez kardiowersję elektryczną. Pacjent pozostał na dotychczasowym leczeniu farmakologicznym. Po dwóch dniach ponownie zaobserwowano migotanie przedsionków z szybką odpowiedzią komór (160 uderzeń/min.). Kolejna kardiowersja elektryczna przywróciła prawidłowy rytm zatokowy. U pacjenta zdiagnozowano bezdech senny. Wypisano go do domu z aparatem do leczenia obturacyjnego bezdechu sennego. Po miesiącu pacjent zachowywał prawidłowy rytm zatokowy – zmieniono leczenie farmakologiczne na <u>bisoprolol</u> (10 mg/dzień) oraz rywaroksaban (15 mg/dzień). Po okresie 18 miesięcy od wdrożenia leczenia aparatem na obturacyjny bezdech senny, pacjentowi odstawiono konieczność jego stosowania oraz zakończono leczenie <u>bisoprololem</u> (w tym okresie pacjent przeszedł operację bariatryczną i znacząco schudł, co poskutkowało brakiem nawrotów zarówno bezdechów sennych, jak i migotania przedsionków).</p> <p>Wnioski autorów badania: leczenie migotania przedsionków bez leczenia bezdechu sennego może zmniejszyć skuteczność terapii. Zastosowanie aparatu do leczenia obturacyjnego bezdechu sennego może zwiększyć skuteczność leczenia migotania przedsionków m.in. poprzez zmniejszenie nocnego niedotlenienia. Dodatkowo, zbyt wysokie BMI może być główną przyczyną obturacyjnego bezdechu sennego, nocnego niedotlenienia oraz migotania przedsionków.</p>
Bezpieczeństwo	
Deniel 2016	<p><u>Opis przypadku zatrzymania akcji serca z powodu przedawkowania bisoprololu i werapamilu u pacjentki z migotaniem przedsionków.</u></p> <p>82-letnia pacjentka została przyjęta do szpitala z powodu objawów zastoinowej niewydolności serca oraz pogorszenia duszności. Od 19 lat chorowała na kardiomiopatię przerostową, bez choroby naczyń wieńcowych, oraz od 9 lat na przewlekłe migotanie przedsionków. Od 2 lat była leczona bisoprololem (10 mg/dzień) oraz werapamilem (160 mg/dzień). Poza tym pacjentka przyjmowała regularnie: lek z grupy antagonistów witaminy K (ang. <i>fluindione</i>), furosemid, spironolakton oraz atrowastatynę. Po wykonaniu badań stwierdzono migotanie przedsionków z częstością komór 100 uderzeń/minutę. W 3. dniu pobytu w szpitalu u pacjentki rozwinęła się sepsa pochodząca z układu moczowego. Zaprzeszto podawanie bisoprololu oraz werapamilu. Osiem godzin później wystąpiło zatrzymanie akcji serca z asystolią. Podjęto nieskuteczną akcję resuscytacyjną. Pacjenta zmarła. Analiza toksykologiczna próbek krwi pobieranych podczas resuscytacji wykazała podwyższony poziom bisoprololu – 173 ng/mL (poziom terapeutyczny: 10-60 ng/mL) oraz dość wysoki poziom werapamilu – 178 ng/mL (poziom terapeutyczny: 20-350 ng/mL).</p> <p>Wnioski autorów badania: leki kontrolujące częstość uderzeń serca, tj. beta-blokery oraz niedihidropirynynowe blokery kanałów wapniowych, są rekomendowane do leczenia osób z napadowym, przetrwałym lub utrwalonym migotaniem przedsionków (do stosowania w monoterapii lub łącznie). Dobór leczenia powinien być dostosowywany indywidualnie, biorąc pod uwagę m.in. wiek pacjenta oraz ciężkość objawów. Połączenie beta-blokerów oraz niedihidropirynynowych blokerów kanałów wapniowych powinno być stosowane możliwie rzadko z powodu wysokiego ryzyka wystąpienia poważnej bradykardii, zwłaszcza w przypadku braku obecności rozrusznika serca lub kardiowertera-defibrylatora. Werapamil może zwiększać stężenie bisoprololu w surowicy krwi.</p>
Kozak 2015	<p><u>Opis przypadku dotyczący występowania delirium po podaniu bisoprololu z powodu migotania przedsionków u pacjentki z udarem niedokrwiennym mózgu.</u></p> <p>87-letnia pacjentka została przyjęta do szpitala na oddział neurologii po tym jak poczuła nagle osłabienie oraz drętwienie prawej ręki oraz nogi. W wywiadzie brak palenia tytoniu, zażywania alkoholu lub narkotyków, ani żadnych problemów neurologicznych. Przeprowadzone badania pozwoliły zdiagnozować udar niedokrwienny mózgu. U pacjentki rozpoczęto leczenie kwasem acetylosalicylowym. Poszukując przyczyny udaru, wykryto napadowe migotanie przedsionków. Pacjentka rozpoczęła leczenie 5 mg <u>bisoprololu</u> oraz warfaryną. Dwanaście godzin od podania <u>bisoprololu</u> u pacjentki rozwinął się epizod delirium, obejmujący pobudzenie, dezorientację, agresję oraz splątanie. Badania biochemiczne, wynik badania elektrokardiograficznego oraz badania rtg klatki piersiowej pozostawały w normie, a w badaniu rezonansu magnetycznego głowy oraz badaniu fizykalnym i neurologicznym nie zaobserwowano nowych objawów. Ciśnienie tętnicze krwi było w granicach normy, a pacjentka nie gorączkowała. Postanowiono odstawić <u>bisoprolol</u> – w ciągu 24 godzin pacjentka wróciła do stanu sprzed epizodu delirium, bez żadnej dodatkowej interwencji farmakologicznej. Po wznowie leczenia bisoprololem zaobserwowano dwa kolejne epizody delirium. Łącznie po 3 epizodach delirium zdecydowano się na odstawienie bisoprololu i leczenie pacjentki diltiazemem. Po włączeniu diltiazemu, również po wypisaniu pacjentki ze szpitala nie zaobserwowano więcej żadnego epizodu delirium.</p> <p>Wnioski autorów badania: bisoprolol powinien być rozważany jako lek, który może powodować, lub co najmniej być powiązany z epizodami delirium. Badacze wskazują również, na konieczność wzmożonej ostrożności przy wyborze leku dla pacjentów w podeszłym wieku.</p>

5.2. Bezpieczeństwo stosowania – dodatkowe informacje

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Bisoratio:

Działania niepożądane występujące bardzo często (u \geq 1/10 pacjentów) to:

- zaburzenia serca w postaci bradykardii (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca).

Działania niepożądane występujące często (od \geq 1/100 do $<$ 1/10 pacjentów) to:

- zaburzenia układu nerwowego w postaci zawrotów głowy* i bólu głowy*,
- zaburzenia naczyniowe w postaci uczucia zimna lub drętwienia w kończynach i niedociśnienia (zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca),
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci dolegliwości żołądka i jelit tj. mdłości, wymioty, biegunka i zaparcia, oraz
- zaburzenia serca w postaci nasilenia istniejącej niewydolności serca (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca).

Działania niepożądane występujące niezbyt często (od \geq 1/1 000 do $<$ 1/100 pacjentów) to:

- zaburzenia psychiatryczne w postaci zaburzeń snu i depresji,
- zaburzenia serca w postaci zaburzeń przewodnictwa, nasilenia istniejącej niewydolności serca (u pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową) i bradykardii (u pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową),
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjnymi chorobami dróg oddechowych w wywiadzie, oraz
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci osłabienia siły mięśni i kurczy mięśni.

