



Rekomendacja nr 139/2024

z dnia 6 grudnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Trandate (labetalol)

we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Trandate (labetalol) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży.

Uzasadnienie rekomendacji

Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych dotyczących stosowania labetalolu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży.

Zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową, które oceniały leczenie nadciśnienia tętniczego o ostrym początku u kobiet w ciąży (Bhat 2023) oraz skuteczność doustnych leków przeciwnadciśnieniowych w leczeniu łagodnego nadciśnienia ciążowego (Bone 2022). Ponadto uwzględniono cztery badania pierwotne porównujące labetalol z nifedypiną (Harshitha 2024; Nimbark 2024) oraz metyldopą (Rauf 2021; Sultana). Odnalezione dowody naukowe wskazują na korzyści kliniczne ze stosowania labetalolu w ocenianym wskazaniu.

Pod uwagę wzięto także wytyczne towarzystw naukowych, które zalecają labetalol, obok metyldopy lub nifedypiny, jako lek pierwszego wyboru w leczeniu stanów nieostrych nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży.

Należy również wskazać, że labetalol w analizowanym wskazaniu został uwzględniony na wykazie z dnia 10 czerwca 2024 r. dotyczący leków we wskazaniach kardiologicznych. Dotychczas labetalol był importowany dla kilkunastu pacjentek. Zakładając, że liczba pacjentek nie ulegnie znaczącej zmianie, przy uwzględnieniu kosztu preparatu, można przypuszczać, że obciążenie budżetu płatnika pozostanie na zbliżonym poziomie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Trandate, Labetalol, we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

W ciąży wyróżnia się dwa główne rodzaje nadciśnienia tętniczego: nadciśnienie, które występowało wcześniej lub rozwinęło się przed 20. tygodniem ciąży i utrzymuje się po 12 tygodniach od porodu, oraz nadciśnienie ciążowe, które pojawia się po 20. tygodniu ciąży i ustępuje w ciągu 12 tygodni od porodu.

Stan przedrzucawkowy to zespół dysfunkcji wielonarządowej stanowiący powikłanie nadciśnienia w ciąży, poważny rokowniczo dla przebiegu ciąży i ryzyka sercowo-naczyniowego kobiety w przyszłości. Pojawia się zwykle między 20. tygodniem ciąży a trzecią dobą połogu, im wcześniej, zwłaszcza przed 32. tygodniem ciąży, tym gorsze rokowanie dla ciąży.

Do poważnych powikłań nadciśnienia w ciąży należą także zespół HELLP (charakteryzujący się zaburzeniami układu krzepnięcia, uszkodzeniem wątroby i małopłytkowością) oraz rzucawka (eklampsją), czyli wystąpienie objawów uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku podejrzenia wtórnego nadciśnienia (np. zwężenie tętnicy nerkowej lub pheochromocytoma) u ciężarnej, diagnostykę i leczenie należy przeprowadzić przed III trymestrem ciąży, a optymalnie pełną diagnostykę w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego przed ciążą.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego, oprócz doustnego labetalolu, zalecają stosowanie metyldopy lub nifedypiny w pierwszej linii leczenia stanów nieostrych nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży.

Aktualnie w Polsce brak jest dostępnej refundowanej technologii alternatywnej w ocenianym wskazaniu.

Należy jednak wskazać, że na wykazie z dnia 10 czerwca 2024 r. dotyczącego leków we wskazaniach kardiologicznych, wymagających stosowania dłużej niż 30 dni w określonym stanie klinicznym i rekomendowanych w wytycznych postępowania klinicznego, w stosunku do których wnioskodawca nie złożył dotychczas wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu w danych wskazaniach oraz upłynęła wyłączność rynkowa znalazły się *labetalolum*, *methyl dopum* oraz *nifedipinum* we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą.

