



Rekomendacja nr 124/2018

z dnia 21 grudnia 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Corgard, nadolol, tabletki à 80 mg; we wskazaniach: zespół wydłużonego QT; polimorficzny częstoskurcz komorowy; nadciśnienie tętnicze; komorowe zaburzenia rytmu serca; zespół Andersen-Tawila

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego: Corgard, nadolol, tabletki à 80 mg; we wskazaniach: zespół wydłużonego QT; polimorficzny częstoskurcz komorowy; nadciśnienie tętnicze; komorowe zaburzenia rytmu serca; zespół Andersen-Tawila.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, mając na uwadze stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego: Corgard, nadolol, tabletki à 80 mg; we wskazaniach: zespół wydłużonego QT; polimorficzny częstoskurcz komorowy; nadciśnienie tętnicze; komorowe zaburzenia rytmu serca; zespół Andersen-Tawila.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dowody naukowe, w większości słabej lub umiarkowanej jakości, odnoszące się do stosowania nadololu we wnioskowanych wskazaniach. Natomiast w przypadku wskazania: zespół Andersen-Tawila nie odnaleziono badań, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Przy czym należy zaznaczyć, że zespół Andersen-Tawila stanowi jeden z typów zespołu wydłużonego QT i dotyczy mutacji LQTS7.

Wyniki oceny skuteczności stosowania nadololu we wskazaniu: zespół wydłużonego QT pochodzące z metaanalizy Ahn 2017 wykazały, że porównywane beta-blokery (atenolol, nadolol, propranolol i metoprolol) były skuteczne w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń sercowych u pacjentów z LQTS w porównaniu z brakiem leczenia. Nadolol był skuteczny w terapii



pacjentów zarówno z genotypem LQT1, jak i LQT2, natomiast inne leki wykazywały skuteczność tylko w genotypie LQT1 (atenolol, propranolol) bądź nie wykazały znamiennej statystycznie redukcji ryzyka zdarzeń sercowych (metoprolol). Z kolei, zgodnie z wynikami badania Chockalingam 2012, skrócenie odcinka QT u pacjentów leczonych nadololem było istotnie statystycznie mniejsze niż u pacjentów leczonych propranololem. Jednakże odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami sercowymi (BCE– ang. breakthrough cardiac event) był najniższy u pacjentów leczonych nadololem.

Wyniki odnalezionych badań wskazują także na skuteczność nadololu w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca. W badaniu Morganroth 1986, terapia nadololem związane było z 75% zmniejszeniem rejestrowanych wartości przedwczesnych pobudzeń komorowych (VPC- ang. premature ventricular contraction) od wartości wyjściowej u 48% pacjentów. Przy czym w ww. badaniu nie przedstawiono analizy statystycznej wyników.

W przypadku wskazania: polimorficzny częstoskurcz komorowy, zgodnie z wynikami badania Leren 2016, leczenie nadololem wiązało się z mniejszą częstością występowania i ciężkością komorowych zaburzeń rytmu w porównaniu z leczeniem beta-blokerami selektywnymi u pacjentów z katecholaminergicznym polimorficznym częstoskurczem komorowym (CPVT). Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa na podstawię badania Hayashi 2009 wskazują, że zdarzenia sercowe podczas obserwacji raportowano u 19% pacjentów leczonych nadololem i u 39% pacjentów leczonych beta-blokerami innymi niż nadolol.

Odnosząc się do wskazania dotyczącego leczenia nadololem nadciśnienia tętniczego, wyniki odnalezionych badań wskazują, że stosowanie ocenianej technologii jest skuteczne i bezpieczne w leczeniu łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego. Zgodnie z wynikami badania Freis 1983 nadolol, a w szczególności terapia skojarzona nadololu i bendroflumetiazdydu, podawana raz na dobę, zapewniały skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego. W badaniu Mehairy 1980 skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego dla nadololu była przynajmniej porównywalna do skuteczności propranololu. Z kolei wyniki badania Fallo 1989 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy efektem leczenia tertatololem i nadololem w zakresie punktów końcowych dotyczących ciśnienia krwi i częstości akcji serca.