Działania niepożądane występujące rzadko (od \geq 1/10 000 do $<$ 1/1 000 pacjentów) to:

- zaburzenia układu nerwowego w postaci omdleń,
- zaburzenia psychiatryczne w postaci koszmarów nocnych i halucynacji,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa,
- zaburzenia ucha i błędnika w postaci zaburzeń słuchu,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci reakcji nadwrażliwości tj. świąd, zaczerwienienie skóry i wysypka,
- zaburzenia oka w postaci zmniejszenie wydzielania łez,
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci zapalenia wątroby,
- odchylenia w badaniach diagnostycznych w postaci zwiększonego stężenia triglicerydów w surowicy i zwiększenia aktywności aminotransferaz we krwi (aminotransferazy alaninowej - AlAT, aminotransferazy asparaginowej - AspAT), oraz
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi w postaci zaburzeń potencji.

Działania niepożądane występujące bardzo rzadko (u $<$ 1/10 000 pacjentów ; w tym pojedyncze przypadki) to:

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci wypadania włosów. Leki beta-adrenolityczne mogą powodować nawroty łuszczycy lub nasilać jej objawy oraz spowodować łuszczycopodobne zmiany skórne, oraz
- zaburzenia oka w postaci zapalenia spojówek.

* Dotyczy tylko pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową: te objawy występują zazwyczaj na początku leczenia. Ogólnie są łagodne i najczęściej ustępują w ciągu 1 do 2 tygodni leczenia.

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Coronal:

Działania niepożądane występujące często (od \geq 1/100 do $<$ 1/10 pacjentów) to:

- zaburzenia naczyniowe w postaci uczucia zziębnięcia lub drętwienia kończyn,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci zmęczenia*, wyczerpania*, zawrotów głowy* i bólu głowy*, oraz
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci nudności, wymiotów, biegunki i zaparc.

Działania niepożądane występujące niezbyt często (od \geq 1/1 000 do $<$ 1/100 pacjentów) to:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci osłabienia i skurczu mięśni,
- zaburzenia serca i naczyniowe w postaci bradykardii, zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego, nasilenia niewydolności serca i niedociśnienia ortostatycznego,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci zaburzeń snu i depresji, oraz

- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub chorobą obturacyjną dróg oddechowych w wywiadzie.

Działania niepożądane występujące rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ pacjentów) to:

- zaburzenia układu nerwowego w postaci koszmarów sennych i omamów,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci reakcji nadwrażliwości (świądu, zaczerwienienia, wysypki),
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT) i zapalenia wątroby,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci zwiększonego stężenia triglicerydów w osoczu,
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi w postaci zaburzeń potencji,
- zaburzenia ucha i błędnika w postaci zaburzeń słuchu,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa, oraz
- zaburzenia oka w postaci zmniejszonego wydzielania łez (należy wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów używających soczewek kontaktowych).

Działania niepożądane występujące bardzo rzadko ($u < 1/10\ 000$ pacjentów) to:

- zaburzenia oka w postaci zapalenia spojówek i zaburzeń widzenia,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej związane z tym, że beta-adrenolityki mogą powodować lub nasilać łuszczycę lub wywołać wysypkę łuszczycopodobną i łysienie, oraz
- zaburzenia serca w postaci bólu w klatce piersiowej.

* Te objawy występują zazwyczaj na początku leczenia. Ogólnie są łagodne i najczęściej ustępują w ciągu 1 do 2 tygodni leczenia.

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Sobycor:

Działanie niepożądane występujące bardzo często ($u \geq 1/10$ pacjentów) to:

- zaburzenia serca w postaci bradykardii.

Działanie niepożądane występujące często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów) to:

- zaburzenia układu nerwowego w postaci zawrotów głowy i bólu głowy,
- zaburzenia serca w postaci nasilenia niewydolności serca,
- zaburzenia naczyniowe w postaci uczucia zimna lub drętwienia kończyn i niedociśnienie,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych, tj. nudności, wymioty, biegunka i zaparcia, oraz
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci astenii i zmęczenia.

Działanie niepożądane występujące niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ pacjentów) to:

- zaburzenia psychiczne w postaci zaburzeń snu i depresji,
- zaburzenia serca w postaci zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego,
- zaburzenia naczyniowe w postaci niedociśnienia ortostatycznego,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą dróg oddechowych w wywiadzie, oraz
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci osłabienia i kurczy mięśni.

Działanie niepożądane występujące rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ pacjentów) to:

- zaburzenia psychiczne w postaci koszmarów sennych i omamów,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci omdleń,
- zaburzenia oka w postaci zmniejszonego wydzielania łez (należy wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów używających soczewek kontaktowych),
- zaburzenia ucha i błędnika w postaci zaburzeń słuchu,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa,
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci zapalenia wątroby,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci reakcji nadwrażliwości (świądu, nagłego zaczerwienienia skóry, zwłaszcza twarzy i wysypki),
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi w postaci zaburzeń potencji, oraz

- zaburzenia w badaniach w postaci zwiększenia stężenia trójglicerydów i zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT).

Działanie niepożądane występujące bardzo rzadko ($u < 1/10\ 000$ pacjentów) to:

- zaburzenia oka w postaci zapalenia spojówek, oraz
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci łysienia. Beta-adrenolityki mogą powodować lub nasilać łuszczycę lub wywołać wysypkę łuszczyco-podobną.

Źródło: ChPL Bisoratio, ChPL Coronal, ChPL Sobycor

Dane o bezpieczeństwie na podstawie stron URPL, EMA i FDA.

W dniu 20.10.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ostrzeżeń / komunikatów bezpieczeństwa pochodzących ze strony URPL, EMA i FDA, dotyczących bisoprololu, innych niż zamieszczonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego leków, tj. Bisoratio, Coronal oraz Sobycor.

Na stronach internetowych wymienionych instytucji nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa ocenianej technologii.

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

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 25.10.2016 r, oceniane produktu lecznicze zawierające substancję czynną bisoprolol (Bisoratio – 2 kody EAN, Coronal – 2 kody EAN oraz Sobycor – 4 kody EAN), finansowane są w ramach wykazu A1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:*

- wskazanie on-label: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;
- wskazanie off-label: tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia.

W poniższej tabeli przedstawiono dane z Obwieszczenia MZ dotyczące ocenianych leków (wymieniono tylko te produkty lecznicze zawierające bisoprolol, które są technologią ocenianą, finansowaną w ocenianym wskazaniu off-label).

Tabela 8. Dane z Obwieszczenia MZ dotyczące ocenianych technologii medycznych zawierających bisoprolol

Substancja czynna	Nazwa	Zawartość opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDS
Grupa limitowa: 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego									
Bisoprololum	Bisoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015114	7,78	8,17	10,92	10,53	ryczałt	3,59
Bisoprololum	Bisoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015015	4,97	5,22	6,72	5,27	ryczałt	4,65
Bisoprololum	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633852	7,34	7,71	10,47	10,47	ryczałt	3,20
Bisoprololum	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633791	4,91	5,16	6,66	5,27	ryczałt	4,59
Bisoprololum	Sobycor, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	5909991097400	4,86	5,10	6,60	5,27	ryczałt	4,53
Bisoprololum	Sobycor, tabl. powl., 5 mg	60 szt.	5909991097448	9,72	10,21	12,97	10,53	ryczałt	5,64
Bisoprololum	Sobycor, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909991097523	9,72	10,21	12,97	10,53	ryczałt	5,64
Bisoprololum	Sobycor, tabl. powl., 10 mg	60 szt.	5909991097554	19,44	20,41	24,92	21,06	ryczałt	10,26

Objaśnienia skrótów: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

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

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych pochodzących z publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) o kwotach refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w poszczególnych latach.