Opis wnioskowanego świadczenia

Trandate (labetalol) obniża ciśnienie krwi przede wszystkim poprzez blokowanie receptorów alfaadrenergicznych w tętniczkach obwodowych zmniejszając opór obwodowy. Występująca jednocześnie blokada receptorów beta chroni serce przed odruchem współczulnym wywołanym przez rozszerzenie naczyń obwodowych. Rzut serca obniża się nieznacznie w spoczynku i po umiarkowanym wysiłku. Wzrost ciśnienia skurczowego podczas wysiłku obniża się po zastosowaniu Trandate, odpowiednio zmiany ciśnienia rozkurczowego utrzymują się w normie.

Produkt leczniczy Trandate nie jest zarejestrowany na terenie Polski. Zgodnie z odnalezionym Podsumowaniem Charakterystyki Produktu jest on wskazany do stosowania m.in. w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy włączono:

- Bhat 2023 – przegląd systematyczny z metaanalizą, porównujący skuteczność leczenia lekami przeciwnadciśnieniowymi u kobiet w połogu, wraz z kategoryzacją według drogi podania. W analizie uwzględniono 74 badania z udziałem 8 324 pacjentek. Oceniane grupy leczenia obejmowały dożylny labetalol (BBIV), dożylną hydralazynę (DIV), dożylnie nitroglicerynę (NTG), dożylny bloker kanału wapniowego (niespecyficzny) (CCBIV), dożylnie ketanserynę (5HT2B), dożylnie diazoksyd (BZO), dożylnie urapidyl (ABIV), doustny labetalol (BBPO), doustną nifedypinę (CCBPO), nifedypinę podjęzykową (CCBSL), epoprostenol w infuzji (PRO), doustną nifedypinę + metyldopę (CCBAG), doustną metyldopę (AAG) i doustną prazosynę (ABPO);
- Bone 2022 - przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniono doustne leki przeciwnadciśnieniowe w leczeniu łagodnego nadciśnienia ciążowego. Do przeglądu włączono 61 badań, które obejmowały 6 923 kobiet. Wyniki oparto o dane z badań porównujących placebo z labetalolem (N=7 badań, 4 448 kobiet), metyldopą (N=5 badań, 2 981 kobiet), blokerami kanału wapniowego (N=5 badań, 4 262 kobiety) oraz beta-blokerami (N=5 badań, 1 342 kobiety).
- badania pierwotne:
 - Harshitha 2024 – randomizowane badanie porównujące labetalol i nifedypinę w leczeniu zaburzeń nadciśnieniowych u kobiet w ciąży. Do badania włączono 100 pacjentek;
 - Nimbark 2024 - prospektywne badanie interwencyjne porównujące skuteczność labetalolu i nifedypiny. Do badania włączono 200 kobiet w ciąży z nadciśnieniem tętniczym (≥ 140 mmHg ciśnienia skurczowego lub ≥ 90 mmHg ciśnienia rozkurczowego) po 20. tygodniu ciąży;
 - Rauf 2021 – randomizowane badanie porównujące doustny labetalol i doustną metyldopę w leczeniu nadciśnienia indukowanego ciążą. Do badania włączono po 175 kobiet do grupy stosującej odpowiednio labetalol lub metyldopę;
 - Sultana 2021 – prospektywne badanie obserwacyjne dla porównania skuteczności labetalolu i metyldopy w leczeniu nadciśnienia u kobiet w ciąży. Do badania włączono łącznie 150 kobiet.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Bhat 2023

Wyniki przeglądu z metaanalizą Bhat 2023¹ wykazały, że doustny labetalol (BBPO) znajduje się w rankingu na:

¹ W ramach analizy porównania pośredniego obliczano ranking danego leku względem pozostałych leków uwzględnionych w porównaniu pośrednim - wyznaczano parametr SUCRA (ang. *surface under the cumulative ranking*), który jest liczbową wypadkową wszystkich rang, wyskalowaną w ten sposób, że przyjmuje wartości od 0 do 100 (zero w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania najgorszej rangi przez dane leczenie, oraz 100 w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania rangi nr 1).

- 3. miejscu (SUCRA=0,73)² w odniesieniu do głównego punktu końcowego, tj. czasu do osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi;
- 2. miejscu (SUCRA=0,82)³ w odniesieniu do II-rzędowego punktu końcowego, tj. przyjęcie noworodka na oddział intensywnej terapii.

