



**Stanowisko nr 44/13/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r.
w sprawie finansowania ze środków publicznych
nebiwololu (Nedal®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego
oraz łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego nebiwololu (Nedal®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca, w ramach wykazu leków refundowanych z 30% odpłatnością, z limitem na poziomie najtańszego leku w tej grupie.

Uzasadnienie rekomendacji

Nebiwolol jest kolejnym lekiem z grupy selektywnych beta-adrenolityków, który wyróżnia się dodatkowym działaniem rozszerzającym naczynia obwodowe poprzez wpływ na procesy syntezy tlenku azotu, lek ten wykazał się skutecznością u chorych z niewydolnością serca w podeszłym wieku w szerokim przedziale frakcji wyrzucania lewej komory, brak jednak danych na jego przewagę w zakresie efektywności klinicznej nad innymi lekami z tej grupy (karwedilolem i bisoprololem). Nedal® jest lekiem generycznym, w związku z czym może być refundowany z limitem ceny na poziomie najtańszego leku w tej grupie.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7662-34/CK/09 z dnia 3 marca 2009 roku), na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych. Komplet analiz przekazano do AOTM w dniu 3 marca 2009 roku.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze (NT) jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych na świecie oraz stanowi najważniejszy czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Według danych pochodzących z opublikowanego w 2003 roku badania NATPOL PLUS, na NT choruje około 8,8 mln dorosłych Polaków i tylko 1,1 mln (12%) spośród nich jest skutecznie leczonych. Kolejne 8,5 mln Polaków ma ciśnienie wysokie prawidłowe i jest zagrożonych rozwojem NT. Celem leczenia NT jest prewencja powikłań narządowych do których należą przede wszystkim choroby serca, udary mózgowo, niewydolność nerek¹

Niewydolność serca (NS) to stan patofizjologiczny, w którym nieprawidłowa funkcja serca jest odpowiedzialna za przepływ tkankowy nieadekwatny w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego. NS najczęściej przebiega przewlekle, z okresowymi zaostrzeniami wymagającymi

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



intensywnego leczenia w warunkach szpitalnych. Do najważniejszych przyczyn NS poza NT należą choroba niedokrwienna serca, NT, kardiomiopatie oraz wady zastawkowe.¹

Wg szacunkowych danych, w Polsce na łagodne lub umiarkowane NT cierpi do 1/3 dorosłej populacji (ok.6-7 milionów pacjentów) a NS dotyka do 1 miliona ludzi.²

Obecna standardowa terapia

W leczeniu NT do leków pierwszego rzutu należą: diuretyki, inhibitory kanału wapniowego, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensynowego („sartany”) oraz beta-adrenolityki. Zalecenia ESH/ESC podkreślają szczególną przydatność beta-adrenolityków trzeciej generacji (w tym nebiwololu) w terapii nadciśnienia tętniczego u chorych z zespołem metabolicznym.³

W leczeniu farmakologicznym NS, kluczową rolę odgrywają inhibitory ACE oraz diuretyki. Ponadto stosuje się leki beta-adrenolityczne, antagonistów receptora angiotensynowego („sartany”) oraz antagonistów aldosteronu. Leki beta-adrenolityczne należy stosować u wszystkich chorych z objawową niewydolnością serca i frakcją wyrzucania lewej komory (LVEF) $\leq 40\%$, chyba że są przeciwwskazane lub źle tolerowane.⁴

Proponowana terapia

Nebivolol jest lekiem z grupy selektywnych beta-adrenolityków charakteryzującym się dużą wybiórczością do receptorów β -1 i dodatkowym działaniem rozszerzającym naczynia obwodowe za pośrednictwem tlenu azotu). Lek nie ma aktywności błonowej i wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej. Dostępny preparat nebiwololu jest racemiczną mieszaniną D- i L-enancjomerów w proporcji 1:1. Za α -adrenolityczne działanie leku odpowiada głównie D-enancjomer, za działanie rozszerzające naczynia – L-enancjomer. Lek działa chrono- i inotropowojemnie, wydłuża czas przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym, zmniejsza pojemność minutową, przez co obniża ciśnienie tętnicze u chorych na nadciśnienie tętnicze. Preparat jest całkowicie metabolizowany, częściowo do aktywnych pochodnych hydroksylowych. Ze względu na swoją lipofilność, nebiwolol charakteryzuje się największą kardioselektywnością ze beta-adrenolityków.¹

