



Opinia Rady Przejrzystości

nr 371/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną propranololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną propranololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – leczenie naczynek wczesnoniemowlęcych – u dzieci do 18 roku życia.

Rada uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną propranololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego profilaktyka migreny – u dzieci do 6 roku życia.

Uzasadnienie

Umiarkowanej i słabej jakości badania kliniczne i wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania propranololu w leczeniu naczynek wczesnoniemowlęcych. Jednocześnie, pomimo, iż lek ten jest rekomendowany w praktyce klinicznej, dostępne wyniki badań klinicznych i przeglądów systematycznych nie potwierdzają jednoznacznie skuteczności propranololu w profilaktyce migreny u małych dzieci.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z 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 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **propranololum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną propranololum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
909		Propranolol WZF, tabl. , 10 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990112111	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nioselektywne - do stosowania doustnego	Leczenie naczynek wczesnoniemowlęcych - u dzieci do 18 roku życia; Profilaktyka migreny - u dzieci do 6 roku życia; Naczyniaki płaskie, naczyniaki jamiste
910	propranololum	Propranolol WZF, tabl. , 40 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990112210		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Naczyniaki

Naczyniak to zaburzenie rozwojowe o charakterze nowotworu niezłośliwego wywodzącego się z włóścińcek, którego istotę stanowi proliferacja komórek śródbłonka i mastocytów.

Naczyniaki płaskie (*naevus flammeus, port wine naevus*)

Naczyniak płaski leży w poziomie skóry, jest często jednostronny, umiejscowiony głównie na karku i twarzy, występuje we wczesnym dzieciństwie. Zmiany o centralnej lokalizacji mogą ustępować samoistnie, jednostronne (brzeżne) utrzymują się trwale.

Naczyniaki płaskie jednostronne umiejscowione na twarzy wzdłuż przebiegu nerwu trójdzielnego mogą łączyć się ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym i jaskrą (zespół Sturge'a-Webera).

Naczyniaki płaskie umiejscowione na kończynie mogą być związane ze znacznym przerostem kości i tkanek miękkich oraz rozszerzeniami żyłakowatymi (zespół Klippela-Trenaunaya).

Naczyniaki jamiste (*haemangioma cavernosum*)

Zmiany są skórne (wyniosłe guzki) lub podskórne (*varietas subcutanea*), a najczęściej jest to postać mieszana. Wykwity guzowate są barwy sinoczerwonej, najczęściej umiejscawiają się na twarzy i owłosionej skórze głowy, niekiedy jednostronnie. Nierzadko usadawiają się również na błonach śluzowych jamy ustnej, powodując powiększenie języka (*macroglossia*) i obrzęk warg. Może dojść do zaników kostnych.

Występują we wczesnym dzieciństwie, powiększając się zazwyczaj wraz ze wzrostem dziecka. W 70% przypadków ustępują samoistnie, zwłaszcza w następstwie ucisku lub urazów mechanicznych, które powodują rozpad.

Rozległe naczyniaki jamiste u noworodków mogą być połączone z trombocytopenią, wywołaną zużyciem płytek krwi wskutek wykrzepiania wewnątrznaczyniowego – zespół Kasabacha-Merritta. Trombocytopenia cofa się po ustąpieniu naczynek (samoistnie lub w wyniku leczenia).

Naczyniaki wczesnoniemowlęce (*wczesnodziecięce*)

Naczyniaki wczesnodziecięce to guzy charakteryzujące się wysoką aktywnością metaboliczną; ze wzmożoną wymianą komórek śródbłonka, komórek tucznych, fibroblastów i makrofagów w okresie proliferacji objawiająca się zmianami wielkości, kształtu, zabarwienia i spoistości; z nieuchronnie następującą fazą inwolucji, podczas której na skutek zmniejszenia aktywności metabolicznej guza dochodzi do jego stopniowego zaniku. Szczególną cechą naczynek jest ich gwałtowny wzrost w okresie noworodkowym, znacznie szybszy niż wzrost dziecka, rozpoczynający się w ciągu kilku tygodni po urodzeniu. Faza proliferacyjna trwa około 6 do 12, a nawet do 18 miesięcy. Kluczową rolę w tej fazie odgrywają czynniki wzrostu, takie jak podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF), czy naczyniowy, śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), a także proteazy (urokinaza, kolagenaza typu IV) oraz cząsteczki adhezyjne. Komórki śródbłonka w danej lokalizacji zachowują się raczej jak w okresie embrionalnym, niż noworodkowym, namnażając się znacznie szybciej niż inne.