Bone 2022

Analiza wyników przeglądu Bone 2022 wykazała istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść labetalolu względem komparatorów w zakresie:

wyniki dla populacji matek

- częstości występowania ciężkiego nadciśnienia dla porównania labetalol vs metyldopa: OR=0,51 (95%CI: 0,27; 0,95);
- częstości występowania białkomoczu dla porównania:
 - labetalol vs metyldopa: OR=0,66 (95%CI: 0,44; 0,99);
 - labetalol vs blokery kanału wapniowego: OR=0,66 (95%CI: 0,41; 0,96);

wyniki dla płodu/novorodka

- częstości zgonu płodu/novorodka dla porównania labetalol vs placebo/brak terapii: OR=0,54 (95%CI: 0,30; 0,98).

Ponadto wyniki przeglądu Bone 2022 wykazały, że wszystkie powszechnie stosowane leki przeciwnadciśnieniowe (labetalol, inne β -blokery, metyldopa, blokery kanału wapniowego oraz terapia mieszana/wielolekowa) skutkowały zmniejszeniem ryzyka wystąpienia ciężkiego nadciśnienia w porównaniu z placebo lub brakiem terapii. Szacunkowe wyniki wskazują na IS zmniejszenie ryzyka o 68% w przypadku terapii wielolekowej (OR=0,32 [95% CI: 0,12; 0,80]), 67% w przypadku labetalolu (OR=0,33 [95% CI: 0,20; 0,52]) oraz 37% w przypadku blokerów kanału wapniowego (OR=0,63 [95% CI: 0,39; 0,93]).

Harshitha 2024

W badaniu Harshitha 2024:

- raportowano spadek średniego ciśnienia tętniczego (MAP, ang. *mean arterial pressure*) od momentu przyjęcia do 72 godz. zarówno w grupie labetalolu (132,07 vs 93,51), jak i w grupie nifedypiny (132,34 vs 96,74);
- w grupie nifedypiny zaobserwowano szybki spadek średniego ciśnienia tętniczego (MAP), podczas gdy w grupie labetalolu spadek ten był stopniowy i utrzymywał się przez dłuższy czas;
- w grupie labetalolu odnotowano wyższy wynik płodowy w kontekście żywych urodzeń (96% vs 84%), podczas gdy w grupie nifedypiny częściej konieczne było przyjęcie noworodków na oddział intensywnej terapii (18% vs 10%) oraz występowały przypadki porodów przedwczesnych.

Autorzy badania Harshitha 2024 konkludują, że doustny labetalol zapewnia lepszą i bardziej stabilną kontrolę nadciśnienia w ciąży w porównaniu do doustnej nifedypiny.

Nimbark 2024

² 1. miejsce CCBPO (SUCRA=0,84), 2. miejsce CCBSL (SUCRA=0,78)

³ 1. miejsce AAG (SUCRA=0,89)

Zgodnie z wnioskami autorów badania zarówno doustny labetalol, jak i doustna nifedypina wykazały podobną skuteczność, jednak pod względem działań niepożądanych i tolerancji, labetalol okazał się lepszy niż nifedypina.

W grupie stosujących labetalol nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych, natomiast w grupie leczonej nifedypiną wystąpiły zawroty głowy (0,5%), kołatanie serca (1%) oraz bóle głowy (1,5%).

Ponadto odnotowano:

- zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego (ang. *intrauterine growth restriction*, IUGR):
 - labetalol: 2 przypadki (1%) vs nifedypina: 6 przypadków (3%);
- małowodzie:
 - labetalol: 4 przypadki (2%) vs nifedypina: 6 przypadków (3%);
- obumarcie wewnątrzmaciczne (ang. *intrauterine demise*, IUD) wystąpiło wyłącznie w grupie labetalolu: 2 przypadki (1%).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi grupami.

Rauf 2021

W grupie labetalolu kontrola ciśnienia krwi została osiągnięta u 148 kobiet (84,6%), podczas gdy w grupie metyldopy u 123 kobiet (70,3%). Skuteczność w kontrolowaniu ciśnienia krwi była istotnie wyższa w grupie labetalolu w porównaniu do grupy metyldopy.