Wartość refundacji preparatów zawierających bisoprolol (objętych oceną: Bisoratio – 2 kody EAN, Coronal – 2 kody EAN oraz Sobycor – 4 kody EAN) wyniosła ok. 7,7 mln zł w 2015 roku, a dla okresu styczeń-lipiec 2016 r. wyniosła ok. 4,4 mln zł.

Należy jednak zwrócić uwagę, że podane kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestracyjnych, jak i pozarejestracyjnych, w których refundowane są wymienione leki. Oceniane wskazanie, czyli „tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia”, stanowi nieznaną część ponoszonych na refundację kosztów.

Tabela 9. Wartość refundacji cen leków zawierających bisoprolol według kodów EAN w roku 2015 oraz 2016 (dane za okres styczeń-lipiec)

Nazwa	Kod EAN	2015		2016 (styczeń-lipiec)	
		Ilość wydanego leku	Kwota refundacji [zł]	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji [zł]
Bisoratio 10, tabl., 10 mg	5909991015114	232 396,00	1 721 213,00	136 843,00	1 013 845,71
Bisoratio 5, tabl., 5 mg	5909991015015	937 736,00	2 006 519,82	540 939,00	1 157 613,72
Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	5909990633852	157 462,20	1 167 618,91	84 971,00	624 775,97
Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	5909990633791	580 446,20	1 236 759,12	289 066,00	615 723,92
Sobycor, tabl. powl., 5 mg	5909991097400	197 229,00	416 713,56	116 809,00	247 042,26
Sobycor, tabl. powl., 5 mg	5909991097448	100 621,93	741 322,30	68 060,50	501 323,76
Sobycor, tabl. powl., 10 mg	5909991097523	24 478,00	181 152,58	15 074,00	111 502,38
Sobycor, tabl. powl., 10 mg	5909991097554	12 823,50	189 519,15	8 524,00	125 994,64
Łącznie:		2 243 192,83	7 660 818,44	1 260 286,50	4 397 822,36

7. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano odpowiedź od prof. dr hab. n. med. Katarzyny Bieganowskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii dziecięcej (woj. mazowieckie).

Szczegóły przekazanej opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Opinia eksperta klinicznego

prof. dr hab. n. med. Katarzyna Bieganowska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii dziecięcej (woj. mazowieckie), IP - CZD w Warszawie Klinika Kardiologii	
Argumenty za finansowaniem ocenianej technologii ze środków publicznych	„Bisoprolol jest β -adrenolitykiem o największej selektywności w stosunku do receptorów beta-1, nie ma wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej ani działania błonowego, działa chrono- i inotropowoujemnie, zmniejsza automatyzm i wydłuża czas przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym i układzie His-Purkinje, zmniejsza szybkość przewodzenia i automatyzm w obrębie komór. Ponadto lek zmniejsza pojemność minutową, zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen oraz stymulację adrenergiczną. Selektywne blokowanie receptorów adrenergicznych beta-1 w sercu zmniejsza ryzyko występowania działań niepożądanych związanych z obwodowym działaniem leku w porównaniu z lekami nieselektywnymi, chociaż w wyższych dawkach (>20 mg) może działać również na receptory beta-2. Podane wybrane właściwości farmakologiczne leku uzasadniają jego stosowanie u pacjentów z tachyarytmiami zarówno nadkomorowymi jak i komorowymi. Zasadne jest również stosowanie leku u dzieci w wieku > 6 roku życia”.
Argumenty przeciw finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych	Brak.
Stanowisko własne	„W populacji pediatrycznej > 6. roku życia tachyarytmie nadkomorowe mogą stwarzać istotny problem kliniczny, dobór właściwego leku umiarkującego musi być indywidualizowany i uwzględniać choroby współistniejące dziecka np.: choroby oskrzelowo-płucne. Beta- blokery są powszechnie stosowanymi lekami u dzieci w farmakologii tachyarytmii, jednak brak kardioselektywnych preparatów uniemożliwia ich podawanie. Dostęp do wielu leków antyarytmicznych dla dzieci jest niewielki i ograniczony (np.: nadal nie ma możliwości leczenia stosowanym w wielu krajach od lat flekainidem). W tej sytuacji bisoprolol powinien być nadal dostępny dla dzieci przynajmniej > 6 r. życia”.
Roczna liczebność populacji docelowej	„Brak rzetelnych danych epidemiologicznych uniemożliwia podanie liczby dzieci > 6. roku życia, które będą wymagały takiego leczenia. W oparciu o doświadczenie Kliniki Kardiologii IP CZD – ośrodka leczącego największą liczbę dzieci z zaburzeniami rytmu serca w ciągu roku w Polsce liczba ta nie powinna przekraczać ok. 50/rok – oszacowanie własne”.
Skuteczność kliniczna i praktyczna ocenianej technologii	„Kardioselektywne beta-blokery są skuteczne u większości dzieci, u których są podawane w leczeniu tachyarytmii. Zwykle profilaktykę napadowej tachyarytmii rozpoczyna się od leczenia tą grupą leków – opinia własna”.
Bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii	„Najczęściej leki z grupy beta-blokerów kardioselektywnych są dobrze tolerowane przez dzieci, chociaż zdarzają się we wczesnym okresie podawania, zwykle przemijające objawy niepożądane jak niewiekie obniżenie ciśnienia krwi, zwolnienie rytmu serca, senność. Stopniowe zwiększanie dawki najczęściej jest w pełni skuteczne i umożliwia pełne dawkowanie leku – opinia własna”.
Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii	„Korzyści ze stosowania kardioselektywnego beta-blokera – bisoprololu niewątpliwie przewyższa ryzyko stosowania leku – opinia własna”.
Alternatywne technologie medyczne	„W leczeniu dzieci > 6. roku życia z tachyarytmią nadkomorową beta-blokery stosuje się jako metodę pierwszego wyboru, najczęściej jest to propranolol (nieselektywny beta-bloker – nie może być stosowany np.: u dzieci z problemami oskrzelowo-płucnymi), kardioselektywnym beta-blokerem jest metoprolol. Inne leki stosowane w tachyarytmiach nadkomorowych u dzieci to polfenone [przykład: analiza Agencji: najprawdopodobniej chodzi o produkt leczniczy Polfenon, substancja czynna: propafenon], amiodaron, digoksyna, werapamil. Stosowany w wielu krajach flekainid nadal nie jest dostępny dla naszych pacjentów (jedyna możliwość to zamówienie leku na import docelowy). Wszystkie leki antyarytmiczne u dzieci muszą być dobierane indywidualnie, najczęściej w warunkach szpitalnych, pod kontrolą standardowych i holterskich zapisów EKG. Niekiedy stosuje się leczenie skojarzone dwoma lub trzema lekami. Efektywność kliniczna leków zależy od typu arytmii, stanu układu krążenia dziecka, stanu dziecka i jest zmienna – opinia własna”.
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	„W leczeniu dzieci > 6. roku życia z tachyarytmią nadkomorową beta-blokery stosuje się jako metodę pierwszego wyboru, najczęściej jest to propranolol (nieselektywny beta-bloker – nie może być stosowany np.: u dzieci z problemami oskrzelowo-płucnymi), konieczny jest kardioselektywny beta-bloker np.: metoprolol lub bisoprolol. Inne leki stosowane w tachyarytmiach nadkomorowych u dzieci to polfenone [przykład: analiza Agencji: najprawdopodobniej chodzi o produkt leczniczy Polfenon, substancja czynna: propafenon], amiodaron, digoksyna, werapamil. Wszystkie leki antyarytmiczne u dzieci muszą być dobierane indywidualnie, najczęściej w warunkach szpitalnych, pod kontrolą standardowych i holterskich zapisów EKG. Niekiedy stosuje się leczenie skojarzone dwoma lub trzema lekami. Efektywność kliniczna leków zależy od typu arytmii, stanu układu krążenia dziecka, stanu dziecka i jest zmienna. U starszych dzieci nadkomorowe tachyarytmie coraz powszechniej leczy się ablacją – opinia własna”.
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zastąpią daną technologię	„Zaprzestanie finansowania bisoprololu będzie najprawdopodobniej skutkowało używaniem metoprololu, jako kardioselektywnego (mniej niż bisoprolol) beta-blokera. W wybranych przypadkach może to działać niekorzystnie dla dziecka”.
Uwagi dodatkowe	„W charakterystyce produktu leczniczego często brak informacji o możliwości stosowania leku u najmłodszych dzieci, najczęściej leki można stosować od 12 roku życia. Dodatkowym utrudnieniem w leczeniu antyarytmicznym dzieci jest brak pediatrycznych form leków – kropli, syropów dla najmłodszych dzieci, tabletek z małymi dawkami – w tej sytuacji leki muszą być rozważane w aptekach, co jest istotnym utrudnieniem dla rodziców przy przewlekłym stosowaniu leku”.