Częstość występowania naczynek sięga do 10% niemowląt (inne źródła: ok. 4-5%). U dziewczynek występują 2-5 razy częściej niż u chłopców. Liczba naczynek maleje z wiekiem, część z nich zanika, i po 10. rż. zostaje <10%.

W roku 2008 zanotowano w Polsce 414 000 żywych urodzeń, wśród których zmiany naczyniowe, przede wszystkim naczyniaki wczesnodziecięce, obserwowano u około 40 000 dzieci. Większość z nich nie wymaga leczenia, ale około 10-15% tych Dzieci potrzebuje leczenia specjalistycznego, ze względu na zagrażające zdrowiu lub życiu ciężkie zaburzenia czynności narządów, lokalizację, gwałtowne powiększanie się lub tendencję do krwawienia bądź owrzodzenia w okresie proliferacji. Sytuacja taka łącznie dotyczy około 4 000- 6 000 nowych pacjentów w każdym kolejnym roku.

Migrena

Migrena jest najczęstszym ostrym i nawracającym syndromem bólu głowy u dzieci. Charakteryzuje się okresowymi epizodami napadowego bólu głowy, połączonego z nudnościami, wymiotami i bólem brzucha.

Migrena występuje w każdym wieku i może wystąpić już w wieku niemowlęcym. W 50% przypadków choroba objawia się w wieku <20 lat.

Częstość występowania migreny zależy od wieku, płci i rasy; przed okresem dojrzewania wynosi ~4%, następnie zwiększa się do 35 rz., szybciej u płci żeńskiej niż męskiej. Na migrenę choruje średnio 6% mężczyzn i 18% kobiet (w grupie wiekowej 30-35 lat nawet 30%).

Kliniczna i demograficzna charakterystyka migreny została oceniona w oparciu o ankietę przeprowadzoną na rodzicach dzieci w wieku 5-13 lat w Cleveland. Migrenę raportowano w 222 przypadkach na 2572 respondentów (8,6%). Wystąpienie migreny w wieku od 4 do 5 lat raportowano w 30,6% przypadków, a pozytywną historię rodzinną w 65,8%.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Propranolol

Propranolol jest kompetencyjnym antagonistą receptorów adrenergicznych beta1 i beta2. Pozbawiony jest właściwości agonistycznych w stosunku do receptorów beta, stabilizuje natomiast błony w stężeniu od 1 do 3 mg/l, ale stężenie takie jest rzadko uzyskiwane podczas stosowania preparatu doustnie. Kompetencyjny antagonizm wobec receptorów beta został wykazany u ludzi poprzez równoległe przesunięcie w prawo krzywej zależności dawka-częstość rytmu serca dla beta agonisty, takiego jak izoprenalina. Propranolol, podobnie jak inne beta-adrenolityki, wykazuje działanie inotropowo ujemne i dlatego jest przeciwwskazany w przypadku niewyrównanej niewydolności serca.

Alternatywne technologie medyczne

Naczyniaki

Alternatywne technologie medyczne w terapii naczyniaków obejmują: terapię laserem, glikokortykosteroidy (doustnie, dożylnie lub iniekcja bezpośrednio do zmiany), a także leczenie operacyjne.

Migrena

Wytyczne ANN/CNS 2004 jako leki stosowane w profilaktyce migreny wskazują cyproheptadynę, leki przeciwnadciśnieniowe (propranolol, klonidyna), leki przeciwdepresyjne (amitryptalinę, trazodon, pizotyfen), leki przeciwdrgawkowe (walproinian sodu+kwas walproinowy, topiramet, lewetyracetam), antagonistów wapnia (nimodypina, flunarazyna).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Propranolol w naczyniakach

W ramach przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono 4 badania wtórne oceniające skuteczność propranololu w leczeniu naczyniaków u dzieci. Badanie Spiteri Cornish 2011 oceniało stosowanie propranololu w terapii okołooocznych naczyniaków wczesnoniemowlęcych. Celem badania Izadapanah 2013 była ocena skuteczności propranololu w porównaniu do stosowania kortykosteroidów w terapii naczyniaków wczesnoniemowlęcych. Badanie Peridis 2011 oceniało stosowanie propranololu w terapii naczyniaków wczesnoniemowlęcych dróg oddechowych, natomiast w badaniu Marqueling 2013 populację stanowili pacjenci pediatriczni z naczyniakami.

