



Rekomendacja nr 144/2014

z dnia 2 czerwca 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego Corgard (nadololum), tabletki a 80 mg, we wskazaniach:
polimorficzny częstoskurcz komorowy; zespół wydłużonego QT;
rodzinny zespół wydłużonego QT z komorowymi zaburzeniami
rytmu nasilającymi się w czasie wysiłku i bradykardią zatokową, po
wszczepieniu układu stymulującego AAI**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Corgard (nadololum), tabletki a 80 mg, we wskazaniach: polimorficzny częstoskurcz komorowy; zespół wydłużonego QT; rodzinny zespół wydłużonego QT z komorowymi zaburzeniami rytmu nasilającymi się w czasie wysiłku i bradykardią zatokową, po wszczepieniu układu stymulującego AAI.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie Corgardu z zawężeniem wskazań (katecholaminergiczny częstoskurcz komorowy, zespół wydłużonego QT) jest zasadne u części chorych, pozostających pod opieką ośrodków referencyjnych zajmujących się rzadszymi postaciami zaburzeń rytmu.

Wyniki dostępnych badań potwierdzają skuteczność nadololu w skracaniu odcinka QT oraz w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowych u pacjentów z zespołem wydłużonego QT.

Odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie leków beta-adrenolitycznych (do których należy nadolol) w zespole wydłużonego QT oraz katecholaminergicznym polimorficznym częstoskurczu komorowym, w tym jedna dotycząca zespołu wydłużonego QT wymienia nadolol jako interwencję ułatwiającą zastosowanie się do zaleceń lekarskich.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Corgard (nadololum tabl. a 80 mg), we wskazaniach:

- polimorficzny częstoskurcz komorowy



- zespół wydłużonego QT
- rodzinny zespół wydłużonego QT, z komorowymi zaburzeniami rytmu nasilającymi się w czasie wysiłku i bradykardią zatokową, po wszczępieniu układu stymulującego AAI.

Produkt leczniczy Corgard nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych, może być jednak 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, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Problem zdrowotny

Polimorficzny częstoskurcz komorowy (PMVT – ang. *Polymorphic ventricular tachykardia*) jest diagnozowany, kiedy rytm komór jest szybszy niż 100 uderzeń/minutę oraz gdy zespół QRS wykazuje w morfologii lub/i osi elektrycznej serca szybkie i częste zmiany. Spektrum kliniczne obrazu PMVT może wahać się od krótkiego, bezobjawowego, samo kończącego się przypadku, po nawracające omdlenia czy nagły zgon sercowy.

PMVT obejmuje różne objawy kliniczne z klasyfikacją opartą na odstępie QT. Odstęp QT (na EKG od rozpoczęcia zespołu QRS do zakończenia załamka T) stanowi sumę algebraiczną czasu pomiędzy początkiem depolaryzacji do zakończenia repolaryzacji wszystkich potencjałów czynnościowych. Przedłużona repolaryzacja komory mięśnia sercowego przejawia się wydłużonym odstępem QT. Zależy on ponadto od tętna, wieku i płci oraz wykazuje dobowe wahania.

Pierwszy typ PMVT spowodowany wydłużoną repolaryzacją jest powszechnie znany jako torsades de pointes. Częstoskurcz komorowy tego typu to arytmia, w której oś zmienia się w sekwencjach co 5–20 pobudzeń z jednego kierunku na drugi i z powrotem. Wysokość zespołów QRS również ulega zmianie w taki sposób, że przypomina obracanie się wokół osi, jaką stanowi linia izoelektryczna. Charakterystyczne jest, że w czasie rytmu zatokowego odstęp QT jest wydłużony i często widoczne są duże fale U.

Drugi typ PMVT występuje niezależnie od wydłużonej repolaryzacji, więc odstęp QT jest w granicach normy. Ta forma PMVT może być wywoływana przez wiele różnych czynników takich jak: ostre niedokrwienie, reperfuzja, czy organiczne choroby serca (niedomykalność zastawki aorty, zwężenie zastawki dwudzielnej). Rzadziej może występować również u pacjentów bez widocznej strukturalnej choroby serca wynikającej z podstawowych zaburzeń elektrofizjologicznych.

Wrodzony zespół wydłużonego QT (LQTS – ang. *long QT syndrome*) należy do grupy genetycznie uwarunkowanych komorowych zaburzeń rytmu serca. Cechą charakterystyczną tej choroby jest wydłużenie odstępu QT w powierzchniowym EKG oraz występowanie polimorficznego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, który może być przyczyną omdleń i nagłych zgonów sercowych u zdrowych, młodych osób.