8. Kluczowe informacje i wnioski

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania materiałów analitycznych w terminie do 10.11.2016 r., pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków:

- Bisoratio 10, tabl., 10 mg, 30 szt. (3 blist. po 10 szt.), EAN: 5909991015114,
- Bisoratio 5, tabl., 5 mg, 30 szt. (3 blist. po 10 szt.), EAN: 5909991015015,
- Coronal 10, tabl. powl., 10 mg, 30 szt. (3 blist. po 10 szt.), EAN: 5909990633852,
- Coronal 5, tabl. powl., 5 mg, 30 szt. (3 blist. po 10 szt.), EAN: 5909990633791,
- Sobycor, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl., EAN: 5909991097400,
- Sobycor, tabl. powl., 5 mg, 60 tabl., EAN: 5909991097448,
- Sobycor, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991097523,
- Sobycor, tabl. powl., 10 mg, 60 tabl., EAN: 5909991097554,

we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia.

Z uwagi na fakt, że oceniana technologia medyczna w tym samym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, przeprowadzono aktualizację wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych w ramach opracowania AOTM-BP-434-7/2014.

Alternatywne technologie medyczne

Dwie z trzech odnalezionych rekomendacji klinicznych, europejska ESC 2016 i kanadyjska BCG 2015, dotyczą leczenia migotania przedsionków i jako metody terapii możliwe do zastosowania wymieniają: beta-blokery (w rekomendacji ESC 2016 wskazane jako leki, które często są leczeniem z wyboru u pacjentów z migotaniem przedsionków w przypadku strategii kontroli częstości uderzeń serca), niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych, glikozydy nasercowe, amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, sotalol, amiodaron, ablację łącza przedsionkowo-komorowego wraz ze stałą stymulacją serca, ablację przezskórną oraz operację Cox-Maze. Wytyczne europejskie, ESC 2016, wskazują na możliwość zastosowania bisoprololu, natomiast wytyczne BCG 2015 wskazują na zastosowanie leków z grupy beta-blokerów, bez wskazywania na konkretne substancje czynne. Wytyczne nie dotyczą populacji pediatrycznej.

Trzecie z odnalezionych wytycznych, ACC/AHA/HRS 2015, opisują tachykardie zatokowe inne niż migotanie przedsionków (jednostki chorobowe tj., nieadekwatna tachykardia zatokowa, częstoskurcz przedsionkowy jedno- oraz wieloogniskowy, nawrotny częstoskurcz węzłowy, trzepotanie przedsionków oraz częstoskurcz z łącza przedsionkowo-komorowego). W zależności od schorzenia oraz stanu pacjenta, wytyczne wymieniają różne metody leczenia, obejmujące ablację przezskórną a także farmakoterapię: z zastosowaniem: iwabradyny, beta-blokerów (przy jednej z jednostek chorobowych wskazano metoprolol), diltiazemu, werapamilu, flekainidu, propafenonu, sotalolu, amiodaronu oraz dofetylidu. Wytyczne nie wymieniają bisoprololu, a jedynie grupę leków do której należy, tzn. beta-blokery. Wytyczne te wspominają, jak powinna przebiegać farmakoterapia tachykardii zatokowych w populacji pediatrycznej. Wskazują m.in. że u starszych dzieci z tachykardiami zatokowymi, terapia beta-blokerami jest najczęstszą opcją wybieraną jako terapia początkowa.

W toku prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od prof. dr hab. n. med. Katarzyny Bieganowskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii dziecięcej (woj. mazowieckie). Wg eksperta: „W leczeniu dzieci > 6. roku życia z tachyarytmią nadkomorową beta-blokery stosuje się jako metodę pierwszego wyboru, najczęściej jest to propranolol (nieselektywny beta-bloker – nie może być stosowany np.: u dzieci z problemami oskrzelowo-płucnymi), kardioselektywnym beta-blokerem jest metoprolol. Inne leki stosowane w tachyarytmach nadkomorowych u dzieci to polfenone [przyp. analiza Agencji: najprawdopodobniej chodzi o produkt leczniczy Polfenon, substancja czynna: propafenon], amiodaron, digoksyna, werapamil. Stosowany w wielu krajach flekainid nadal nie jest dostępny dla naszych pacjentów (jedyna możliwość to zamówienie leku na import docelowy) (...)”.

Na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25.10.2016 roku zidentyfikowano produktu lecznicze, które są technologią alternatywną dla bisoprololu w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych (w całym wskazaniu lub tylko niektórych typach tachyarytmii nadkomorowych): digoksyna, metylodigoksyna, propafenon, amiodaron, propranolol, sotalol, acetobutolol, atenolol, metoprolol oraz werapamil (w populacji pediatrycznej: digoksyna,

metylodigoksyna, propafenon oraz propranolol; natomiast w przypadku pozostałych produktów leczniczych: brak zaleceń odnośnie dawkowania w populacji pediatrycznej/nie zaleca się stosowania leku u dzieci/nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci/lek nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci/nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży). Szczegółowy wykaz technologii alternatywnych z Obwieszczenia MZ z dnia 25.10.2016 r. został przedstawiony w tabeli nr 4 w rozdziale 3.3. niniejszego opracowania.