Przegląd systematyczny Spiteri Cornish 2011 obejmował publikacje wydane do 4 tygodnia lutego 2011 roku. Do analizy włączono 19 badań w których udział wzięto łącznie 100 pacjentów z diagnozą okołooocznych wczesnodziecięcych naczynek włosowatych. Wiek pacjentów wynosił od 1 tygodnia do 18 miesięcy. Średnia wieku wyniosła 4,8 miesiąca. Propranolol podawano w dawce 1-3 mg/kg/dzień, a dawka 2 mg/kg/dzień była najczęściej stosowaną. Długość terapii wynosiła od 2 tygodni do 1 roku (średnia 6,9 miesiąca). We wszystkich analizowanych przypadkach, naczyniaki ustąpiły po 2-4 miesiącach leczenia. Poprawę lub ustąpienie zmian obserwowano w 96/100 przypadków. W 4 pozostałych przypadkach terapię propranololem przerwano z następujących przyczyn: obniżone ciśnienie (n=1), początek astmy (n=1), hipoglikemia (n=1), brak odpowiedzi na leczenie (n=1). Po zakończeniu leczenia, nawrót choroby wystąpił u 15% pacjentów, co w opinii autorów nie było związane z czasem trwania leczenia i wiekiem pacjenta. W 6 przypadkach ponownie zaczęto podawać propranolol przez 6-54 tygodni (średnio 9,3 tygodnia) i u wszystkich zaobserwowano dobrą odpowiedź na leczenie. Pozostałe przypadki nie wymagały podawania propranololu.

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą Izadapanah 2013 było porównanie skuteczności propranololu z kortykosteroidami w terapii naczynek wczesnoniemowlęcych. Spośród 1 162 zidentyfikowanych publikacji, do analizy włączono 56 artykułów (opublikowanych od 1965 do marca 2012), spośród których 40 spełniło kryteria włączenia do metaanalizy.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa propranololu włączono 35 badań, obejmujących 799 pacjentów o średnim wieku $12,4 \pm 6,2$ miesiąca. Spośród nich, u 600 pacjentów terapii poddano zmiany umiejscowione na głowie i szyi, a u pozostałych 199 pacjentów zmiany były umiejscowione na tułowie lub kończynach. Dawkowanie propranololu najczęściej wynosiło 2 mg/kg/dzień podzielone na trzy lub cztery dawki w ciągu doby. Czas trwania terapii był różny, zależał od częstości odpowiedzi i wynosił od 4 tygodni do 12 miesięcy. W wszystkich poza jednym badaniem, odsetek odpowiedzi był wyższy niż 90%. W jednym badaniu zaobserwowano 50% odsetek odpowiedzi, który wzrósł do 95% po kolejnych rzucie terapii. W sumie, u 98,9% pacjentów zaobserwowano ustąpienie naczynek po terapii propranololem. Do meta-analizy włączono 24 badania w których uczestniczyło co najmniej 10 pacjentów. Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 97,3% ($I^2=68\%$; $p<0,0001$). U 96 z 699 pacjentów (13,7%) stosujących propranolol wystąpiły działania niepożądane. Porównanie terapii propranololem z terapią kortykosteroidami ukazało istotnie statystycznie większy odsetek odpowiedzi na korzyść propranololu (71,0% vs 97,3%; $p<0,0001$).

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą (Peridis 2011) była ocena skuteczności propranololu w terapii wczesnoniemowlęcych naczynek dróg oddechowych. W analizie uwzględniono 13 badań, opublikowanych do 1 września 2010 roku. Spośród włączonych do analizy publikacji, 10 raportowało wyniki studiów przypadków, 2 badań retrospektywnych i 1 badania obserwacyjnego. Sześć badań uzyskało ocenę 8 lub więcej gwiazdek w skali NOS.

