

BETABLOKÁTORY p.o.

Posouzení farmakoterapeutické skupiny při pravidelné revizi úhrad

Dokument popisuje přístup Ústavu k předmětné farmakoterapeutické skupině při plánované revizi úhrad. Na základě tohoto rozboru budou zahájena správní řízení z moci úřední. V průběhu správních řízení zahájených na základě tohoto rozboru se mohou projevit další faktory rozhodné pro stanovení základní úhrady/bonifikace/druhé zvýšené úhrady apod., jejichž důsledek není v předkládaném návrhu předvídan.

Popis situace:

Arteriální hypertenze, dle České společnosti pro hypertenzi – 2007 definované jako opakované zvýšení TK $\geq 140/90$ mm Hg zjištěné při minimálně dvou různých měřeních, je závažným zdravotním problémem, který spolu s kouřením, diabetem, dyslipidemií a obezitou je jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů morbidity a mortality.

Názory na vhodnou farmakologickou léčbu hypertenze se mění v závislosti na nově zjištěných skutečnostech a je zaměřena na všechny reverzibilní rizikové faktory hypertenze, přidružená onemocnění a samotný zvýšený TK. Cílová hodnota TK u všech hypertoniků je $<140/90$ mm Hg a $<130/90$ mm Hg u diabetiků, metabolického syndromu, SCORE $>5\%$, renální dysfunkce, proteinurie, po IM a po CMP.

Betablokátory jsou v současné době považovány za antihypertenziva 2. linie u nekomplikované hypertenze. Z hlediska antihypertenzní účinnosti jsou BB méně účinné v porovnání s thiazidovými diuretiky, blokátory kalciových kanálů a inhibitory ACE (Wysong et al, 2008).

Betablokátory (dále BB) dle doporučení České společnosti pro hypertenzi (verze 2007) představují v současné době jednu z možností antihypertenzní léčby ovšem na základě dostupných údajů se jejich klinické užití posouvá do oblasti léčby hypertenze doprovázené anginou pectoris, ischemickou chorobou srdeční. Některé betablokátory (metoprolol ZOK, bisoprolol, nebivolol a karvedilol) zlepšují prognózu nemocných s chronickým srdečním selháním.

Chronické srdeční selhání (CHSS) je klinický syndrom, představující stadium přirozeného vývoje řady kardiovaskulárních chorob, jako např. hypertenze, ICHS, chlopenní srdeční vady, kardiomyopatie a další. Prevalence a incidence CHSS se v populaci zvyšuje a narůstá s věkem. Nejčastěji je CHSS definováno jako stav, při kterém srdce není schopno bez zvýšení plnicího tlaku udržet takový srdeční výdej, který by pokrýval potřeby organismu. Prevalence srdečního selhání dle údajů Ústavu (Farmakoterapeutické informace 5/2007) v České republice je 0,4 – 2,00% (40 000 – 200 000 případů) s roční incidencí 0,4% (40 000 případů). Výskyt srdečního selhání je vyšší u starších jedinců, ve věkovém rozmezí je odhad prevalence 2 – 5% a u nemocných nad 80 let dokonce 10%. Klinická závažnost SS vyjadřujeme stupni klasifikace NYHA I – IV (New York Heart Association, 1984).

Registrované a obchodované (mimo nebivololu) BB p.o. jsou dle vyhlášky č. 384/2007 Sb. rozděleny do referenčních skupin 23/1 a 23/2. Léčivé přípravky zařazené do těchto referenčních skupin jsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné v rámci referenční skupiny.

| Referenční skupina | Číslo referenční skupiny | ATC | Účinná látka |
|--|--------------------------|---------|--------------|
| betablokátory kardioselektivní s krátkodobým účinkem; p.o. | 23/1 | C07AB02 | metoprolol |
| | | C07AB03 | atenolol |
| | | C07AA17 | bopindolol |
| betablokátory kardioselektivní s dlouhodobým účinkem; p.o. | 23/2 | C07AB02 | metoprolol |
| | | C07AB04 | acebutolol |
| | | C07AB05 | betaxolol |
| | | C07AB07 | bisoprolol |
| | | C07AB08 | celiprolol |
| | | C07AB12 | nebivolol |
| | | C07AG02 | karvedilol |

