



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Spironolakton
we wskazaniu:
„Pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4221.47.2022
(Aneks do opracowań nr:OT.4321.44.2019
OT.434.50.2016)

Data ukończenia: 13 września 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U z 2022 r. poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	7
3.2. Podsumowanie	8
4. Źródła.....	9
5. Załączniki.....	10
5.1. Wykaz leków zawierających spironolakton finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	10
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	10

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań: nr OT.4321.44.2019 i nr OT.434.50.2016. Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Opinie Rady Przejrzystości: nr 336/2019 z dnia 21 października 2019 roku¹ oraz nr 342/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku² w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej spironolakton do stosowania doustnego (kapsułki oraz tabletki) we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory.

Obecnie refundowane są 3 produkty lecznicze zawierające spironolakton. Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_42_434_191021_o_336_spironolactonum_off_label_cykl_zacz.pdf

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/210/ORP/U_41_457_20161121_opinia_342_spironolactonum_off_label.pdf

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 9.08.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT nr OT.4321.44.2019. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, europejskich (ogólnoeuropejskich) i międzynarodowych (ogólnoświatowych) opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania (2019 r.). Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, PTK (<https://ptkardio.pl/>)
- europejskie i międzynarodowe:
 - European Society of Cardiology, ESC (<https://www.escardio.org/>)
 - World Heart Federation, WHF (<https://www.world-heart-federation.org/>)

Dodatkowo, analogicznie do raportu z 2019 r., przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej, z zastosowaniem słów kluczowych: spironolactone, systolic left ventricular dysfunction, heart failure, spironolakton, pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory, niewydolność serca.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden dokument: europejskie wytyczne ESC 2021 (oraz ich polskie tłumaczenie³), który wskazuje spironolakton jako jeden z leków stosowanych w I linii leczenia niewydolności serca u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową. Wytyczne zaznaczają, iż może być on również rozważany u pacjentów z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących pozawałowej dysfunkcji skurczowej lewej komory

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>ESC 2021 (europejskie)*</p> <p><i>Konflikt interesów:</i></p> <p><i>Część ekspertów zadeklarowała konflikt interesów**</i></p> <p><i>Źródło finansowania:</i></p> <p><i>ESC bez udziału branży medycznej</i></p>	<p><u>Wytyczne European Society of Cardiology dotyczące diagnozy i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca 2021</u></p> <p><u>Farmakoterapia u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową (≤40%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie klasy I: <ul style="list-style-type: none"> ○ ACEI/ARNI (inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę); ○ beta-adrenolityk; ○ MRA (antagoniści receptora mineralokortykoidowego) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eplerenon (dawka początkowa: 25 mg/raz dziennie, dawka docelowa: 50 mg/raz dziennie), ▪ Spironolakton (dawka początkowa: 25 mg/raz dziennie, dawka docelowa: 50 mg/raz dziennie, alternatywna dawka początkowa 12,5 mg u pacjentów, u których wskazana jest ostrożność ze względu na upośledzenie czynności nerek lub hiperkalemię (stężenie potasu w surowicy >5,0 mmol/l.); <p>Rekomendowane jest stosowanie MRA w połączeniu z ACEI i beta-adrenolitykiem.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ SGLT2 (inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2); ○ Diuretyk pętlowy w celu leczenia retencji płynów. <p>W fazie badań są nowe leki oceniane ostatnio w próbach klinicznych w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową: stymulator receptora rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej oraz aktywator miozyny sercowej).</p> <p><u>Zalecenia ESC 2021 dotyczące wszystkich pacjentów z niewydolnością serca (w II–IV klasie wg NYHA) z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF ≤40%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACEI jest zalecany u pacjentów z HFrEF (niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: A], • Beta-adrenolityk jest zalecany u stabilnych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: A], • MRA jest zalecany u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: A],