Analiza objęła łącznie 36 pacjentów (3 chłopców, 30 dziewcząt, w przypadku jednego badania nie podano płci 3 pacjentów). Skuteczność terapii oceniano w oparciu o: ustąpienie objawów (8 badań), ocenę wizualną potwierdzającą redukcję rozmiaru naczyniaka (5 badań) oraz w jednym badaniu przy wykorzystaniu MRI.

Meta-analiza wyników 13 badań obejmujących 36 pacjentów ukazała skuteczność propranololu w terapii naczynek wczesnoniemowlęcych dróg oddechowych (OR=0,03; 95% CI: 0,01-0,12; $p<0,00001$).

W porównaniu do stosowania steroidów (7 badań, 15 pacjentów), propranolol okazał się istotnie statystycznie skuteczniejszy w terapii naczynek wczesnoniemowlęcych dróg oddechowych (OR=0,05; 95% CI: 0,00-0,24; $p=0,0002$).

W 5 badaniach (n=13 pacjentów) porównano skuteczność propranololu z laserem CO₂. Propranolol okazał się istotnie skuteczniejszy od terapii laserem (OR=0,03; 95% CI: 0,00-0,22; $p=0,0005$).

W 3 badaniach obejmujących populację 6 pacjentów porównano skuteczność stosowania propranololu z winkrystyną. Propranolol okazał się statystycznie istotnie skuteczniejszy od

winkrystyny w terapii naczynek wczesnoniemowłych dróg oddechowych (OR=0,04; 95% CI: 0,00-0,54; p=0,01).

Analiza wrażliwości wykazała zbliżone wyniki, gdy w meta-analizie uwzględniono: badania w których uczestniczyło ≥ 3 pacjentów (n=5) i badania o wysokiej jakości (n=6).

Średnia dawka propranololu w analizowanych badaniach wyniosła 2 mg/kg/dzień (zakres: 0,5-3 mg/kg/dzień). Średni okres terapii wyniósł 6 miesięcy (zakres: 1,5-10 miesięcy). Poprawę kliniczną obserwowano średnio po 3,8 dniach terapii (zakres: 24h-3 tygodnie).

Przegląd systematyczny Marqueling 2013 obejmował publikacje wydane od 12 czerwca 2008 do 15 czerwca 2012 roku. Do analizy włączono 41 badań w których udział wzięło łącznie 1 264 pacjentów z diagnozą naczynek wczesnodziecięcych. Spośród włączonych do analizy badań, 34 (83%) zostały opublikowane w latach 2011-2012. Badania opublikowane wcześniej to głównie małe studia przypadków, natomiast opublikowane w latach późniejszych obejmują większe badania retrospektywne i prospektywne badania kliniczne. Tylko jedno z włączonych badań było badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo.

Wiek pacjentów wynosił od 3 dni do 10 lat. Średnia wieku pacjentów w której rozpoczęto terapię wyniosła 6,6 miesiąca. Spośród włączonych do badań pacjentów, 74% było płci żeńskiej. Średnia dawka propranololu wyniosła 2,12 mg/kg/dzień (zakres 1-4 mg/kg/dzień). Zdecydowana większość pacjentów przyjmowała propranolol w dawce 2 mg/kg/dzień.

Średni odsetek odpowiedzi wyniósł 98% (82%-100%). W 29 badaniach (73%) raportowano 100% odsetek odpowiedzi. W włączonych badaniach wykorzystywano różne metody do oceny odpowiedzi na terapię propranololem. W większości badań, podstawową metodą była wizualna ocena zmian w kolorze i rozmiarze naczyniaka. Badania nad naczyniakami umiejscowionymi w okolicy oczodołu obejmowały pomiar astygmatyzmu. W jednym badaniu dotyczącym naczyniaka zlokalizowanego w drogach oddechowych, ocena leczenia obejmowała pomiar rozmiaru i stopnia stenozы dróg oddechowych. Odpowiedź na leczenie była najczęściej definiowana jako jakakolwiek poprawa pod wpływem terapii propranololem. Jedynie w czterech badaniach zastosowano kategoryzację odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do procentowego ubytku zmiany.