Wydłużenie odstępu QT świadczy o spowolnieniu procesu repolaryzacji, czyli oznacza, że opóźniony jest powrót do spoczynkowej (wyjściowej) wartości potencjału błonowego po zakończeniu depolaryzacji kardiomiocytów. Sprzyja to wystąpieniu wczesnych potencjałów zastępczych, które mogą wyzwać arytmie. Za prawidłowe uważa się $QTc < 0,45s$ u mężczyzn i $QTc < 0,46s$ u kobiet. Wrodzony zespół wydłużonego QT należy do grupy genetycznie uwarunkowanych komorowych zaburzeń rytmu serca.

Podstawę leczenia chorych z LQTS stanowią obecnie leki blokujące receptory beta-adrenergiczne. Skuteczność tych leków udowodniono podczas badań wśród dużych grup pacjentów. Preferowane są

substancje o działaniu nieselektywnym — nadolol i propranolol. U chorych z obturacyjnymi chorobami oskrzeli lepiej podawać odmiany kardioselektywne, na przykład metoprolol i atenolol.

Częstość zespołu wydłużonego QT w ogólnej populacji nie jest dokładnie znana i szacuje się na 1/5000–1/20 000 osób

Opis wnioskowanego świadczenia

Corgard (nadolol) jest nieselektywnym blokerem receptorów beta-adrenergicznych. Kliniczne badania farmakologiczne wykazały, że aktywność ta skutkuje: zmniejszeniem częstości akcji serca i pojemności minutowej podczas spoczynku oraz aktywności fizycznej, zmniejszeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w spoczynku i aktywności fizycznej, hamowanie częstoskurczu wywołanego izoprenaliną. Corgard blokuje zarówno receptory beta1 zlokalizowane głównie w mięśniu sercowym oraz beta2 w oskrzelach i mięśniówce naczyń krwionośnych. Nie wykazuje on aktywności wewnętrznej sympatykomimetycznej i w przeciwieństwie do niektórych innych leków beta-adrenolitycznych nadolol ma niewielką bezpośrednią aktywność depresyjną na mięsień sercowy.

Produkt leczniczy Corgard jest obecnie zarejestrowany we wskazaniach:

- Dławica piersiowa,
- Długoterminowa terapia pacjentów z dławicą piersiową,
- Nadciśnienie,
- W monoterapii bądź kombinacji z innymi lekami na nadciśnienie, szczególnie tiazydowymi lekami moczopędnymi,
- Arytmia,
- Migrena,
- Do profilaktycznego leczenia migreny. Nieustalona efektywność w leczeniu ataku migreny,
- Nadczynność tarczycy,
- Łagodzenie objawów nadczynności tarczycy oraz podanie przedoperacyjne w celu przygotowania pacjentów do zabiegu. Może być również stosowany w połączeniu z konwencjonalnym leczeniem tyreostatykami.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione rekomendacje kliniczne jako substancje wykorzystywane w zespole wydłużonego QT oraz polimorficznym częstoskurczu komorowym wymieniają: atenolol, betaksolol, bisoprolol, metoprolol i propranolol.

Skuteczność kliniczna

Odnaleziono dwa obserwacyjne badania retrospektywne opisujące skuteczność nadololu we wnioskowanych wskazaniach.

Do badania *Chockalingman 2012* włączono 382 pacjentów (propranolol n=134, metoprolol n=147, nadolol n=101) ze zdiagnozowanym LQTS oraz mutacją LQT1 albo LQT2. Stwierdzono w nim, że u osób u których długość odcinka QT przed terapią lekami beta-adrenolitycznymi wynosiła ≤ 450 ms różnica w skróceniu odcinka QT pomiędzy poszczególnymi lekami była nieistotna statystycznie. Podobnie u osób u których długość odcinka QT przed terapią wynosiła pomiędzy 451, a 480 ms różnica w skróceniu odcinka QT pomiędzy poszczególnymi lekami beta-adrenolitycznymi była nieistotna statystycznie. Natomiast u osób u których długość odcinka QT wynosiła powyżej 480 ms

propranolol (49 ± 42 ms) wykazał istotną statystycznie przewagę nad metoprololem (30 ± 40 ms) i nadololem (27 ± 29 ms).