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych, które pozwoliłyby na wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu leczniczego w większości analizowanych wskazań. Nie odnaleziono badań RCT odnoszących się do leczenia pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca, w tym z polimorficznym częstoskurczem komorowym oraz terapii pacjentów z zespołem wydłużonego QT. Badania RCT dotyczące nadciśnienia tętniczego pochodzą w większości z lat 90. ubiegłego wieku i zostały przeprowadzone w małych grupach pacjentów. Ponadto, w niektórych badaniach włączonych do przeglądu systematycznego pacjenci otrzymywali terapię skojarzoną nadololem z innymi lekami przeciwartmicznymi. Należy również zaznaczyć, że wyniki badań dotyczyły stosowania różnych dawek nadololu. Reasumując, powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania.

Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają nadolol, jako opcję terapeutyczną we wszystkich analizowanych wskazaniach.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w analizowanych wskazaniach w okresie 2016-04.2018 pozytywnie rozpatrzono 39 wniosków o refundację.

W ramach importu docelowego sprowadzono łącznie 246 opakowań leku, na łączną kwotę 5 365,26 zł netto.

Z uwagi na ograniczone stosowanie leku (import docelowy), prawdopodobne jest, że wydatki płatnika publicznego zostaną utrzymane na podobnym poziomie, aczkolwiek brak jest danych umożliwiających przeprowadzenie stosownych obliczeń.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Corgard, nadolol, tabletki à 80 mg; we wskazaniach: zespół wydłużonego QT; polimorficzny częstoskurcz komorowy; nadciśnienie tętnicze; komorowe zaburzenia rytmu serca; zespół Andersen-Tawila, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg. Wartości progowe przyjęto na podstawie wyników badań, w których wykazano, że uzyskanie ciśnienia tętniczego poniżej tych wartości wiąże się z korzyściami klinicznymi.

W zależności od etiologii nadciśnienie tętnicze dzieli się na: pierwotne (bez jednoznacznej przyczyny, spowodowane różnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi; $>90\%$ przypadków) oraz wtórne (o znanej przyczynie).

Dane z ostatnich 20 lat wskazują na wzrost rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego w Polsce. Według badania NATPOL 2011 rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego wśród osób w wieku 18–79 lat wzrosło w ciągu 10 lat z 30 do 32%, czyli do około 9 milionów osób. Do tej liczby należy dodać, na podstawie badania POLSENIOR, około miliona osób z nadciśnieniem tętniczym po 80. roku życia.

Zespół wydłużonego odstępu QT (ang. Long QT Syndrome, LQTS)

Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT jest heterogenną, genetycznie uwarunkowaną grupą chorób kanałów jonowych, objawiającą się w EKG wydłużeniem odstępu QT z towarzyszącymi zmianami morfologii załamka T. Prowadzi do niestabilności elektrycznej serca i zagraża nagłą śmiercią w przebiegu tachyarytmii komorowej indukowanej hiperadrenalinemią, najczęściej podczas wysiłku fizycznego lub sytuacji stresowych. Przy poszukiwaniu przyczyn wydłużenia odstępu QT należy także zawsze uwzględniać udział czynników nabytych, zarówno zewnętrznych, jak i wewnętrznych. Wśród przyczyn nabytego wydłużenia odstępu QT główną rolę odgrywają leki, które poprzez redukcję prądów potasowych (IKr, IK1) lub wzmacnianie prądu wapniowego (ICa) bądź późnego prądu sodowego (INa) wydłużają czas trwania potencjału czynnościowego kardiomiocytów, stwarzając tym samym ryzyko indukcji złożonej arytmii komorowej.

Aktualnie szacuje się, że LQTS występuje z częstością 1 na 2000 żywych urodzeń. Molekularne badania genetyczne wskazują, że trzy podtypy LQTS: LQT1, LQT2, i LQT3 stanowią 65–75% wszystkich przypadków tego zespołu (i jednocześnie ponad 90% wszystkich zdefiniowanych genetycznie 13 podtypów). Częstość występowania każdego z pozostałych 10 podtypów nie przekracza 1%. Tło genetyczne około 20–25% przypadków wciąż pozostaje nieokreślone.