Rekomendacja kliniczne

Migotanie przedsionków

Rekomendacje, europejska ESC 2016 oraz kanadyjska BCG 2015, odnoszące się do migotania przedsionków wskazują, że leczenie tego schorzenia można podzielić na dwie strategie: kontrola częstości uderzeń serca oraz kontrola rytmu serca. W przypadku kontroli częstości uderzeń serca wytyczne wymieniają:

- beta-blokery – wskazane jako leki, które często są leczeniem z wyboru u pacjentów z migotaniem przedsionków u których przyjęto strategię kontroli częstości uderzeń serca (ESC 2016),
- niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych (ESC 2016),
- glikozydy nasercowe (ESC 2016),
- amiodaron (ESC 2016),
- beta-blokery + digoksyna + niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych (BCG 2015),
- beta-blokery + ew. digoksyna, u osób z niewydolnością serca (BCG 2015), oraz
- beta-blokery + niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych, u os. z chorobą wieńcową (BCG 2015).

Tylko wytyczne ESC 2016, wskazują na możliwość zastosowania bisoprololu, natomiast wytyczne BCG 2015 wskazują na zastosowanie leków z grupy beta-blokerów. Wśród kontroli częstości uderzeń serca wytyczne europejskie ESC z 2016 roku, wymieniają również ablację łącza przedsionkowo-komorowego wraz ze stałą stymulacją serca.

W przypadku kontroli rytmu serca w leczeniu migotania przedsionków, wytyczne wymieniają różne metody farmakologiczne i niefarmakologiczne, których zastosowanie jest uzależnione m.in. od stanu zdrowia pacjenta i od jego preferencji. Są to: farmakoterapia (dronedaron – tylko wytyczne ESC 2016, flekainid, propafenon, sotalol, amiodaron), ablacja przezskórna oraz operacja Cox-Maze – tylko wytyczne ESC 2016.

Inne tachykardie zatokowe

Wytyczne amerykańskie ACC/AHA/HRS 2015 opisują takie jednostki chorobowe jak nieadekwatna tachykardia zatokowa, częstoskurcz przedsionkowy jedno- oraz wieloogniskowy, nawrotny częstoskurcz węzłowy, trzepotanie przedsionków oraz częstoskurcz z łącza przedsionkowo-komorowego. W zależności od schorzenia oraz stanu pacjenta, wytyczne wymieniają różne metody leczenia, obejmujące ablację przezskórną a także farmakoterapię z zastosowaniem: iwabradyny, beta-blokerów (przy jednej z jednostek chorobowych wskazano metoprolol), diltiazemu, werapamilu, flekainidu, propafenonu, sotalolu, amiodaronu oraz dofetylidu. Wytyczne nie wymieniają bisoprololu, a jedynie grupę leków do której należy, tzn. beta-blokery.

Wytyczne te wspominają, jak powinna przebiegać farmakoterapia tachykardii zatokowych w populacji pediatrycznej. Wskazują m.in. że u starszych dzieci z tachykardiami zatokowymi, terapia beta-blokerami jest najczęstszą opcją wybieraną jako terapii początkowa.

Analiza kliniczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono sześć badań odnoszących się do stosowania bisoprololu w niektórych zaburzeniach rytmu serca zaliczanych do tachykardii nadkomorowych, przy czym żadne nie dotyczyło populacji pediatrycznej:

- przegląd systematyczny *Lafuente 2015* – dotyczący leczenia antyarytmicznego w celu utrzymania rytmu zatokowego po zabiegu kardiowersji z powodu migotania przedsionków;
- badanie *Katritsis 2016* – randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność ablacji przezskórnej z leczeniem lekami antyarytmicznymi u osób z objawowym nawrotnym częstoskurczem węzłowym;
- badanie *Peters 2016* – opis przypadku dotyczący przetrwałego nawrotnego częstoskurczu z łącza przedsionkowo-komorowego;
- badanie *Cantarella 2015* – opis przypadku dotyczący zespołu nieadekwatnej tachykardii zatokowej;

- badania: *Deniel 2016*, *McKenzie 2015*, *Gucyetmez 2015* oraz *Kozak 2015* – opisy przypadków dotyczące migotania przedsionków (opisy przypadków *Deniel 2016* i *Kozak 2015* dotyczą bezpieczeństwa stosowania bisoprololu).

W ramach przeglądu systematycznego *Lafuente 2015* nie opisano żadnego badania porównującego stosowanie bisoprololu z innym leczeniem antyarytmicznym, w celu utrzymania rytmu zatokowego po zabiegu kardiowersji z powodu migotania przedsionków, poza badaniem *Plewan 2001* włączonym i opisanym w poprzednim raporcie Agencji: AOTM-BP-434-7/2014.

W badaniu *Katritsis 2016* porównywano skuteczność ablacji przezskórnej przeprowadzonej standardowymi technikami z leczeniem lekami antyarytmicznymi (bisoprololu oraz diltiazem (możliwość ewentualnej rezygnacji z bisoprololu)). Okres wolny od wystąpienia ocenianego punktu końcowego był istotnie statystycznie większy w grupie osób poddanych ablacji przezskórnej w porównaniu do osób z grupy leczonej lekami antyarytmicznymi. Wg autorów badania postępowaniem z wyboru u osób z objawowym nawrotnym częstoskurczem jest ablacja przezskórna, natomiast leczenie lekami antyarytmicznymi, w tej grupie chorych, jest nieefektywne i nie jest dobrze tolerowane przez pacjentów.

W badaniu *Peters 2016* opisano przypadek 41-letniego mężczyzny z tachykardiomiopatią spowodowaną przetrwałym nawrotnym częstoskurczem z łącza przedsionkowo-komorowego (ang. *permanent junctional re-entrant tachycardia*), u którego zastosowano leczenie ACE-inhibitorami, bisoprololem w dawce 2,5 mg oraz lekami diuretycznymi. W momencie podwyższenia dawki bisoprololu do 5 mg zaobserwowano ustąpienie przetrwałego, nawrotnego częstoskurczu z łącza przedsionkowo-komorowego. Wg autorów badania opisany przypadek jest dobrym przykładem tachykardiomiopatii powstałej z powodu przetrwałego nawrotnego częstoskurczu z węzła przedsionkowo-komorowego, mogącego być opanowanym poprzez zwiększenie dawki beta-blokerów.

Publikacja *Cantarella 2015* opisuje przypadek 28-letniej kobiety, u której zdiagnozowano zespół nieadekwatnej tachykardii zatokowej w trakcie przygotowań do planowanego zabiegu chirurgicznego. W celu obniżenia częstości rytmu serca rozpoczęto terapię podając 5 mg iwabradyny z 2,5 mg bisoprololu. Leczenie to poskutkowało obniżeniem częstości rytmu serca. Operację przeprowadzono w znieczuleniu miejscowym, a podawanie iwabradyny i bisoprololu kontynuowano również w okresie pooperacyjnym, w którym częstość rytmu serca nie przekroczyła 120 uderzeń na minutę. Wg autorów badania kontrola farmakologiczna częstości rytmu serca może być gwarantem lepszej jakości życia, jak również lepszej odpowiedzi hemodynamicznej u objawowych pacjentów mających poddać się leczeniu chirurgicznemu.

W badaniu *McKenzie 2015* opisano przypadek 89-letniego mężczyzny z pogorszeniem niewydolności serca spowodowanej toksycznością jednego z leków, który został odstawiony, po czym u pacjenta rozwinęło się migotanie przedsionków. Pacjentowi podano bisoprolol, oraz dodano do niego digoksynę, jeszcze przed osiągnięciem kontroli częstości rytmu serca podczas monoterapii bisoprololem. Monoterapia bisoprololem u tego pacjenta była potem kontynuowana długoterminowo.

