



Rekomendacja nr 64/2013

z dnia 10 czerwca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Nifedipinum (Adalat Gits oraz Adalat Retard), tabletki a 20 mg, we wskazaniu: oporne nadciśnienie tętnicze wiktające ciążę

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Nifedipinum (Adalat Gits oraz Adalat Retard), tabletki a 20 mg, we wskazaniu: oporne nadciśnienie tętnicze wiktające ciążę.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych Adalat Gits oraz Adalat Retard (nifedipinum) tabletki a 20 mg, we wskazaniu: oporne nadciśnienie tętnicze wiktające ciążę.

Przeprowadzona, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych, analiza aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, a także rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających, jako substancję czynną nifedipinum w terapii nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży wskazała, że jest ona szeroko stosowana w kolejnych liniach leczenia.

Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, nifedypina jest powszechnie stosowana w przypadkach opornego nadciśnienia wiktającego przebieg ciąży, stanowiącego zagrożenie stanem przedzucawkowym lub rzucawką.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Nifedipinum (Adalat Gits oraz Adalat Retard) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium PR oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych.

Produkt ten może jednak być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister



Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Problem zdrowotny

U kobiet w prawidłowo przebiegającej ciąży stwierdza się tendencję do niskich wartości ciśnienia tętniczego (ang. *blood pressure*, BP), które w II trymestrze fizjologicznie obniża się – średnio o 15 mm Hg w porównaniu z wartościami obserwowanymi przed ciążą. Natomiast w III trymestrze ciśnienie tętnicze powraca do wartości wejściowych lub może je przekraczać.

U kobiet z prawidłowo przebiegającą ciążą obserwuje się zwiększenie pojemności minutowej serca, zmniejszenie oporu obwodowego oraz zwiększenie objętości krwi krążącej.

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 (ang. *European Society of Cardiology*, ESC) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnieniowego (*European Society of Hypertension*, ESH) z 2003 roku nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży rozpoznaje się na podstawie ciśnienie skurczowego ≥ 140 mm Hg lub rozkurczowego ≥ 90 mm Hg, stwierdzonego podczas dwóch niezależnych pomiarów.

W leczeniu nie ma powszechnie akceptowanych i jednolitych zasad postępowania. Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie jest małe, a głównym celem terapii jest zmniejszenie ryzyka progresji do pełnoobjawowej zrzucawki i minimalizacja działań niepożądanych leczenia u dziecka.

Postępowanie nefarmakologiczne obejmuje ograniczenia aktywności fizycznej, nie zaleca się redukcji masy ciała ani ograniczenia spożycia sodu w diecie.

Według *American Society of Hypertension*, wskazaniem do farmakoterapii jest: w przejściowym nadciśnieniu tętniczym w ciąży ciśnienie rozkurczowe >105 mmHg, w przewlekłym nadciśnieniu tętniczym ciśnienie $>150-160/100-110$ mmHg.

Decyzja o farmakoterapii wymaga uwzględnienia kontekstu klinicznego (tempo wzrostu ciśnienia, objawy narządowe, powikłania narządowe). Zaleca się preparaty najbezpieczniejsze dla dziecka (kolejno: metyldopę, labetalol, nifedipinę).

Ciężkie nadciśnienie tętnicze ($>170/110$ mmHg) wymaga hospitalizacji, a lekami z wyboru są podawane parenteralnie labetalol, doustnie metyldopa, nifedipina, w ostateczności nitrogliceryna lub nitroprusydek sodu (toksyczny dla płodu). Nie należy stosować hydralazyny z uwagi na ryzyko powikłań przebiegu ciąży.

W łagodnym stanie przedzrzucawkowym wystarczająca jest obserwacja. Pacjentki z ciężkim stanem przedzrzucawkowym powinny być przyjęte do ośrodka o 3 stopniu referencyjności i monitorowane w celu wykrycia objawów stanu zagrożenia matki i/lub płodu.

Oporne nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze określa się jako oporne, gdy mimo stosowania w odpowiednich dawkach i właściwego skojarzenia co najmniej trzech leków hipotensyjnych (w tym diuretyku) nie udaje się uzyskać efektu hipotensyjnego:

- $<140/90$ mm Hg u chorych na nadciśnienie tętnicze,
- $<130/80$ mm Hg u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z cukrzycą,
- <140 mm Hg u chorych na izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze.