³ https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/89204/66638

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozyna lub empagliflozyna są zalecane u pacjentów z HF_rEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: A], • Połączenie sakubitrylu i walsartanu jest zalecane zamiast ACEI u pacjentów z HF_rEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: B]. <p>Farmakoterapia u pacjentów z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową:</p> <p>Nie przeprowadzono odrębnych prób klinicznych dotyczących stosowania MRA u pacjentów z HF_{mr}EF. W retrospektywnej analizie danych z badania TOPCAT, przeprowadzonego u pacjentów z LVEF $\geq 45\%$, stwierdzono, że spironolakton zmniejszał liczbę hospitalizacji z powodu HF wśród pacjentów z LVEF $< 55\%$. Podobny trend stwierdzono dla umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale nie dla umieralności ogólnej. U pacjentów z HF_{mr}EF można rozważyć leczenie za pomocą MRA.</p> <p>Farmakoterapia u pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową:</p> <p>(...) amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) opowiedziała się za stosowaniem połączenia sakubitrylu i walsartanu oraz spironolaktonu u pacjentów, u których LVEF jest mniejsza niż prawidłowa". Te stwierdzenia dotyczą zarówno kategorii HF_{mr}EF, jak i HF_pEF. (...) Jeżeli chodzi o spironolakton, w podgrupie pacjentów włączonych do badania TOPCAT w obu Amerykach stwierdzono istotne zmniejszenie częstości występowania głównego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizację z powodu HF, a wyniki późniejszej analizy post hoc w zależności od LVEF wykazały istotną poprawę efektów leczenia u pacjentów z LVEF $< 55\%$. Trwają próby kliniczne z inhibitorami SGLT2. Te nowe osiągnięcia mogą w przyszłości przyspieszyć zmianę definicji HF_pEF oraz mieć implikacje terapeutyczne.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p> <p><i>Klasa zaleceń</i></p> <p><i>Klasa I – Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne – Zaleca się lub jest wskazane</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych:</i></p> <p><i>Poziom A – Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</i></p> <p><i>Poziom B – Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p>

Skróty: ACEI – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę, ARNI – antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny, ESC – ang. European Society of Cardiology, HF_{mr}EF – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową, HF_pEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, HF_rEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction), MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego, PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, QRS – długość zespołu QRS w badaniu EKG, SGLT2 – kotransporter sodowo-glukozowy typu 2

* fragmenty kursywą przytoczone z polskiego tłumaczenia wytycznych ESC 2021: https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/89204/66638 [data dostępu 9.08.2022 r.]

** informacje o konflikcie interesów dostępne: <http://www.escardio.org/guidelines>

Podsumowanie wytycznych:

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno wytyczne kliniczne – europejskie ESC 2021, dotyczące diagnozy i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca. Zarówno wytyczne ESC z 2017 roku, uwzględnione w poprzednim raporcie jak również wytyczne ESC zaktualizowane w 2021 roku, przedstawione w niniejszym raporcie zalecają stosowanie eplerenonu i spironolaktanu (MRA, dawka początkowa: 25 mg/raz dziennie, dawka docelowa: 50 mg/raz dziennie) w I linii leczenia pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową ($\leq 40\%$) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF, ang. heart failure) oraz ryzyka zgonu. Autorzy wytycznych zaznaczają, iż należy zachować ostrożność, stosując MRA u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, a także u pacjentów ze stwierdzoną hiperkaliemią. Wspomniane rekomendacje w obu przypadkach zakwalifikowano do I klasy zaleceń, zmianie natomiast uległ poziom wiarygodności danych, oszacowany jako B w wytycznych z 2017 roku i A w ESC z 2021 roku. Wśród innych możliwości leczenia wnioskowanej populacji najnowsze wytyczne ESC 2021 wymieniają zastosowanie następujących grup leków: ACEI/ARNI, beta-adrenolityków, SGLT2 oraz diuretyków pętlowych w celu leczenia retencji płynów.

Ponadto zgodnie z wytycznymi leczenie za pomocą MRA może być rozważane także u pacjentów z HF_{mr}EF oraz HF_pEF. Spironolakton w badaniu TOPCAT powodował poprawę efektów leczenia u pacjentów z LVEF $< 55\%$ także zmniejszając liczbę hospitalizacji z powodu HF oraz umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Odnalezione zalecenia są spójne z informacjami przedstawionymi w raporcie OT.4321.44.2019. We wcześniejszej wersji raportu opisano dodatkowo wytyczne WHF 2019 (ang. World Heart Federation), które nie uległy od tamtego czasu aktualizacji. Uwzględniają one spironolakton wśród leków z największymi dowodami naukowymi pochodzącymi z badań dotyczących niewydolności serca.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających spironolakton w leczeniu: pozawałowej dysfunkcji skurczowej lewej komory. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 9.08.2022 r. w bazach medycznych Medline (przez PubMed), Cochrane Library oraz Embase (Ovid). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 11.10.2019 r., tj. wyszukiwano badania opublikowane od 11.10.2019 r. (ze względu na datę wyszukiwania w poprzednim raporcie OT.4321.44.2019).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z pozawałową dysfunkcją skurczową lewej komory.