Dle Ústavu je spotřeba jednotlivých BB vyjádřena v CZK za uvedená období následující a je konstantní. V případě metoprololu ZOK (BETALOC ZOK 25, 50, 100 mg) je tedy dostupný údaj o nákladech na CHSS zatímco u ostatních schválených BB v této indikaci nikoliv.

| ATC | | I-III/2008 | IV-VI/2008 | VII-IX/2008 |
|---------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| C07AB02 | metoprolol | 70 418 019,00 | 77 692 191,00 | 72 785 093,00 |
| | metoprolol ZOK | 14 463 610,00 | 16 613 511,00 | 16 994 220,00 |
| C07AB03 | atenolol | 16 375 824,00 | 18 791 460,00 | 17 763 141,00 |
| C07AB04 | acebutolol | 17 121 326,00 | 20 093 314,00 | 18 828 301,00 |
| C07AB05 | betaxolol | 81 352 335,00 | 92 187 594,00 | 85 760 477,00 |
| C07AB07 | bisoprolol | 29 948 764,00 | 33 750 850,00 | 33 060 360,00 |
| C07AB08 | celiprolol | 10 150 020,00 | 11 708 308,00 | 10 480 777,00 |
| C07AB12 | nebivolol | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| C07AA17 | bopindolol | 5 988 666,00 | 6 899 903,00 | 6 113 064,00 |
| C07AG02 | karvedilol | 20 129 340,00 | 23 478 240,00 | 21 450 082,00 |

Farmakologický profil:

Posuzovaná skupina léčivých látek – betablokátorů (Betablockers - BB) představuje heterogenní skupinu léčivých látek s různým stupněm selektivity, vnitřní sympatomimetické aktivity a vazodilatační kapacity. Je nutné konstatovat, že dostupná data zejména v oblasti farmakokinetických charakteristik jsou značně nejednotná což vyplývá zejména z použitých analytických metod a jejich citlivosti.

Farmakodynamické parametry:

Základní farmakodynamické charakteristiky posuzovaných látek jsou uvedeny v tabulce. Hodnocené BB jsou kardioselektivní (blokádou beta1 adrenoreceptorů) s výjimkou bopindololu. Celiprolol, nově nebivolol a zejména karvedilol jsou neselektivní BB, které navíc selektivní blokádou alfa1 receptorů snižují periferní cévní rezistenci. Na základě klinicky prokazatelného účinku u chronického srdečního selhání navrhuje ústav bonifikaci pro účinnost; podrobné údaje jsou uvedeny dále. Toto je významné zejména v terapii chronického srdečního selhání starších pacientů.

| ATC | účinná látka | beta1 | beta2 | ISA | MSA | alfa1 |
|---------|--------------|-------|-------|-----|-----|-------|
| C07AB02 | metoprolol | + | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C07AB03 | atenolol | + | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C07AA17 | bopindolol | + | + | + | 0 | 0 |
| C07AB04 | acebutolol | + | 0 | + | + | 0 |
| C07AB05 | betaxolol | + | 0 | 0 | + | 0 |
| C07AB07 | bisoprolol | + | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C07AB08 | celiprolol | + | + | + | 0 | + |
| C07AB12 | nebivolol | + | 0 | 0 | 0 | 0/+* |
| C07AG02 | karvedilol | + | + | 0 | + | + |

* mechanismus účinku nebivololu není dosud úplně objasněn nicméně schopnost blokovat alfa adrenoreceptory se jeví jako dostatečně prokázaná.