Wyniki badania *Chockalingman 2012* wykazały, że występuje istotne statystycznie większe ryzyko ($OR=3,95$ 95% CI; 1,2-13,1; $p=0,025$) wystąpienia poważnych zdarzeń sercowych (BCE – ang. *breakthrough cardiac event*) u pacjentów z symptomami LQTS leczonych metoprololem w porównaniu do pozostałych dwóch interwencji (propranololu i nadololu). Autorzy badania podają, że przeżycie wolne od zdarzeń po 10 latach obserwacji dla metoprololu wynosi 60% natomiast dla propranololu/nadololu 91% (różnica jest istotna statystycznie $p=0,02$).

Do publikacji *Chatrath 2004* włączono 28 pacjentów (w tym 20 kobiet). Mediana wieku w momencie włączenia do badania wynosiła $19,8 \pm 11,9$ roku (zakres 1 tydzień – 44 lata). Wejściowa linia QTc wynosiła 499 ± 71 ms (zakres 400-660 ms), natomiast maksymalna QTc 533 ± 77 ms. Mediana czasu obserwacji wynosiła 46 miesięcy (zakres 15-250 miesięcy). Nie wystąpiły przypadki zgonów podczas tego okresu.

Niepowodzenia w terapii lekami beta-adrenolitycznymi zaobserwowano u 7 na 28 (25%) pacjentów (w tym 5 kobiet). W żadnym z odnotowanych przypadków nie stosowano nadololu. W jednym z przypadków na wspomniane 7 zastąpiono propranolol na atenolol, wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca (ICD – ang. *implantable cardioverter defibrillator*) oraz nadolol uzyskując 10 miesięczny czas przeżycia od ostatniego zdarzenia sercowego. W drugim przypadku zamieniono atenolol na wnioskowaną terapię uzyskując 54 miesięczny czas przeżycia od ostatniego zdarzenia sercowego.

Bezpieczeństwo stosowania

Według odnalezionych informacji do najczęściej występujących działań niepożądanych zalicza się: bradykardię (tętno <60 BPM), tętno <40 BPM i lub objawową bradykardię (ok. 2%), niewydolność serca, zaburzenia rytmu/przewodzenia (ok 1%), chorobę Raynauada (ok. 2%), niedociśnienie (ok. 1%), zawroty głowy (ok. 2%), zmęczenie (ok. 2%).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W latach 2012-2013 Minister Zdrowia wydał 15 zgód dla 8 wniosków na import docelowy nadololu we wnioskowanych wskazaniach, na łączną kwotę 1835,22 PLN (701,22 w 2012 roku, 1134 w 2013 roku).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w zespole wydłużonego QT oraz katecholaminergicznym polimorficznym częstoskurczu komorowym. W większości leki beta-adrenolityczne były wymieniane jako jedna z opcji terapeutycznych bez podawania konkretnych substancji. Jedynie w rekomendacji The Cardiac Society of Australia and New Zealand 2011 dotyczącej LQTS, nadolol jest wymieniany wraz z propranololem jako leki ułatwiające stosowanie do zaleceń lekarskich.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych nadololu we wnioskowanych wskazaniach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 6.06.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-20/AL/13), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Corgard (nadololum tabl a 80 mg), we wskazaniach: polimorficzny częstoskurcz komorowy, zespół wydłużonego QT, rodzinny zespół wydłużonego QT, z komorowymi zaburzeniami rytmu nasilającymi się w czasie wysiłku i bradykardią zatokową, po wszczepieniu układu stymulującego AAI, na podstawie art. 31e 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.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 170/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Corgard (nadololum) we wskazaniach: polimorficzny częstoskurcz komorowy; zespół wydłużonego QT; rodzinny zespół wydłużonego QT z komorowymi zaburzeniami rytmu nasilającymi się w czasie wysiłku i bradykardią zatokową, po wszczepieniu układu stymulującego AAI

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 170/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Corgard (nadololum) we wskazaniach: polimorficzny częstoskurcz komorowy; zespół wydłużonego QT; rodzinny zespół wydłużonego QT z komorowymi zaburzeniami rytmu nasilającymi się w czasie wysiłku i bradykardią zatokową, po wszczepieniu układu stymulującego AAI
2. Corgard (nadololum) 80 mg, we wskazaniach: polimorficzny częstoskurcz komorowy, zespół wydłużonego QT, rodzinny zespół wydłużonego QT z komorowymi zaburzeniami rytmu nasilającymi się w czasie wysiłku i bradykardią zatokową, po wszczepieniu układu stymulującego AAI. Raport skrócony ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-BP-431-16/2014.