Interwencja: spironolakton w postaci doustnej.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania spironolaktonu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania RCT.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki..2** do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania spironolaktonu w analizowanej populacji pacjentów.

Na stronie WHO znaleziono informacje na temat trwającego od 1.11.2021 r. badania RCT (faza II/ faza III) dotyczącego porównania spironolaktonu z eplerenonem, u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego i dysfunkcją skurczową lewej komory po rewaskularyzacji (CTRI/2021/10/037504⁴). Do badania rekrutowani będą pacjenci powyżej 18. roku życia z pozawałową dysfunkcją lewej komory – obniżoną frakcją wyrzutową <40%. Interwencja będzie obejmowała podawanie eplerenonu (25 mg raz dziennie, p.o.), natomiast pacjenci w grupie kontrolnej będą otrzymywać spironolakton (50 mg raz dziennie, p.o.). Zakładany czas trwania próby wynosi 3 miesiące. Do dnia ukończenia pracy nad niniejszym raportem nie opublikowano wyników ww. badania.

Podczas wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono jedną dodatkową publikację (Ferreira 2019) – metaanalizę, w której uwzględniono m.in. badanie RALES i przedstawiono wyniki oceny skuteczności leczenia antagonistami receptora mineralokortykoidowego (MRA vs placebo) pod kątem subpopulacji starszych pacjentów (pacjenci ≥75. roku życia vs pacjenci <75. roku życia z niewydolnością serca).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Ferreira 2019

W metaanalizie przedstawiono dane 1 756 pacjentów (853 w grupie placebo, 903 w grupie otrzymujących MRA) ≥75. roku życia, oraz dane 4 411 pacjentów (2 242 w grupie placebo, 903 otrzymujących MRA) <75. roku życia, pochodzące z 3 badań RCT: RALES, EMPHASIS-HF oraz TOPCAT.

Do badania RALES zakwalifikowano dorosłych pacjentów z niewydolnością serca oraz LVEF ≤35%. Pacjentom podawano spironolakton w dawce od 25 mg do 50 mg dziennie lub placebo w grupie kontrolnej.

W próbie EMPHASIS-HF uwzględniono dorosłych pacjentów z niewydolnością serca i LVEF ≤35%. Pacjenci w zależności od badanej grupy przyjmowali eplerenon w dawce od 25 mg do 50 mg na dzień lub placebo.

⁴ <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/10/037504> [data dostępu: 11.08.2022 r.]

Natomiast badanie TOPCAT obejmowało dorosłych pacjentów z objawową niewydolnością serca oraz LVEF \geq 45%, otrzymujących spironolakton w dawce od 15 do 45 mg dziennie lub placebo.

Pierwszorządowe punkty końcowe obejmowały zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizację z powodu niewydolności serca. Analizowano także śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki otrzymano łącznie dla 331 pacjentów (38,8%) stosujących placebo i 281 (31,1%) chorych leczonych MRA (HR: 0,74; 95% CI: 0,63, 0,86; $p < 0,001$). Heterogeniczność wyniosła 0,52.

Niezależnie od wieku u pacjentów leczonych MRA zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacje z powodu niewydolności serca odnotowywano rzadziej niż w grupie przyjmującej placebo (31,1% vs 38,8% w grupie chorych \geq 75 lat, 26,4% vs 35,6% u chorych $<$ 75 lat). Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny była niższa wśród chorych przyjmujących MRA vs placebo (26,1% vs 31,1% w grupie chorych \geq 75 lat, 18,6% vs 24,0% u chorych $<$ 75 lat), jednocześnie odsetek zgonów u pacjentów \geq 75 lat był wyższy niż u pacjentów z młodszej grupy wiekowej, niezależnie od stosowanej terapii (placebo/MRA).