Farmakokinetické parametry:

Jednotlivé léčivé látky se liší svými farmakokinetickými vlastnostmi, které vyplývají z jejich struktury. Přesnost zjištěných údajů je zatížena volbou resp. citlivostí analytických metod a tudíž se často liší údaje uvedené ve schválených SPC s údaji jinak dostupnými (např. Micromedex). Základem pro porovnání farmakokinetických parametrů jsou tedy údaje uvedené v u nás schválených SPC. Farmakokinetika účinných látek vyplývá z jejich vlastností nebo je modifikována zvolenou lékovou formou. Všechny níže uvedené BB jsou podávány 1x denně s výjimkou u metoprolol tartrátu ve standardní per os lékové formě (2x denně).

| ATC | účinná látka | tmax (h) | biologická dostupnost (%) | vazba na plazmatické bílkoviny (%) | klinicky významné aktivní metabolity | t1/2 (h) |
|---------|--------------|----------|--|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| C07AB02 | metoprolol t | 1,5 - 2 | 38 - 70 | 5 - 10 | ne | 3,5 (1 - 9) |
| C07AB03 | atenolol | 2 - 4 | 50 - 60 | 3 (6 - 16) | ano | 6 - 7 |
| C07AA17 | bopindolol | 2 | 60 - 70 | 60 - 65 | ano | 4 - 14 |
| C07AB02 | metoprolol s | | 50 | 5 - 10 | ne | 3,5 (1 - 9) |
| C07AB04 | acebutolol | 2 - 4 | 40 - 50 | 9 - 11 | ano | 3 - 4 acebutolol 8 - 13 diacetol |
| C07AB05 | betaxolol | 2 - 6 | 70 - 90 | 50 - 60 | ano | 12 - 22 |
| C07AB07 | bisoprolol | 1,5 | 90 | 26 - 33 | ne | 8 - 12 |
| C07AB08 | celiprolol | 2 - 3 | 30 - 70 dle dávky | | ano | |
| C07AB12 | nebivolol | 1,5 - 4 | 12 rychlí metabolizátoři 90 pomalí metabolizátoři | 98 | ne | 10 rychlí 30 - 50 pomalí |
| C07AG02 | karvedilol | 1 | 25 | 98 - 99 | ano | 6 - 10 |

Metoprolol je registrován ve formě tartrátu a sukcinátu tzv. ZOK (BETALOC ZOK 25, 50, 100, 200 mg; METOZOK 25, 50, 100, 200 mg; VERLOK 25, 50, 100, 200 mg;). Sukcinát je určen k terapii CHSS (mimo jiných schválených indikací jako u tartrátu).

Indikace:

Základní schválenou a tedy referenční indikací betablokátorů je hypertenze. V přehledu jsou uvedeny schválené indikace pro jednotlivé látky.

| Referenční skupina | účinná látka | hypertenze | angina pectoris | arytmie | sekundární prevence ICHS | CHSS | hypertyreóza | profylaxe migrény | funkční srdeční poruchy |
|--------------------|-----------------|------------|-----------------|---------|--------------------------|------|--------------|-------------------|-------------------------|
| 23/1 | metoprolol tart | S | S | S | S | | S | S | S |
| | atenolol | S | S | S | S | | | | |
| | bopindolol | S | S | | | | | | |
| 23/2 | metoprolol succ | S | S | S | S | S | S | S | S |
| | acebutolol | S | S | S | S | | | | |
| | betaxolol | S | S | | | | | | |
| | bisoprolol | S | S | | | S | | | |
| | celiprolol | S | S | | | | | | |
| | nebivolol | S | | | | S | | | |
| | karvedilol | S | S | | | S | | | |