Zgodnie z wnioskami autorów doustny labetalol wykazał większą skuteczność w leczeniu nadciśnienia indukowanego ciążą niż doustna metyldopa.

Sultana 2021

Na początku badania nie stwierdzono istotnej różnicy w skurczowym (SBP) oraz rozkurczowym ciśnieniu tętniczym (DBP) pomiędzy ocenianymi grupami. Po 8 dniach ciśnienie tętnicze było istotnie niższe w grupie pacjentek stosujących labetalol w porównaniu do grupy stosujących metyldopę:

- SBP: labetalol $123,41 \pm 7,42$ mmHg vs metyldopa $126,62 \pm 7,33$ mmHg; $p=0,009$;
- DBP: labetalol $77,18 \pm 4,39$ mmHg vs metyldopa $79,64 \pm 5,9$ mmHg; $p=0,005$.

Autorzy badania wskazali, że doustny labetalol jest skuteczniejszy niż metyldopa w obniżaniu zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia krwi u kobiet z nadciśnieniem ciążowym.

Ograniczenia analizy

Włączone przeglądy systematyczne mogą zawierać błędy w selekcji badań lub uwzględniać publikacje o słabej jakości metodologicznej, tym samym wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone.

Ponadto wyniki przeglądu Bhat 2023 należy interpretować z ostrożnością, ponieważ wartości SUCRA mogą nie wskazywać, czy różnice między interwencjami mają klinicznie znaczące rozmiary efektu.

Dodatkowo większość odnalezionych badań pierwotnych dotyczyło populacji innych niż europejska (badanie Nimbark 2024 obejmowało populację hinduską, a badania Rauf 2021 i Sultana 2021 populację pakistańską).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2023 r. zrefundowano łącznie 86 opakowań produktu zawierającego labetalol dla 11 pacjentek, w tym:

- dla 4 pacjentek 33 opakowania o mocy 100 mg (Aspen Pharma) za łączną kwotę refundacji 2 640 zł;
- dla 1 pacjentki 6 opakowań o mocy 100 mg (Glaxo Smith Kline)⁴;
- dla 2 pacjentek 8 opakowań o mocy 200 mg (Aspen Pharma) za łączną kwotę refundacji 1 040 zł;
- dla 4 pacjentek 39 opakowań o mocy 200 mg (Kern Pharma) za łączną kwotę refundacji 2 963,22 zł.

Koszt jednego opakowania produktu leczniczego zawierającego labetalol wynosił:

- 100 mg, Aspen Pharma – 80,00 zł za 75 tabletek;
- 200 mg, Aspen Pharma – 130,00 zł za 75 tabletek;
- 200 mg, Kern Pharma – 75,98 zł za 30 tabletek.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

⁴ Nie wskazano kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia łączny koszt refundacji labetalolu w 2023 r. w ramach importu docelowego wyniósł 6 643,22 zł (nie uwzględniono kosztu 6 opakowań produktu leczniczego o mocy 100 mg - podmiot odpowiedzialny Glaxo Smith Kline).

Średni koszt labetalolu wyniósł 1,1044 zł za 100 mg.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku aktualizacji odnaleziono 6 wytycznych odnoszących się do leczenia nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży (ISSHP 2021, AHA 2022, NICE 2023, ESH 2023, SOMANZ 2023, ESC 2024)

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, doustny labetalol jest zalecany jako jedna z opcji terapeutycznych obok metyldopy i nifedypiny w pierwszej linii leczenia stanów nieostrych nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z 30.07.2024 r. (znak pisma: PLD.45340.1503.2024.1.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Trandate (labetalol) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 134/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Trandate (labetalol), we wskazaniu nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2024 z dnia 25 listopada 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Trandate (labetalol), we wskazaniu nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży;
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację: Trandate (labetalol) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży. Nr: OT.4211.26.2024. (Aneks do opracowania nr: AOTM-OT-431-13/2013). Data ukończenia: 21 listopada 2024 r.