Publikacja *Gucyetmez 2015* opisuje przypadek 57-letniego, otyłego mężczyzny z obturacyjnym bezdechem sennym oraz migotaniem przedsionków leczonym nieskutecznie za pomocą farmakoterapii (m.in. bisoprololem) oraz kardiowersją elektryczną. Brak nawrotów migotania przedsionków osiągnięto dopiero po zastosowaniu aparatu do leczenia obturacyjnego bezdechu sennego, a później również bez stosowania aparatu i farmakoterapii (m.in. bisoprololu), w momencie kiedy pacjent przeszedł operację bariatryczną (poskutkowało to znaczącą redukcją masy ciała oraz pozbyciem się problemu bezdechu sennego). Wg autorów badania leczenie migotania przedsionków bez leczenia bezdechu sennego może zmniejszyć skuteczność terapii.

Bezpieczeństwo

Publikacja *Deniel 2016*, opisuje przypadek 82-letniej pacjentki przyjętej do szpitala z powodu objawów zastoinowej niewydolności serca i pogorszenia duszności (pacjentka chorowała m.in. na kardiomiopatię przerostową oraz przetrwałe migotanie przedsionków). Od dwóch lat przyjmowała m.in. bisoprolol oraz werapamil. Pacjentka zmarła. Badanie toksykologiczne próbek wykazało zwiększony poziom bisoprololu (173 ng/mL, poziom terapeutyczny: 10-60 ng/mL). Wg autorów badania połączenie beta-blokerów oraz niedihidropirynowych blokerów kanałów wapniowych powinno być stosowane możliwie rzadko z powodu

wysokiego ryzyka wystąpienia poważnej bradykardii, zwłaszcza w przypadku braku obecności rozrusznika serca lub kardiowertera-defibrylatora. Werapamil może zwiększać stężenie bisoprololu w surowicy krwi.

W badaniu *Kozak 2015* opisano przypadek 87-letniej kobiety z udarem niedokrwinnym mózgu, u której zdiagnozowano napadowe migotanie przedsionków. Podjęto próbę leczenia bisoprololem oraz warfaryną. Pacjentka rozwinęła epizod delirium, który minął po odstawieniu bisoprololu. Po podjęciu ponownej próby leczenia bisoprololem u pacjent rozwinęły się dwa takie same epizody delirium, które minęły bezpowrotnie po definitywnym odstawieniu leku. Wg autorów badania bisoprolol powinien być rozważany jako lek, który może powodować, lub co najmniej być powiązany z epizodami delirium. Badacze wskazują również, na konieczność wzmożonej ostrożności przy wyborze leku dla pacjentów w podeszłym wieku.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Na podstawie danych NFZ zaczerpniętych z komunikatów DGL można wnioskować, że wartość refundacji preparatów zawierających bisoprolol (objętych oceną: Bisoratio – 2 kody EAN, Coronal – 2 kody EAN oraz Sobycor – 4 kody EAN) wyniosła ok. 7,7 mln zł w 2015 roku, a dla okresu styczeń-lipiec 2016 r. wyniosła ok. 4,4 mln zł. Przy czym należy zaznaczyć, że podane kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestracyjnych, jak i pozarejestracyjnych, w których refundowane są wymienione leki. Oceniane wskazanie, czyli „tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 roku życia”, stanowi nieznaną część ponoszonych na refundację kosztów).

Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano odpowiedź od prof. dr hab. n. med. Katarzyny Bieganowskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii dziecięcej (woj. mazowieckie).

Stanowisko własne prof. dr hab. n. med. Katarzyny Bieganowskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii dziecięcej (woj. mazowieckie): „W populacji pediatrycznej > 6. roku życia tachyarytmie nadkomorowe mogą stwarzać istotny problem kliniczny, dobór właściwego leku umiarawiającego musi być indywidualizowany i uwzględniać choroby współistniejące dziecka np.: choroby oskrzelowo-płucne. Beta- blokery są powszechnie stosowanymi lekami u dzieci w farmakologii tachyarytmii, jednak brak kardioselektywnych preparatów niekiedy uniemożliwia ich podawanie. Dostęp do wielu leków antyarytmicznych dla dzieci jest niewielki i ograniczony (np.: nadal nie ma możliwości leczenia stosowanym w wielu krajach od lat flekainidem). W tej sytuacji bisoprolol powinien być nadal dostępny dla dzieci przynajmniej > 6 r. życia”.

9. Załączniki

9.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

Nr Raportu Agencji	Tytuł
AOTM-BP-434-7/2014	Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego - Stosowanie bisoprololu we wskazaniu pozarejestrycyjnym: tachyarytmie nadkomorowe u pacjentów powyżej 6 roku życia.

9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 14.10.2016 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	Search (((("Bisoprolol"[Mesh]) OR bisoprolol) OR (bisoprolol OR Concor OR Bisoratio OR Coronal OR Sobycor OR CL-297939 OR CL 297939 OR CL297939 OR EMD-33512 OR EMD 33512 OR EMD33512)) OR (bisoprolol OR concord OR bis ratio OR coronal OR sobycor OR CL-297939 OR CL 297939 OR CL297939 OR EMD-33512 OR EMD 33512 OR EMD33512))) AND (((("Atrial Fibrillation"[Mesh]) OR "Atrial Flutter"[Mesh]) OR "Tachycardia"[Mesh]) OR (tachycardia OR tachycardias OR tachyarrhythmia OR tachyarrhythmias OR atrial fibrillations OR fibrillation, atrial OR fibrillations, atrial OR familial atrial fibrillation OR auricular fibrillation OR auricular fibrillations OR fibrillation, auricular OR fibrillations, auricular OR atrial flutters OR flutter, atrial OR flutters, atrial OR auricular flutter OR auricular flutters OR flutter, auricular OR flutters, auricular)) Filters: Publication date from 2014/11/05	49
#11	Search (((("Bisoprolol"[Mesh]) OR bisoprolol) OR (bisoprolol OR Concor OR Bisoratio OR Coronal OR Sobycor OR CL-297939 OR CL 297939 OR CL297939 OR EMD-33512 OR EMD 33512 OR EMD33512)) OR (bisoprolol OR concord OR bis ratio OR coronal OR sobycor OR CL-297939 OR CL 297939 OR CL297939 OR EMD-33512 OR EMD 33512 OR EMD33512))) AND (((("Atrial Fibrillation"[Mesh]) OR "Atrial Flutter"[Mesh]) OR "Tachycardia"[Mesh]) OR (tachycardia OR tachycardias OR tachyarrhythmia OR tachyarrhythmias OR atrial fibrillations OR fibrillation, atrial OR fibrillations, atrial OR familial atrial fibrillation OR auricular fibrillation OR auricular fibrillations OR fibrillation, auricular OR fibrillations, auricular OR atrial flutters OR flutter, atrial OR flutters, atrial OR auricular flutter OR auricular flutters OR flutter, auricular OR flutters, auricular))	215
#10	Search (((("Atrial Fibrillation"[Mesh]) OR "Atrial Flutter"[Mesh]) OR "Tachycardia"[Mesh]) OR (tachycardia OR tachycardias OR tachyarrhythmia OR tachyarrhythmias OR atrial fibrillations OR fibrillation, atrial OR fibrillations, atrial OR familial atrial fibrillation OR auricular fibrillation OR auricular fibrillations OR fibrillation, auricular OR fibrillations, auricular OR atrial flutters OR flutter, atrial OR flutters, atrial OR auricular flutter OR auricular flutters OR flutter, auricular OR flutters, auricular))	126158
#9	Search (((("Bisoprolol"[Mesh]) OR bisoprolol) OR (bisoprolol OR Concor OR Bisoratio OR Coronal OR Sobycor OR CL-297939 OR CL 297939 OR CL297939 OR EMD-33512 OR EMD 33512 OR EMD33512)) OR (bisoprolol OR concord OR bis ratio OR coronal OR sobycor OR CL-297939 OR CL 297939 OR CL297939 OR EMD-33512 OR EMD 33512 OR EMD33512))	33355
#8	Search tachycardia OR tachycardias OR tachyarrhythmia OR tachyarrhythmias OR atrial fibrillations OR fibrillation, atrial OR fibrillations, atrial OR familial atrial fibrillation OR auricular fibrillation OR auricular fibrillations OR fibrillation, auricular OR fibrillations, auricular OR atrial flutters OR flutter, atrial OR flutters, atrial OR auricular flutter OR auricular flutters OR flutter, auricular OR flutters, auricular	126158
#7	Search "Tachycardia"[Mesh]	43413
#6	Search "Atrial Flutter"[Mesh]	5331
#5	Search "Atrial Fibrillation"[Mesh]	41309
#4	Search bisoprolol OR concord OR bis ratio OR coronal OR sobycor OR CL-297939 OR CL 297939 OR CL297939 OR EMD-33512 OR EMD 33512 OR EMD33512	33320
#3	Search bisoprolol OR Concor OR Bisoratio OR Coronal OR Sobycor OR CL-297939 OR CL 297939 OR CL297939 OR EMD-33512 OR EMD 33512 OR EMD33512	24547
#2	Search bisoprolol	1436
#1	Search "Bisoprolol"[Mesh]	926

