



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 85/2013 z dnia 10 czerwca 2013

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego Trandate (labetaloli hydrochloridum) tabletki po 100 mg,  
we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży

*Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Trandate (labetaloli hydrochloridum) tabletki po 100 mg, we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży, pod warunkiem stosowania w II linii leczenia (po metyldopa).*

**Uzasadnienie**

*Preparat o dowiedzionych naukowo korzyściach i bezpieczeństwie stosowania u kobiet w ciąży z nadciśnieniem przewlekłym. Niektóre organizacje rekomendują podawanie leku nawet w pierwszej linii terapii (NICE 2010).*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Trandate (labetaloli hydrochloridum) tabletki po 100 mg, we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.). Wykonano analizę skróconą, ograniczoną do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.

**Problem zdrowotny**

Nadciśnienie tętnicze występuje u około 5% wszystkich ciężarnych kobiet, zaś podwyższone ciśnienie i jego powikłania stanowią ważną przyczynę chorobowości i umieralności matki, płodu i noworodka.

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnieniowego z 2003 roku nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży rozpoznaje się na podstawie ciśnienia skurczowego  $\geq 140$  mm Hg lub rozkurczowego  $\geq 90$  mm Hg, stwierdzonego podczas dwóch niezależnych pomiarów.

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Trandate (grupa farmakoterapeutyczna: Leki  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenolityczne, kod ATC: C07AG01) zawiera substancję czynną chlorowodorek labetalolu, która obniża ciśnienie krwi przede wszystkim poprzez blokowanie receptorów alfa-adrenergicznych w tętniczkach obwodowych, zmniejszając opór obwodowy. Występująca jednocześnie blokada receptorów beta chroni serce przed odruchem współczulnym wywoływanym 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.



Wskazany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, gdyż na terenie Polski nie jest dopuszczony do obrotu.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych we wskazaniu nadciśnienie tętnicze w ciąży należą:

- chlorowodorek werapamilu – zakres wskazań objętych refundacją: profilaktyka i leczenie dławicy piersiowej (przewlekła stabilna dławica piersiowa, niestabilna dławica piersiowa, dławica Prinzmetal); tachykarde nadkomorowe (napadowy częstoskurcz nadkomorowy, migotanie lub trzepotanie przedsionków z szybką czynnością komór (z wyłączeniem zespołu WPW)); łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze samoistne.
- metyldopa,
- labetalol,
- hydralazyna, dihydralazyna.

Spośród wyżej wymienionych substancji, jedynie chlorowodorek werapamilu (Staveran®) jest refundowany ze środków publicznych. Metyldopa nie jest refundowana, natomiast jest dopuszczona do obrotu na terenie RP, z kolei hydralazyna, dihydralazyna i nifedipina nie są dopuszczone do obrotu na terenie RP.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

Do analizy klinicznej włączono 2 publikacje: Duley 2007 i Raheem 2011.

Duley 2007 – przegląd systematyczny 24 badań klinicznych oceniający skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwnadciśnieniowych w terapii wysokiego nadciśnienia tętniczego krwi w okresie ciąży.

- labetalol vs hydralazyna

W trzech badaniach z randomizacją i zaślepieniem (N Ireland 1991, South Africa 1987, USA 1987 łącznie n=69) porównywano labetalol z hydralazyną. Tylko w jednym badaniu (20 kobiet) pomimo zastosowanego leczenia (labetalol lub hydralazyna) odnotowano występowanie utrzymującego się wysokiego ciśnienia krwi [RR =3,00 (95%CI: 0,79; 11,44) (wynik nieistotny statystycznie). W pozostałych przypadkach oba leki okazały się być skuteczne w leczeniu nadciśnienia u kobiet w ciąży. Jednakże autorzy wspominają o braku jednoznacznych danych wskazujących na wyższą skuteczność jednego z porównywanych leków.

- labetalol vs metyldopa

W jednym badaniu z randomizacją (England 1982, n=74) porównywano labetalol z metyldopą. Autorzy wspominają o braku wystarczających danych do wysnucia wiarygodnych wniosków na temat analizy porównawczej efektów terapeutycznych obu leków.

- labetalol vs diazoksyd

Leczenie z udziałem leku labetalol wiązało się z występowaniem mniejszego niedociśnienia w porównaniu do terapii diazoksydem, różnica na granicy istotności statystycznej [RR= 0,06 (95%CI: 0,00; 0,99)]. Potrzeba cesarskiego cięcia była częstsza w przypadku stosowania terapii diazoksydem [RR= 0,43 (95%CI: 0,18; 1,02)] – wynik na granicy istotności statystycznej. Pozostałe dane prezentowane w badaniach nie wystarczały na wysnucie innych wniosków dla tego porównania.

Raheem 2011 – podwójnie zaślepienie RCT porównujące skuteczności i bezpieczeństwo nifedipiny i labetalolu w kontroli ostrego, ciężkiego nadciśnienia tętniczego i kobiet w ciąży.

- labetalol i nifedipina są równie skuteczne i szybko działające w obniżaniu wysokiego nadciśnienia krwi u kobiet w ciąży.
- nifedipina może być bardziej preferowana, z uwagi na inną, prostszą formę podania – lek podawany w postaci doustnych tabletek.

Działania niepożądane (ChPL): ból głowy, stany przygnębienia i ospałości, trudność w oddawaniu moczu, bóle w nadbrzuszu, nudności i wymioty, swędzenie skóry głowy, liszaj rumieniowaty. Działania niepożądane przy wysokich dawkach: hipotonia ortostatyczna. Zwykle działania uboczne występują w pierwszych tygodniach leczenia i mają charakter przejściowy.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

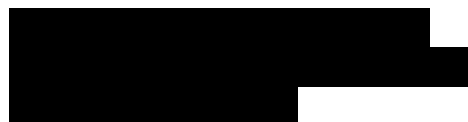
#### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Przeprowadzono wyszukiwanie (w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych) aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, a także rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Trandate (labetaloli hydrochloridum) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży. Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych (ACOG 2012, NICE 2012, Association of Ontario Midwives 2012, PTNT 2011, ESC 2011, King Edward Memorial Hospital Australia 2011, NICE 2010, RCOG 2010, ASH 2008, JOGC 2008, ESH / ESC 2007, AHA 2003) i 1 rekomendację refundacyjną (HAS 2012). Wszystkie rekomendacje kliniczne i refundacyjne są pozytywne.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.



#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-OT-0431-13/2013, "Trandate (labetaloli hydrochloridum)tabletki po 100 mg, we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży", czerwiec 2013.

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

1. Nie dotyczy.