Současný indikační potenciál BB je zejména v oblasti léčby hypertenze doprovázené anginou pectoris, ischemickou chorobou srdeční a v některých případech sekundární prevence srdečního selhání. Ostatní schválené indikace jsou spíše okrajové. S ohledem na potenciální a již prokázané nežádoucí metabolické účinky lze očekávat snížení počtu doporučených indikací a to jak v monoterapii, tak i v kombinované léčbě. Zásadní v tomto směru je posledně publikovaná metaanalýza souboru 94 492 pacientů (Bangalore S et al, 2007), která potvrdila snížení TK vlivem BB (atenolol, metoprolol, propranolol) v průměru o 11,2/6,00 mm Hg v porovnání s **placebem**. Současně bylo prokázáno zvýšení rizika nově vzniklého DM o 33% v porovnání s placebem. Toto bylo více vyjádřeno ve skupině pacientů ≥ 60 let v porovnání s pacienty mladšími. Betablokátor atenolol srovnatelně redukuje TK jako **thiazidová diuretika** (bendrofluazid, hydrochlorothiazid, amilorid); ostatní betablokátory vykazují v porovnání s thiazidovými diuretiky slabší antihypertenzní efekt a to v průměru o 3,5/0,5 mm Hg. Současně BB mají o 26% nižší riziko nově vzniklého diabetu v porovnání s thiazidy a ve skupině pacientů < 60 let bylo riziko nižší o 18%. Snížení TK betablokátory je srovnatelné s ostatními **non-diuretickými antihypertenzivy** (inhibitory ACE – enalapril, kaptopril, lisinopril, ramipril; sartany – losartan; blokátor y kalciových kanálů – amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, verapamil SR). Riziko nově vzniklého diabetu je u BB v porovnání s inhibitory kalciových kanálů vyšší o 22%, v porovnání s inhibitory ACE o 21% a v porovnání se sartany o 19%. U pacientů < 60 let je celkové riziko pacientů léčených BB vyšší o 17% v porovnání s ostatními non-diuretickými antihypertenzivy. Konkrétně atenolol zvyšuje riziko nově vzniklého diabetu v porovnání s ostatními skupinami o 30%, metoprolol o 34% a propranolol o 23%. Toto zvýšené riziko je vyšší ve skupině pacientů ≥ 60 let, s vyšší glykemií, vyšším BMI (Body Mass Index) a vyšším systolickým TK. Výsledky této analýzy lze zhodnotit následně: při léčbě 1 000 pacientů betablokátořem po dobu 4,4 let se zvýší počet nově vzniklého DM o 14 případů, o 3 úmrtí a o 4,7 příhod

BB lze aktuálně indikovat a preskribovat bez omezení mimo metoprololu sukcinátu ZOK, bisoprololu, karvedilolu a nebivololu u CHSS (omezení P):

- Metoprolol v lékové formě tablet s řízeným uvolňováním je indikován v léčbě srdečního selhání; v dávce 25 mg je určen k zahájení léčby. Pouze v případech, kdy není pacientem tolerována dávka vyšší, je možné podávat v dávce 25 mg dlouhodobě. Cílová dávka metoprololu v lékové formě tablet s řízeným uvolňováním v indikaci srdečního selhání je 200 mg denně, k této udržovací dávce jsou indikovány tablety s obsahem 100 mg.
- Bisoprolol je indikován v léčbě srdečního selhání; v dávce 2,5 mg je určen k zahájení léčby. Pouze v případech, kdy není pacientem tolerována dávka vyšší, je možné podávat v dávce 2,5 mg

dlouhodobě. Cílová dávka bisoprololu v této indikaci je 10 mg denně a k udržovací léčbě je bisoprolol indikován v tabletách s obsahem 10 mg.

- Nebivolol je indikován v léčbě srdečního selhání. Nebivolol v dávce 5 mg je určen k zahájení léčby. Cílová dávka nebivololu v této indikaci je 10 mg denně.
- Karvedilol je indikován v léčbě srdečního selhání. Karvedilol v dávce 6,25 mg je určen k zahájení léčby. Pouze v případech, že není vyšší dávka tolerována, je možno podávat dávku 6,25 mg dlouhodobě. Cílová dávka karvedilolu v této indikaci je 25 – 50 mg denně, k udržovací léčbě je karvedilol indikován v tabletách s obsahem 12,5 a 25 mg.