Zespół Andersen-Tawila

Zespół Andersen-Tawila stanowi jeden z typów zespołu wydłużonego QT (typu 7). Jest to rzadka choroba dziedziczna autosomalnie dominująco, która powoduje nie tylko wydłużenie odstępu QT, lecz także bywa przyczyną zmian rozwojowych oraz zaburzeń czynności mięśni szkieletowych. Zespół Andersen-Tawila jest uwarunkowaną genetycznie kanałopatią; w ok. 70% przypadków można

zidentyfikować mutacje genu KCNJ2, kodującego kanał potasowy. Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dla Polski.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

Komorowe zaburzenia rytmu serca to arytmie powstające poniżej rozwidlenia pęczka Hisa. Dodatkowe pobudzenia komorowe (premature ventricular contraction – PVC) mogą być: przedwczesne lub zastępcze, jednokształtne lub wielokształtne, pojedyncze lub złożone.

Arytmie komorowe są powszechne. Częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem i z uszkodzeniem serca. Podobne elektrokardiograficznie arytmie mogą mieć różną przyczynę i różne znaczenie rokownicze. PVC występują także u osób zdrowych, wówczas jednak ich liczba nie przekracza 50-200/d, a formy złożone występują rzadko.

Polimorficzny (wielokształtny) częstoskurcz komorowy

Polimorficzny częstoskurcz komorowy należy do grupy chorób związanych z komorowymi zaburzeniami rytmu serca. Wielokształtny częstoskurcz komorowy (PVT – polymorphic ventricular tachycardia) jest nieregularną szybką arytmia z szerokimi zespołami QRS, stale zmieniającymi morfologię, najczęściej z ewolucji na ewolucję (beat-to-beat). Nie udało się ustalić dolnej granicy częstości serca przy tej arytmii – według niektórych informacji może się zaczynać już od 100/min, inne wskazują – że od 200/min, a jeszcze inne kładą nacisk na rozpoznawanie tej arytmii w oparciu o morfologię zespołów komorowych. W ostatnim przypadku wyróżnia się formę utrwaloną częstoskurczu polimorficznego (ang. sustained PVT), na którą się składa co najmniej 10 zespołów QRS trwających >30 s.

Komorowe zaburzenia rytmu są bardzo powszechne. Ich liczba wzrasta nie tylko z wiekiem, ale także wraz ze stopniem uszkodzenia miokardium. W formie złożonej (tj. wielokształtnych częstoskurczów komorowych) nie są jednak tak częste. Najnowsze dane pokazują, że rzadko występują u osób z nieuszkodzonym sercem. U osób młodych, dzieci i nastolatków bez organicznej choroby serca najczęściej występuje katecholaminergiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy (CPVT). Idiopatyczne migotanie komór występuje dość rzadko, ale również częściej u osób <40 r.ż.

Alternatywna technologia medyczna

Według odnalezionych wytycznych klinicznych do opcji terapeutycznych stosowanych w analizowanych wskazaniach należą oprócz ocenianego nadlolu inne beta-adrenolityki (beta-blokery).

W Obwieszczeniu MZ z dnia 23 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnaleziono informację na temat refundacji wymienianych przez autorów badań klinicznych i wytyczne kliniczne leków z grupy beta-blokerów: acebutololu, propranololu, atenololu, metoprololu, bisoprolu, betaksololu, karwedilolu, newibololu i tymololu. Na liście leków refundowanych brak jest wymienionych w publikacjach: pindololu, kartelolu, penbutolu, labetololu, celiprololu i tertatolu.