Odsetki zdarzeń sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu HF oraz zgonów z powodów sercowo-naczyniowych były podobne w grupie pacjentów \geq 75 i $<$ 75 lat. (17,2; 95% CI: 16,3-18,1 u pacjentów $<$ 75 lat vs 17,9; 95% CI: 16,5-19,4 u pacjentów \geq 75 lat, $p=0,41$) na każdych 100 pacjentolat obserwacji. Jednocześnie stwierdzono, że odsetek zgonów z powodów nie sercowo-naczyniowych był wyższy wśród pacjentów \geq 75 lat (1,7; 95% CI: 1,5-2,0 u pacjentów $<$ 75 roku życia vs 3,4; 95% CI: 2,9-4,1 u pacjentów \geq 75 roku życia).

Ponadto zdarzenia sercowo-naczyniowe, hospitalizacje z powodu HF oraz zgony z powodów sercowo-naczyniowych okazały się prawie 3-krotnie częstsze w przypadku pacjentów leczonych placebo z HFrEF niż w grupie pacjentów z HFpEF (HR=30,7; 95% CI 26,8-35,1 vs HR=12,5; 95% CI: 10,4-15,0) i 2 razy częstsze u pacjentów leczonych MRA z HFpEF niż u pacjentów z HFpEF (HR=21,1; 95% CI:18,2-24,6 vs HR=10,5; 95% CI:8,7-12,6).

Pogorszenie czynności nerek i hiperkaliemia występowały częściej u pacjentów przyjmujących MRA vs placebo odpowiednio 39,3% vs 25,1% w przypadku pogorszenia czynności nerek oraz 16,4% vs 6,3% w przypadku hiperkaliemii u pacjentów \geq 75. roku życia. Wśród pacjentów z młodszej grupy wiekowej $<$ 75 lat, pogorszenie czynności nerek także częściej stwierdzano u osób leczonych MRA vs placebo: 31,3% vs 24,0%. W przypadku hiperkaliemii odsetki wynosiły odpowiednio 14,3% vs 6,6%. Zatem zdarzenia niepożądane związane z pogorszeniem czynności nerek częściej występowały u pacjentów \geq 75. roku życia, zarówno u pacjentów stosujących MRA (39,3% vs 31,3%), jak i otrzymujących placebo (25,1% vs 24,0%). Hiperkaliemię w przypadku pacjentów leczonych MRA częściej stwierdzano w starszej grupie wiekowej (16,4% vs 14,3%) natomiast w przypadku terapii placebo nieznacznie wyższy odsetek stwierdzono u młodszych pacjentów (6,6% vs 6,3%).

3.2. Podsumowanie

Odnalezione dowody naukowe nie zmieniają wnioskowania z poprzednich raportów dotyczących stosowania analizowanej substancji czynnej w ocenianej jednostce chorobowej (opracowania nr OT.4321.44.2019 oraz OT.434.50.2016). U pacjentów z pozawałową dysfunkcją skurczową lewej komory zastosowanie spironolaktonu przynosi dodatkowe korzyści zdrowotne w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i z jakiegokolwiek przyczyny oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono badań oceniających leczenie spironolaktonem w populacji pacjentów z pozawałową dysfunkcją skurczową lewej komory opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w poprzednim raporcie. W analizie OT.4321.44.2019 do przeglądu systematycznego włączono metaanalizę Rossello 2018, w której badano wpływ stosowania antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA) na zmniejszenie ryzyka występowania nagłej śmierci sercowej u pacjentów z niewydolnością serca oraz dysfunkcją skurczową lewej komory, która uwzględnia randomizowane badanie RALES, do którego odwoływano się również we wcześniejszych raportach oraz, na podstawie którego potwierdzono skuteczność spironolaktonu. W niniejszym raporcie przedstawiono jedną dodatkową publikację – metaanalizę Ferreira 2019, w której uwzględniono m.in. badanie RALES i przedstawiono wyniki pod kątem subpopulacji starszych pacjentów. Przedstawiono dowody wskazujące, że spironolakton jest skuteczną formą terapii również u pacjentów \geq 75. roku życia.