Léčba stabilizovaného CHSS je schválena u bisoprololu, karvediolu, nebivololu a metoprololu ZOK. Všechny uvedené látky mají jednoznačná data pro snížení mortality a jsou tedy v indikaci CHSS v zásadě terapeuticky zaměnitelné

- MERIT-HF – metoprolol XL na souboru 3 991 pacientů ve věku 40 – 80 let s diagnózou chronického srdečního selhání NYHA III-IV s ejekční frakcí maximálně 40% bylo prokázáno relativní snížení mortality o 34% oproti placebo během prvního roku léčby, tedy léčba zabránila jednomu úmrtí na každých 27 pacientů;
- CIBIS-II, III – bisoprolol Do studie bylo zařazeno 1 010 pacientů ≥ 65 let s diagnózou chronického srdečního selhání NYHA II-III s ejekční frakcí maximálně 35%. Pacienti byli randomizováni do skupiny B/E, ve které byla zahajována léčba bisoprololem a po 6 měsících byl přidán enalapril nebo do skupiny E/B, ve které bylo uspořádání přesně opačné tj. zahájení enalaprilem a přidání bisoprololu do kombinace. Studie potvrdila, že obě léčebné strategie se ve výsledku významně nelišily. Při hodnocení celkové mortality bylo doloženo 31% snížení rizika během prvního roku léčby ve skupině B/E s tendencí k vyššímu výskytu srdečního selhání vyžadujícího hospitalizaci oproti skupině E/B.
- COPERNICUS – karvedilol Do studie bylo zařazeno 2 289 pacientů >18 let s diagnózou chronického srdečního selhání NYHA IV s ejekční frakcí $\leq 25\%$, po roce léčby byl pozorován pokles mortality o 35% oproti placebo u hospitalizovaných pacientů léčených i jiným způsobem dokonce o 39%.
- SENIORS – nebivolol Do studie bylo zařazeno 2 128 pacientů >70 let s diagnózou chronického srdečního selhání, které bylo definováno jako hospitalizace pro CHSS během posledních 12 měsíců nebo ejekční frakce nižší než 35% v posledních 6 měsících. Celková mortalita se ve skupině nebivololu a placebo nelišila (15,8 vs 18,1%; $p < 0,21$) a náhlá smrt se vyskytla ve skupině nebivololu v 36% a v placebové skupině ve 48%.

Pro tuto indikaci Ústav navrhuje zvýšenou úhradu.

Terapeutická zaměnitelnost:

BB jsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné v rámci jednotlivých referenčních skupin z hlediska léčby hypertenze, z toho důvodu je tato zvolena referenční indikací pro stanovení základní úhrady. Kompaktní a tedy zaměnitelnou skupinu léčivých látek s prokázaným snížením mortality u CHSS představuje metoprolol v lékové formě s řízeným uvolňováním, bisoprolol, nebivolol a karvedilol pro které navrhujeme druhou úhradu.

Dávkování a obvyklé denní terapeutické dávky:

Denní dávky doporučené schválenými SPC a doporučené dávkování dle České společnosti pro hypertenzi (ČHS) jsou základem pro stanovení obvyklých denních terapeutických dávek jednotlivých léčivých látek.

Dávkování a obvyklé denní terapeutické dávky BB v terapii hypertenze (ODTD_{HT}):

| Referenční skupina | Účinná látka | ODTD (mg/den) | SPC (mg/den) | D _{max} (mg/den) | Doporučení ČSH (mg/den) |
|--------------------|--------------|---------------|-----------------|---------------------------|-------------------------|
| 23/1 | metoprolol t | 100,00 | 100,00 – 200,00 | 400,00 | 100,00 – 200,00 |
| | atenolol | 100,00 | 50,00 – 100,00 | 100,00* | 100,00 – 200,00 |
| | bopindolol | 1,00 | 1,00 – 2,00 | 2,00 | 1,00 – 2,00 |
| 23/2 | metoprolol s | 100,00 | 100,00 – 200,00 | 400,00 | 100,00 – 200,00 |
| | acebutolol | 400,00 | 400,00 – 800,00 | 1 200,00 | 400,00 – 800,00 |
| | betaxolol | 10,00 | 10,00 – 20,00 | 40,00 | 10,00 -20,00 |
| | bisoprolol | 5,00 | 5,00 – 10,00 | 20,00 | 5,00 – 10,00 |
| | celiprolol | 200,00 | 200,00 – 400,00 | 600,00 | 200,00 – 400,00 |
| | nebivolol | 5,00 | 5,00 | 5,00** | 5,00 – 10,00 |
| | karvedilol | 25,00 | 12,5 – 25,00 | 50,00 | 25,00 – 50,00 |

* v léčbě hypertenze zvyšování dávky nad 100,00 mg/den nepřináší další pokles TK

** maximální denní dávka v léčbě hypertenze je 40,00 mg/den (dle Micromedex)

Ústavem stanovená ODTD betaxololu 20,00 mg/den byla snížena na podkladu společného stanoviska odborných společností ze dne 29.9.2008 na 10,00 mg/den.