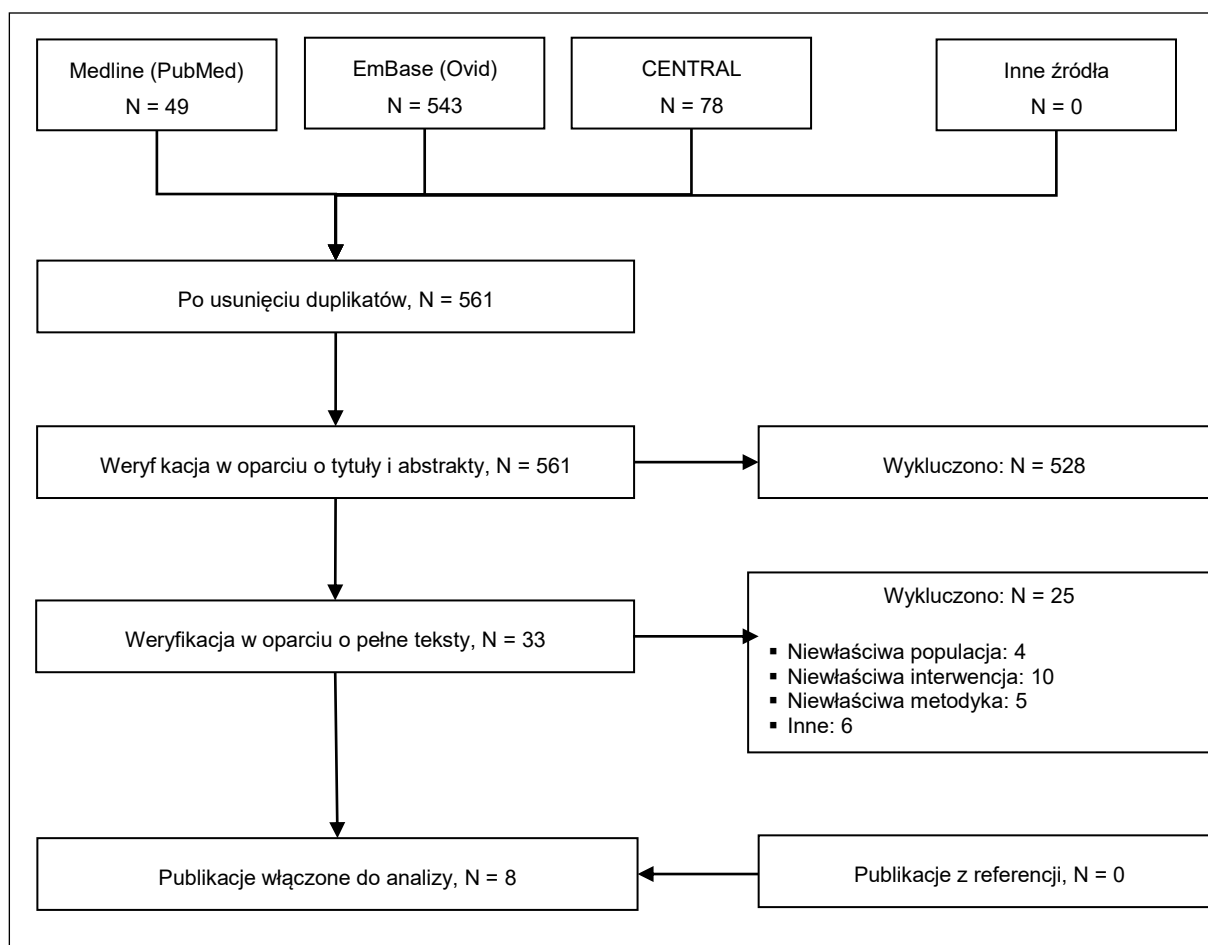
Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 14.10.2016 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp bisoprolol fumarate/ or bisoprolol.mp. or exp bisoprolol/	7948
2	(bisoprolol or Concor or Bisoratio or Coronal or Sobycor or CL-297939 or CL 297939 or CL297939 or EMD-33512 or EMD 33512 or EMD33512).af.	33667
3	atrial fibrillation.mp. or exp atrial f brillation/ or exp heart arrhythmia/	356757
4	atrial flutter.mp. or exp heart atrium flutter/	10530
5	tachycardia.mp. or exp tachycardia/	112811
6	(tachycardia or tachycardias or tachyarrhythmia or tachyarrhythmias or atrial fibrillations or fibrillation, atrial or f brillations, atrial or familial atrial fibrillation or auricular fibrillation or auricular fibrillations or f brillation, auricular or fibrillations, auricular or atrial flutters or flutter, atrial or flutters, atrial or auricular flutter or auricular flutters or flutter, auricular or flutters, auricular).af.	114357
7	1 or 2	33667
8	3 or 4 or 5 or 6	362850
9	7 and 8	2345
10	limit 9 to yr="2014 - 2016"	543

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 14.10.2016 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Bisoprolol] explode all trees	289
#2	bisoprolol or Concor or Bisoratio or Coronal or Sobycor or CL-297939 or CL 297939 or CL297939 or EMD-33512 or EMD 33512 or EMD33512 (Word variations have been searched)	1659
#3	MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees	3211
#4	MeSH descriptor: [Atrial Flutter] explode all trees	280
#5	MeSH descriptor: [Tachycardia] explode all trees	1539
#6	tachycardia or tachycardias or tachyarrhythmia or tachyarrhythmias or atrial fibrillations or fibrillation, atrial or f brillations, atrial or familial atrial fibrillation or auricular f brillation or auricular fibrillations or fibrillation, auricular or fibrillations, auricular or atrial flutters or flutter, atrial or flutters, atrial or auricular flutter or auricular flutters or flutter, auricular or flutters, auricular (Word variations have been searched)	12612
#7	#1 or #2	1659
#8	#3 or #4 or #5 or #6	12627
#9	#7 and #8	78

9.3. Diagram selekcji badań



9.4. Zmiany w zakresie zarejestrowanych wskazań, specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności oraz działań niepożądanych leku względem wersji ChPL wykorzystanej do poprzedniego opracowania Agencji

Przeprowadzono porównanie Charakterystyk Produktów Leczniczych Bisoratio, Coronal oraz Sobycor – wersji najbardziej aktualnych dostępnych na stronie URPL oraz wersji starszych, które wykorzystano podczas prac nad poprzednim opracowaniem Agencji: AOTM-BP-434-7/2014. Charakterystyki Produktów Leczniczych zostały porównane pod kątem wskazań rejestracyjnych, specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności oraz działań niepożądanych.