Ponadto odnaleziono informacje na temat trwającego badania RCT, którego celem jest porównanie spironolaktonu z eplerenonem, u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego i dysfunkcją skurczową lewej komory po rewaskularyzacji (CTRI/2021/10/037504), jednak nie odnaleziono informacji na temat zakończenia badania, a wyniki nie zostały opublikowane.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- CTRI/2021/10/037504 Comparative study between Spironolactone vs Eplerenone in patients undergoing revascularization with acute myocardial infarction having LV dysfunction. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/10/037504> [data dostępu: 11.08.2022 r.]
- Ferreira 2019 João Pedro Ferreira, Xavier Rossello, Romain Eschalier, John J.V. McMurray, Stuart Pocock, Nicolas Girerd, Patrick Rossignol, Bertram Pitt, Faiez Zannad, MRAs in Elderly HF Patients: Individual Patient-Data Meta-Analysis of RALES, EMPHASIS-HF, and TOPCAT, JACC: Heart Failure, Volume 7, Issue 12, 2019, Pages 1012-1021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177919307358?via%3Dihub> [data dostępu 11.08.2022 r.]

Rekomendacje kliniczne

- ESC 2021 McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Oct 14;: PMID: 34447992. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure> [data dostępu 9.08.2022 r.]
- PTK 2021 Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca, Kardiologia Polska (Polish Heart Journal), Vol 80, Supp. I (2022): Zeszyty Edukacyjne 1/2022, strony: 1-140 https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/89204/66638 [data dostępu 9.08.2022 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Finospir Charakterystyka Produktu Leczniczego Finospir <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [data dostępu: 9.08.2022r.]
- ChPL Spironol Charakterystyka Produktu Leczniczego Spironol <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [data dostępu: 9.08.2022r.]
- ChPL Verospiron Charakterystyka Produktu Leczniczego Verospiron <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [data dostępu: 9.08.2022r.]
- Raport AOTM Analiza Weryfikacyjna produktu spironolakton we wskazaniach: innych niż określone w ChPL OT.4321.44.2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/ot.4321.44.2019_spironolactonum.pdf [data dostępu: 9.08.2022r.]

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających spironolakton finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające spironolakton, refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.*

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton								
Finospir, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990965977	16,31	17,13	21,76	21,04	30%	7,03
Finospir, tabl., 25 mg	100 szt.	05909990965861	15,12	15,88	19,99	17,54		7,71
Finospir, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990965854	7,02	7,37	8,94	5,26		5,26
Finospir, tabl., 50 mg	100 szt.	05909990965885	27,43	28,80	35,22	35,07		10,67
Finospir, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990965878	9,18	9,64	12,49	10,52		5,13
Spironol, tabl., 25 mg	100 szt.	05909990110223	18,58	19,51	23,61	17,54		11,33
Spironol, tabl., 25 mg	20 szt.	05909990110216	4,64	4,87	5,92	3,51		3,46
Spironol, tabl., 50 mg	30 szt.	05909991244651	8,10	8,51	11,36	10,52		4,00
Spironol, tabl., 50 mg	60 szt.	05909991244668	16,20	17,01	21,64	21,04		6,91
Spironol, tabl., 100 mg	20 szt.	05909990673124	9,94	10,44	14,03	14,03		4,21
Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.	05909990488513	15,66	16,44	21,07	21,04		6,34
Verospiron, kaps. twarde, 25 mg	20 szt.	05909990117215	4,64	4,87	5,92	3,51		3,46
Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	30szt.	05909990488414	8,86	9,30	12,15	10,52		4,79

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

* produkty lecznicze zawierające spironolakton są refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.:

- Finospir: leczenie przewlekłej skurczowej niewydolności serca (grupa III-IV NYHA) jako uzupełnienie standardowego leczenia; leczenie obrzęków spowodowanych zespołem nerczycowym, gdy inne sposoby leczenia obrzęków nie przyniosły skutku, w szczególności w przypadku podejrzenia hiperaldosteronizmu; leczenie puchliny brzusznej i obrzęków związanych z niewyrównaną marskością wątroby lub nadciśnieniem wrotnym i innymi chorobami wątroby, gdy inne sposoby leczenia obrzęków nie przyniosły skutku, w szczególności w przypadku podejrzenia hiperaldosteronizmu; W leczeniu nadciśnienia jako lek dodatkowy u pacjentów niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe oraz pierwotny hiperaldosteronizm;
- Spironol: zastoinowa niewydolność serca; marskość wątroby z wodobrzuszem i obrzękiem; wodobrzusze w przebiegu nowotworu złośliwego; zespół nerczycowy; diagnostyka i leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu oraz leczenie nadciśnienia tętniczego, jako lek dodatkowy u pacjentów niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe;
- Verospiron: zastoinowa niewydolność serca; leczenie dodatkowe w nadciśnieniu tętniczym, gdy dotychczasowe leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi jest niewystarczające; wodobrzusze i obrzęki w marskości wątroby; wodobrzusze spowodowane przez nowotwór złośliwy; obrzęki w zespole nerczycowym oraz hiperaldosteronizm pierwotny (diagnostyka i leczenie).

oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18. roku życia i pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory.

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 10.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: spironolacton*[Title/Abstract]	6 679
#2	Search: spironolactone[MeSH Terms]	7 079
#3	Search: Finospir[Title/Abstract] OR Spironol[Title/Abstract] OR Verospiron[Title/Abstract]	18
#4	Search: ((spironolacton*[Title/Abstract]) OR spironolactone[MeSH Terms]) OR ((Finospir[Title/Abstract] OR Spironol[Title/Abstract] OR Verospiron[Title/Abstract]))	9 642

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	Search: left ventricular systolic dysfunction[Title/Abstract]	3 434
#6	Search: myocardial infarction[Title/Abstract]	201 856
#7	Search: post infarction heart failure[Title/Abstract]	80
#8	Search: post-myocardial infarction heart failure[Title/Abstract]	78
#9	Search: (((left ventricular systolic dysfunction[Title/Abstract] OR myocardial infarction[Title/Abstract] OR post infarction heart failure[Title/Abstract]) OR post-myocardial infarction heart failure[Title/Abstract])	204 761
#10	Search: (((spironolacton*[Title/Abstract] OR spironolactone[MeSH Terms] OR ((Finospir[Title/Abstract] OR Spironol[Title/Abstract] OR Verospiron[Title/Abstract]))) AND (((left ventricular systolic dysfunction[Title/Abstract] OR myocardial infarction[Title/Abstract] OR post infarction heart failure[Title/Abstract] OR post-myocardial infarction heart failure[Title/Abstract]))	360
#11	Search: (((spironolacton*[Title/Abstract] OR spironolactone[MeSH Terms] OR ((Finospir[Title/Abstract] OR Spironol[Title/Abstract] OR Verospiron[Title/Abstract]))) AND (((left ventricular systolic dysfunction[Title/Abstract] OR myocardial infarction[Title/Abstract] OR post infarction heart failure[Title/Abstract] OR post-myocardial infarction heart failure[Title/Abstract]) Filters: from 2019/10/14 - 2022/8/10 Sort by: Publication Date	24

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 10.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(spironolacton*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 205
#2	MeSH descriptor: [Spironolactone] explode all trees	1 028
#3	(Finospir OR Spironol OR Verospiron):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#4	#1 OR #2 OR #3	2 206
#5	(left ventricular systolic dysfunction):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 415
#6	(myocardial infarction):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33 752
#7	(post infarction heart failure):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 516
#8	(post-myocardial infarction heart failure):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	139
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	35 808
#10	#4 AND #9	203
#11	#4 AND #9 with Cochrane Library publication date Between Nov 2019 and Aug 2022	39

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 10.08.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"spironolacton*".ab,kw,ti.	10 007
#2	exp spironolactone/	33 586
#3	(Finospir or Spironol or Verospiron).ab,kw,ti.	25
#4	1 or 2 or 3	34 489
#5	left ventricular systolic dysfunction.ab,kw,ti.	6 124
#6	myocardial infarction.ab,kw,ti.	300 329
#7	post infarction heart failure.ab,kw,ti.	143
#8	post myocardial infarction heart failure.ab,kw,ti.	118
#9	5 or 6 or 7 or 8	305 492
#10	4 or 9	338 640
#11	1 or 3	10 028
#12	9 and 11	405
#13	limit 12 to yr="2019 - 2022"	60