Nedal[®] zarejestrowany jest w leczeniu nadciśnienia samoistnego oraz jako uzupełnienie leczenia łagodnej do umiarkowanej, przewlekłej NS u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.¹

W leczeniu NT dawka preparatu Nedal[®] wynosi 5 mg (1 tabletkę) raz na dobę, podawana doustnie, niezależnie od posiłków, o stałej porze. Działanie hipotensyjne występuje zwykle po 1-2 tygodniach leczenia.¹

W leczeniu stabilnej, przewlekłej niewydolności serca należy stopniowo zwiększać dawkę leku, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej, określonej dla każdego pacjenta. Pacjenci powinni mieć stabilną przewlekłą niewydolność serca bez ostrej niewydolności przez ostatnie 6 tygodni. Maksymalna zalecana dawka w NS wynosi 10 mg nebiwololu raz na dobę.¹

Skuteczność proponowanej terapii

Dowody naukowe na skuteczność kliniczną nebiwololu w NT są skąpe. W porównaniu do metoprololu (ale nie o przedłużonym działaniu), nebiwolol charakteryzował się podobną redukcją ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego – różnica była nieistotna statystycznie. Brak jest badań klinicznych oceniających wpływ leku na powikłania narządowe nadciśnienia oraz w porównaniu do karwedilolu.¹

Efektywność kliniczną nebiwololu w leczeniu NS grupie pacjentów powyżej 70 roku życia udowodniono w badaniu SENIORS, gdzie chorzy leczeni nebiwolem mieli o 14% mniejsze ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego śmiertelności ogólnej oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych – RR 0,88 (95% CI 0,79-0,99), ale już dla złożonego punktu końcowego zgonu lub hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn nie osiągnięto znamienności statystycznej. Co ważne lek okazał się skuteczny u chorych z NS i zachowaną frakcją wyrzutową co jest unikalne wśród innych

leków stosowanych w NS porównaniu pośrednim, autorzy analizy wykazali brak istotnej różnicy pomiędzy nebiwololem i metoprololem w zakresie złożonego punktu końcowego zgonu lub hospitalizacji z jakichkolwiek przyczyn.¹

W mniejszych badaniach nie analizujących twardych punktów końcowych, nebiwolol istotnie poprawiał funkcję lewej komory w badaniu echokardiograficznym.

Bezpieczeństwo terapii

Nebivolol wydaje się lekiem bezpiecznym, podobnie do innych preparatów z grupy beta-adrenolityków. W odnalezionych badaniach klinicznych nie odnaleziono istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa nebiwololu oraz karwedilolu i metoprololu.¹

Do opisywanych działań niepożądanych związanych z terapią nebiwololem należały bóle głowy, nudności, bradykardia, nasilenie duszności, hipotonia, czyli objawy bezpośrednio wynikające z mechanizmu działania leku.¹

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Opierając się na założeniu o równorzędności nebiwololu, karwedilolu oraz metoprololu, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Pomimo założeń obniżających wiarygodność tej analizy, należy zauważyć stały trend wyższych kosztów leczenia karwedilolem i niższych metoprololem w porównaniu do nebiwololu dla obu analizowanych wskazań.¹

Analiza wpływu na budżet, również o ograniczonej wiarygodności, wskazuje, że refundacja preparatu Nedal® na warunkach proponowanych przez wnioskodawcę oznaczałaby wzrost wydatków płatnika publicznego o ponad 9 mln zł w pierwszym, 12,3 mln w drugim i prawie 16 mln zł w trzecim roku refundacji.

Biorąc pod uwagę powyższe Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę
2. Stanowisko eksperckie prof. Grzegorza Opolskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Kardiologii
3. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC): 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-1187
4. The Task Force for the Management of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology (ESC): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *EJH* (2008) 29: 2388-2442