Porównanie Charakterystyk Produktu Leczniczego Bisoratio:

Wskazania: bez zmian.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

Do najnowszej wersji ChPL Bisoratio dodano: informację dotyczącą stosowania bisoprololu w populacji osób z łuszczycą, informację o konieczności wprowadzenia fazy doboru dawki oraz dalsze informacje dotyczące przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego i nagłego przerwania leczenia bisoprololem.

Działania niepożądane:

Do najbardziej aktualnej wersji ChPL Bisoratio dodano działania niepożądane tj., zaburzenia naczyniowe w postaci niedociśnienia, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca (występujące często) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci artropatii (występujące niezbyt często).

Dodatkowo, częstość występowania niektórych działań niepożądanych podano z podziałem na współistniejące jednostki chorobowe, np. w najnowszej wersji ChPL Bisoratio, zaburzenia serca w postaci bradykardii występują bardzo często u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, natomiast u pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową są zjawiskiem niezbyt częstym (w starszej wersji ChPL Bisoratio wskazano jedynie, że bradykardia występuje niezbyt często). Podobna sytuacja jest w przypadku zaburzenia serca w postaci nasilenia istniejącej niewydolności serca. Według najnowszej wersji ChPL Bisoratio występuje ona często u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, a niezbyt często u pacjentów z nadciśnieniem lub dławicą piersiową, podczas gdy w starszej wersji ChPL Bisoratio wskazano jedynie, że nasilenie niewydolności serca występuje niezbyt często.

W najbardziej aktualnej wersji ChPL Bisoratio nie wymieniono działań niepożądanych, które są umieszczone w starszej wersji ChPL, tj.:

- występujące często: zaburzenia układu nerwowego w postaci uczucia zmęczenia i (lub) wyczerpania, zaburzenia naczyniowe w postaci choroby Raynauda i wystąpienie lub nasilenie chromania przestankowego oraz zaburzenia żołądka i jelit w postaci bólów brzucha;
- występujące niezbyt często: zaburzenia naczyniowe w postaci niedociśnienia ortostatycznego; oraz
- występujące rzadko: zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci hipoglikemii i zaburzenia układu immunologicznego w postaci alergicznego nieżytu nosa, pojawienia się przeciwciał przeciwjądrowych z rzadkimi zespołami klinicznymi takimi jak zespół toczeniowy, które ustępują wraz z zakończeniem leczenia.

Porównanie Charakterystyk Produktu Leczniczego Coronal:

Wskazania: bez zmian.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

Do najnowszej wersji ChPL Coronal dodano informację dotyczącą rozpoczynania terapii od małych dawek leku.

Działania niepożądane:

W najnowszej wersji ChPL Coronal nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych w porównaniu do starszej wersji. Zmieniono natomiast jednostki miary zastosowane odnośnie częstości – w nowszej wersji częstość występowania działań niepożądanych jest określana jako przedział ilości osób, natomiast w starszej wersji ChPL jako procenty.

Porównanie Charakterystyk Produktu Leczniczego Sobycor: bez zmian.

Źródło: ChPL Bisoratio, ChPL Bisoratio (nieaktualna), ChPL Coronal, ChPL Coronal (nieaktualna), ChPL Sobycor, ChPL_Sobycor (nieaktualna)

10. Piśmiennictwo

Publikacje	
ACC/AHA/HRS 2015	2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia, Journal Of The American College Of Cardiology Vol. 67, No. 13, 2016
BCG 2015	Atrial Fibrillation – Diagnosis and Management, BCGuidelines.ca: Atrial Fibrillation – Diagnosis and Management (2015)
Cantarella 2015	Cantarella G., La CamerA G., Balbo F. et al., Diagnosis And Treatment Of Inappropriate Sinus Tachycardia Syndrome In A Patient Scheduled For Surgery: Clinical Case, Acta Medica Mediterranea, 2015, 31: 83
ChPL Bisoratio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bisoratio (http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Bisoratio_tab_5_10.pdf , data dostępu: 12.10.2016 r.)
ChPL Bisoratio (nieaktualna)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bisoratio wykorzystana podczas prac nad poprzednim opracowaniem Agencji: AOTM-BP-434-7/2014
ChPL Coronal	Charakterystyka Produktu Leczniczego Coronal (http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Coronal_tab_pow_5_10.pdf , data dostępu: 12.10.2016 r.)
ChPL Coronal (nieaktualna)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Coronal wykorzystana podczas prac nad poprzednim opracowaniem Agencji: AOTM-BP-434-7/2014
ChPL Sobycor	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sobycor (http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Sobycor.pdf , data dostępu: 12.10.2016 r.)
ChPL Sobycor (nieaktualna)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sobycor wykorzystana podczas prac nad poprzednim opracowaniem Agencji: AOTM-BP-434-7/2014
Dane NFZ	Dane NFZ zaczerpnięte z komun katów DGL: http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6879.html (data dostępu: 28.10.2016 r.) http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6933.html (data dostępu: 28.10.2016 r.)
Deniel 2016	Deniel A., Fedrizzi S., Lelong-Boulouard V. et al., Fatal Cardiac Arrest Associated With Concomitant Bisoprolol And Verapamil Overdose, JAGS (Journal of the American Geriatrics Society), February 2016–VOL. 64, NO. 2
ESC 2016	2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw210
Gucyetzmez 2015	Güçyetzmez B., Korkut Atalan H., Aoglu H. et al., Nocturnal hypoxia and the success rate of standard atrial fibrillation treatment: a case report, Journal of Medical Case Reports (2015) 9:133, DOI 10.1186/s13256-015-0616-6
Katritsis 2016	Katritsis D.G., Zografos T., Katritsis G.D. et al., Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug therapy in patients with symptomatic atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a randomized, controlled trial, Europace Advance Access published May 12, 2016, doi:10.1093/europace/euw064
Kozak 2015	Kozak H.H., Uca A.U. i Uguz F., Bisoprolol-induced Delirium In A Patient With Ischemic Stroke: A Case Report, Turkish Journal of Geriatrics 2015;18(1):92-96
Lafuente 2015	Lafuente-Lafuente C., Valembos L., Bergmann J.F., Belmin J., Antiarrhythmics formaintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD005049. DOI: 10.1002/14651858.CD005049.pub4.
McKenzie 2015	McKenzie G.A.G., Porter B. i Kaprielian R., An 89-year-old man presents with worsening heart failure, Heart published online December 29, 2015
Opinia RP	Opinia Rady Przejrzystości nr 319/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną bisoprololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Peters 2016	Peters S., Tachycardiomyopathy: A case of dilated cardiomyopathy due to permanent junctional reentrant tachycardia, International Journal of Cardiology (2016), doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.172