Pojęcie opornego nadciśnienia tętniczego odnosi się do chorych na nadciśnienie tętnicze, którzy: właściwie współpracują z lekarzem, wykorzystali wszystkie możliwości nefarmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego, w dotychczas prowadzonym schemacie leczenia przyjmują diuretyki, zwłaszcza gdy jego rodzaj i dawka odnoszą się do stopnia wydolności nerek; u chorych z upośledzoną funkcją nerek zazwyczaj konieczne jest stosowanie diuretyków pętlowych.

Najczęstsze przyczyny

- 1) Brak modyfikacji stylu życia, w tym: przyrost masy ciała, spożywanie znacznych ilości alkoholu.
- 2) Przyjmowanie leków i substancji powodujących wzrost BP (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, kokaina, lukrecja itp.).
- 3) Nierozpoznana wtórna postać nadciśnienia tętniczego. Częste przyczyny: obturacyjny bezdech senny, choroby nerek, pierwotny hiperaldosteronizm, zwężenie tętnicy nerkowej.
- 4) Przeciążenie objętościowe spowodowane: nieodpowiednim leczeniem diuretykami, postępującą niewydolnością nerek, znacznym spożyciem sodu.

Obserwuje się pozorną oporność nadciśnienia tętniczego na leczenie wynikającą z następujących przyczyn: nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych, niewłaściwe leczenie – zbyt małe dawki leków, brak diuretyku w terapii skojarzonej, wzrost BP mierzonego w warunkach klinicznych (efekt białego fartucha), błędy w pomiarze BP, nadciśnienie rzekome.

Oszacowania wnioskowanej populacji, według opinii ekspertów klinicznych wskazują, że stan przedrzucawkowy wiktła 5 – 6% ciąży, a w przypadku nadciśnienia przewlekłego odsetek ten wzrasta do 25%.

Opis wnioskowanego świadczenia

Nifedipina jest antagonistą kanałów wapniowych. Substancja hamuje napływ wapnia do komórek mięśnia sercowego, gładkich mięśni tętnic wieńcowych i obwodowych włóścinek oraz rozszerza tętnice wieńcowe i zmniejsza ich napięcie, przez co zwiększa dostarczenie tlenu. Jednocześnie zmniejsza opór obwodowy (afterload) i odciąża w ten sposób serce. Zmniejszając pracę serca zmniejsza zapotrzebowanie na tlen. Wysokie ciśnienie krwi normalizuje się w rezultacie rozszerzenia układowych tętnic oraz tętniczek i zmniejszenia oporu obwodowego. Zwłaszcza na początku leczenia może zwiększyć się częstość skurczów serca oraz pojemność minutowa serca. Po dłuższym leczeniu nifedipiną częstość skurczów serca i pojemność minutowa serca wracają do wartości sprzed leczenia.

Wskazania do stosowania nifedypiny to: nadciśnienie tętnicze i dławica piersiowa, głównie naczynioskurczowa i przewlekła stabilna dławica piersiowa.

Alternatywna technologia medyczna

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'a); tachykardie nadkomorowe (napadowy częstokurcz 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 labetalol nie są dopuszczone do obrotu na terenie RP.

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono dowodów pierwotnych i wtórnych oceniających skuteczność preparatów Adalat Gits, Adalat Retard (Nifedipinum) w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży.

Do analizy klinicznej włączono 2 publikacje:

- *Papatsonis 2001* – przegląd systematyczny odnoszący się do oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa blokerów kanału wapniowego, w tym: 12 badań klinicznych oceniających

skuteczność i bezpieczeństwo nifedipiny w terapii nadciśnienia tętniczego krwi w okresie ciąży.

- *Raheem 2011* – podwójnie zaślepienie RCT porównujące skuteczności i bezpieczeństwo Nifedipiny (podawanej doustnie) i Labetalolu (podawanego dożylnie) w kontroli ostrego, ciężkiego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży.