W badaniach oceniających odpowiedź na leczenie w określonych lokalizacjach, całkowity odsetek odpowiedzi był porównywalny i wyniósł 98% (115/117) dla naczynek okołoczodołowych, 100% (14/14) dla naczynek dróg oddechowych, 100% (24/24) dla naczynek twarzy i 97% (9/11) dla naczynek głowy i szyi.

W przypadku 29 badań były dostępne dane odnośnie remisji wzrostu naczynek po zakończeniu terapii propranololem. Wyniki tych badań wskazują, iż u 17% (119/708) pacjentów stwierdzono dowody nawrotu choroby, definiowanej jako nasilenie rozmiaru, koloru lub obu. Wiele z tych badań wskazało, że nawrót choroby nastąpił częściej u pacjentów, którzy ukończyli terapię propranololem przed ukończeniem 1 roku życia.

W analizie Spiteri Cornish 2011, efekty niepożądane raportowano w 26/100 przypadkach, jednakże większość z nich nie była na tyle poważna, by wymagała przerwania terapii lub zmiany dawkowania. Jedynie w 5 przypadkach przerwano podawanie propranololu. Efekty niepożądane obejmowały: niedociśnienie, zmęczenie, niedomykalność zastawki serca, astmę, bezsenność, pobudzenie, koszmary, silne pocenie, zimne dłonie, bradykardię, hipoglikemię, biegunkę oraz zaburzenia snu.

W przypadku opracowania Peridis 2011, efekty niepożądane związane z terapią propranololem zaobserwowano u 1 pacjenta, u którego stwierdzono obturację oskrzeli w pierwszym tygodniu terapii.

Analizie Marqueling 2013 przeprowadzona na 39 badaniach, raportowała 371 działań niepożądanych w grupie 1 189 pacjentów. Najczęstszym efektem niepożądany były zmiany w schemacie snu (n=136) i sinica trwała kończyn (akrocycjanoza) (n=61). Zmiany w schemacie snu obejmowały zmęczenie, bezsenność, koszmary, niepokój i zaburzenia snu. Niskie ciśnienie krwi stwierdzono u 39 pacjentów, chociaż tylko u 5 było objawowe, z czego u 3 prezentowało się letargiem i wymagało tymczasowego obniżenia dawki lub przerwania terapii. Bradykardia nie była częsta i wystąpiła u 8 pacjentów, z czego u jednego objawiała się rozdrażnieniem i sennością. Hipoglikemię zaobserwowano u 4 pacjentów, spośród których u 1 obserwowano drgawki związane z hipoglikemią.

W jednym badaniu hipoglikemia wystąpiła u 2/28 pacjentów, z czego jeden z nich przyjmował równolegle prednizolon przy historii niewydolności nadnerczy, a u drugiego stwierdzono patologiczną odmowę przyjmowania pokarmów. Efekty niepożądane związane z układem oddechowym stwierdzono u 35 pacjentów, obejmujących szeroki zakres objawów – od powszechnych infekcji układu oddechowego (zapalenie oskrzelików, infekcje górnych dróg oddechowych) przez świszczący oddech i obturację oskrzeli, do rzadkich przypadków stridoru, niedrożności oddechowej i stereotypowej sekwencji zachowań, która występuje u dzieci jako odpowiedź na frustrację (składa się z silnego płaczu i następującego po nim bezdechu oraz sinicy; ang. cyanotic breath-holding spell). Zaobserwowano 41 efektów niepożądanych ze strony układu pokarmowego, głównie zgagę i biegunkę. Dodatkowe efekty niepożądane obejmowały rozdrażnienie lub pobudzenie (n=12), nadmierne pocenie (n=2), wysypkę (n=3) i tymczasową hipotonię (n=3).

Propranolol w profilaktyce migreny - u dzieci do 6 roku życia

Odnaleziono jedno podwójnie zaślepienie badanie randomizowane oceniające skuteczność propranololu w porównaniu do walproinianu sodu w profilaktyce migreny u pacjentów pediatrycznych.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym udział wzięło 63 pacjentów pediatrycznych w wieku od 5 do 15 lat. Celem badania była ocena skuteczności i tolerancji propranololu lub walproinianu sodu w profilaktyce migreny u dzieci.