Dávkování a obvyklé denní terapeutické dávky pro léčbu srdečního selhání (ODTD_{CHSS}):

Cílové terapeutické dávky v terapii chronického srdečního selhání bisoprololu, karvedilolu, metoprololu a nebivololu jsou dvojnásobné než ODTD stanovené pro hypertenzi. Poměr mezi jednotlivými látkami zůstává zachován. Z toho důvodu není nutné stanovit ODTD pro chronické srdeční selhání.

Základní úhrada:

Základní úhrada je stanovena v rámci příslušných referenčních skupin bez indikačního a proskripčního omezení. Nebyl zjištěn žádný důvod pro bonifikaci jednotlivých přípravků oproti základní úhradě.

Z hlediska četnosti možných vedlejších účinků se jedná o skupinu léčiv s nízkým rizikem. Jako potenciálně nejbezpečnější BB se na základě poslední publikované metaanalýzy (Bortel LM et al, 2008) jeví nebivolol. Dostupná data však nejsou dostatečná pro bonifikaci.

Druhá úhrada:

Bisoprolol, karvedilol, metoprolol ve formě tablet s řízeným uvolňováním a nebivolol je indikován u chronického srdečního selhání. V této indikaci navrhuje Ústav druhou úhradu pro kterou stanovuje následující indikační omezení.

Bonifikace:

Studie COPERNICUS – karvedilol prokázala snížení jednoleté mortality pacientů s CHSS NYHA IV o 35% a ve skupině hospitalizovaných pacientů, kteří byli léčeni diuretiky i.v. nebo před randomizací dostávali i jinou léčbu dokonce o 39%. Ústav navrhuje bonifikaci karvedilolu dle §8 odst. 1a a odst. 4 vyhlášky č.

92/2008 Sb. o 10% oproti zvýšené úhradě ostatních betablokátorů pro prokázanou účinnost u CHSS NYHA IV.

Indikační omezení (P):

Bisoprolol, karvedilol, metoprolol v lékové formě s řízeným uvolňováním a nebivolol je indikován v léčbě chronického srdečního selhání. K iniciaci léčby volíme u bisoprololu dávku 1,25 mg/den, karvedilolu 6,25 mg/den, metoprololu 25,00 mg/den a nebivololu 5,00 mg/den. Cílové dávky jsou u bisoprololu 10,00 mg/den, karvedilolu 50,00 mg/den, metoprololu 200,00 mg/den a nebivololu 10,00 mg/den. Iniciační dávky u bisoprololu, karvedilolu a metoprololu lze dlouhodobě podávat pouze v případě intolerance vyšších dávek.

Preskripční omezení:

Není stanoveno.

Shrnutí a navrhovaná opatření:

Na základě výše uvedených skutečností Ústav navrhuje

- Referenční indikací pro stanovení základní úhrady BB je hypertenze. Pro tuto indikaci byly stanoveny ODTD. – ODTD_{HT}
- Léčivé přípravky jsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné v rámci referenční skupiny 23/1 a 23/2
- Referenční indikací pro stanovení druhé úhrady je chronické srdeční selhání
- Bonifikaci karvedilolu pro zásadně zvýšenou účinnost u CHSS ve výši 10 % oproti zvýšené úhradě
- Druhou úhradu pro bisoprolol, karvedilol, metoprolol v lékové formě s řízeným uvolňováním, a nebivolol u CHSS s indikačním omezením pro tuto druhou úhradu bez preskripčního omezení

Vypracovala:

Dr. Lenka Paráková