Papatsonis 2001

- Walters 1984 – szybki i znaczący spadek ciśnienia krwi o 26/20 mm Hg po 20 min. od podania nifedipiny.
- Seabe 1989 – zarówno nifedipina jak i dihydrałazyna wykazują podobną skuteczność w obniżaniu BP. Nifedipina wykazuje szybsze działanie i lepszą łatwość podawania leku.
- Fenakel 1991 – nifedipina obniża BP skuteczniej od dihydrałazyny. Liczba zużytych dawek leku również była niższa w przypadku nifedipiny.
- Sibai 1992 – nifedipina istotnie statystycznie (i.s.) obniża BP jednakże nie obniża potrzeby kolejnych podań leku oraz nie poprawia wyników zdrowotnych u noworodków.
- Martins-Costa et al. 1992 – nifedipina obniża BP równie skutecznie jak hydrałazyna. Profil bezpieczeństwa u matki i płodu jest również podobny w obu grupach.
- Duggan et al. 1992 – podobne efekty w kontroli szybkość przepływu krwi w macicy i pępowinie dla porównania nifedipina vs hydrałazyna.
- Ismail 1993 – istotny spadek ciśnienia rozkurczowego w 7 dniu podawania nifedipiny.
- Kwawukume 1995 – nifedipina obniża BP skuteczniej od hydrałazyny przy podobnej skuteczności u płodu.
- Visser 1995 – podobna skuteczność w obniżaniu BP dla porównania nifedipina vs hydrałazyna. Nifedipina ma lepszy profil bezpieczeństwa u płodu.
- Jegashoti 1996 – nifedipina jest porównywalna z dihydrałazyną w leczeniu ostrego nadciśnienia tętniczego w ciąży.
- Scardo/Vermillion 1999 – w przeciwieństwie do labetalolu, nifedipina zwiększa wskaźnik sercowy (znormalizowana wartość pojemności minutowej serca przeliczona na powierzchnię ciała).
- Hall et al. 2000 – nifedipina i parazosin podobnie opóźniają wystąpienie ostrego nadciśnienia tętniczego w ciąży. Więcej dni wolnych od nadciśnienia uzyskano w przypadku stosowania nifedipiny w ramach III linii leczenia.

Raheem 2011

- Labetalol (podawany dożylnie) i nifedipina (podawana doustnie) 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.

Bezpieczeństwo stosowania

Z analizy publikacji Papatsonis 2001 wynika, że spośród najczęściej raportowanych działań niepożądanych w ww. badaniach wymieniano: zwiększenie tętna zarówno u matki jak i płodu, bóle głowy oraz zaczerwienienie skóry.

EMA w dokumencie z 3 kwietnia 2006 stwierdziła, że stosunek korzyści do ryzyka przemawia na korzyść opinii, iż nie należy ustalać przeciwwskazania do stosowania nifedipiny u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa lub u kobiet karmiących piersią.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia wskazał, że w ramach importu docelowego wnioskowanego produktu leczniczego, w roku 2012 wyrażono zgodę na refundację jednego wniosku na sprowadzenie z Niemiec substancji nifedipinum (Adalat GITS) w ilości 12

opakowań po 28 tabl. na łączną kwotę 600 PLN netto, w roku 2013 r. (styczeń – kwiecień) udzielono 4 zgód na sprowadzenie Adalat GITS (3 zgody) w ilości 12 opakowań po 42 tabl. na kwotę 840 oraz 1 zgodę na 5 opakowań po 100 tabl. Adalat Retard na kwotę 700 PLN netto.

W 2012 r. średnia cena opakowania Adalat GITS po 28 tabl. wynosiła 50 PLN netto, natomiast w I kwartale 2013 cena opakowania po 42 tabl. wynosiła 70 PLN netto.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie (w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych) aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, a także rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną nifedipinum w terapii nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży. Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych (w tym: *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*) – wszystkie są pozytywne.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-13/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nifedipinum (Adalat Gits oraz Adalat Retard), tabletki a 20 mg, we wskazaniu: oporne nadciśnienie tętnicze wklajające ciążę, na podstawie art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 86/2013 z dnia 10 czerwca 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych Adalat Gits, Adalat Retard (nifedipinum) tabletki á 20 mg, we wskazaniu: oporne nadciśnienie tętnicze wklajające ciążę.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2013 z dnia 10 czerwca 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych Adalat Gits, Adalat Retard (nifedipinum) tabletki á 20 mg, we wskazaniu: oporne nadciśnienie tętnicze wklajające ciążę.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nr: AOTM-OT-431-14/2013. Adalat Gits, Adalat Retard (Nifedipinum) tabletki po 20 mg, we wskazaniu: oporne nadciśnienie tętnicze wklajające ciążę.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.