Z wyjściowej grupy pacjentów, badanie ukończyło 60 osób (n=30 w obu grupach). W porównaniu do linii zerowej, częstość występowania bólów głowy uległa redukcji o ponad 50% u 83% pacjentów przyjmujących propranolol i u 63% pacjentów poddanych terapii walproinianem sodu (brak istotnej statystycznie różnicy między grupami), natomiast w przypadku całkowitej redukcji częstości występowania bólów głowy w ciągu jednego miesiąca zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść propranololu (p=0,044). Średnia częstość występowania bólów głowy w ciągu jednego miesiąca uległa redukcji z $13,86 \pm 2,11$ do $4,23 \pm 3,24$ w grupie pacjentów przyjmujących propranolol i z $13,23 \pm 2,43$ do $t,83 \pm 4,04$ w grupie pacjentów przyjmujących walproinian sodu (istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami, p<0,01). Średnia długość trwania bólu głowy w ciągu tygodnia uległa redukcji z $9,9 \pm 7,4$ godzin, do $3,2 \pm 5,9$ godzin w grupie pacjentów przyjmujących propranolol i z $9,1 \pm 6,9$ godzin do $3,7 \pm 5,0$ godzin w grupie pacjentów przyjmujących walproinian sodu. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy oboma lekami, jednak w stosunku do stanu wyjściowego zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w długości trwania bólu głowy dla obu schematów terapeutycznych (p<0,002). Redukcję w nasileniu objawów bólu głowy o co najmniej 1 stopień zaobserwowano u 64% pacjentów przyjmujących propranolol i u 56% pacjentów przyjmujących walproinian sodu, a całkowite ustąpienie bólów głowy stwierdzono u 14% pacjentów w grupie propranololu u 10% pacjentów w grupie walproinianu sodu (wynik nie istotny statystycznie).

U pacjentów uczestniczących w badaniu zaobserwowano niewielką ilość efektów niepożądanych, które nie były poważne i były stosunkowo dobrze tolerowane. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy badanymi grupami w występowaniu działań niepożądanych. Efekty niepożądane u pacjentów przyjmujących propranolol obejmowały: krótkotrwałe zawroty głowy (n=1) oraz lekką bezsenność (n=2), które były dobrze tolerowane przez pacjentów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowania rocznych kosztów stosowania przedmiotowych technologii dokonano na podstawie DDD z ostatniego Obwieszczenia MZ lub (jeśli nie było znane) WHO, ceny hurtowej brutto za 1 g substancji na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ, średniej długości trwania terapii w dniach (dla propranololu na podstawie danych z literatury) oraz populacji opisanej w epidemiologii poszczególnych problemów zdrowotnych.

Przyjęto, że dawkowanie propranololu wynosi 2 mg/kg/dzień, a masa dziecka to 37 kg.

W wariantach podstawowym, roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy wspólnej pacjenta i płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym ok. 4,2 mln PLN, ok. 3,6 mln PLN i 5,25 mln PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Naczyniaki

Odnaleziono 2 publikacje odnoszące się do stosowania propranololu w terapii naczyniaków w populacji pediatrycznej. Publikacja Drolet 2013 jest konsensusem ekspertów przygotowanym w oparciu o dostępne dowody naukowe, natomiast publikacja Biesbroeck 2013 jest streszczeniem publikacji Drolet 2013, którą wykorzystano w niniejszym opracowaniu z powodu braku dostępu do pełnego tekstu publikacji oryginalnych rekomendacji. Autorzy rekomendują rozważenie terapii propranololem w sytuacji zagrożenia owrzodzeniem, upośledzeniem funkcji życiowych (oczy, drożność układu oddechowego) oraz trwałego oszpecenia.

Migrena

Odnaleziono jedną publikację odnoszącą się do farmakoterapii migreny u dzieci i młodzieży. Wytyczne opracowano w oparciu o przegląd systematyczny. Autorzy konkludują, iż nie można wydać rekomendacji odnośnie stosowania propranololu i trazodonu w profilaktyce migreny z powodu istnienia sprzecznych dowodów dotyczących ich skuteczności.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-15/2013, Propranolol i tyzanidyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, 13 grudnia 2013r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.