Acebutolol, propranolol, bisoprolol, atenolol, newibolol i metoprolol refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, które wg ChPL stanowią:

- dla acebutololu (produkt leczniczy Sactal): nadciśnienie tętnicze (może być stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym), choroba wieńcowa, długotrwałe leczenie niektórych zaburzeń rytmu serca: nadkomorowych (częstoskurcz, trzepotanie i migotanie przedsionków; częstoskurcz węzłowy) i komorowych (częstoskurcz komorowy);
- dla propranololu (produkty lecznicze: Propranolol WZF, Propranolol Accord): dławica piersiowa, nadciśnienie tętnicze, długotrwała profilaktyka zawału serca u pacjentów po ostrym zawałe mięśnia sercowego, kardiomiopatia przerostowa zawężająca, drżenie samoistne, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, komorowe zaburzenia rytmu serca,

nadczynność tarczycy i tyreotoksykoza, guz chromochłonny nadnerczy (łącznie z alfa-adrenolitykami), migrena, profilaktyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i żylakami przełyku;

- dla bisoprololu (produkty lecznicze: Bicardef, Bisoprolol Actavis, Bisoprolol VP, Bisoratio, Corectin, Coronal, Sobycor): nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienności serca (angina pectoris), leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z ograniczoną czynnością skurczową komór (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ w ocenie echokardiograficznej) w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi oraz – w razie konieczności - glikozydami nasercowymi;
- dla atenololu (produkt leczniczy Atenolol Sanofi): nadciśnienie tętnicze, dławica piersiowa, zaburzenie rytmu z szybką czynnością serca, zawał mięśnia sercowego. Wczesna interwencja w ostrej fazie zawału;
- dla metoprololu (produkty lecznicze: Metocard, Selmet): nadciśnienie tętnicze, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy. Pomocniczo w nadczynności tarczycy;
- dla newibololu (produkty lecznicze: Daneb, Ebivol, Ivineb, Nebicard, Nebilenin, Nebilet, Nebinad, Nebispes, NebivoLEK, Nebivor, Nedal): nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność serca.

Poza wymienionymi powyżej lekami z grupy beta-adrenolityków, w rekomendacjach i badaniach klinicznych wymieniono również: karwedilol, tymolol i betaksolol, które znajdują się na liście leków refundowanych, jednakże ze względu na odmienny zakres wskazań refundacyjnych nie są rozpatrywane jako technologie alternatywne dla wnioskowanej technologii.

Karwedilol (produkty lecznicze: Atram, Avedol, Carvedilol Genoptim, Carvedilol-ratiopharm, Carvedilolum 123ratio, Carvetrend, Coryol, Hypoten, Symtrend, Vivacor). Wskazanie refundacyjne obejmuje udokumentowaną niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV. Wskazanie rejestracyjne obejmuje leczenie: nadciśnienia tętniczego, samoistnej, przewlekłej, stabilnej dławicy piersiowej, leczenie uzupełniające umiarkowanej do ciężkiej, stabilnej, przewlekłej niewydolności serca, choroby wieńcowej, w leczeniu pacjentów po przebyłym zawał serca ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności lewej komory (LVEF $\leq 40\%$). Karwedilol refundowany jest również w zakresie wskazań pozarejestracyjnych, obejmujących zastoinową niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia.

Tymolol (produkt leczniczy Oftensin) oraz betaksolol (produkty lecznicze: Optibetol, Betoptic S) refundowane są tylko w leczeniu jaskry. Wskazanie rejestracyjne zgodne z ChPL dla tych produktów obejmuje leczenie zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z nadciśnieniem ocznym i przewlekłą jaskrą z otwartym kątem.

Niewykluczone, że w ocenianych wskazaniach refundowane są także inne produkty, jeśli finansowane są „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, a wśród ich wskazań rejestracyjnych wymieniane są wskazania oceniane. Na podstawie Obwieszczenia nie ma jednak możliwości ich identyfikacji.

Podsumowując, technologiami alternatywnymi dla nadololu stosowanego we wnioskowanych wskazaniach są substancje czynne należące do grupy beta-blokerów.

Opis wnioskowanego świadczenia

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Corgard nie jest zarejestrowany w Polsce, informacje o ocenianej technologii medycznej przedstawiono na podstawie dokumentu dotyczącego produktu leczniczego Corgard, odnalezionego na stronie amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie FDA lek Corgard zawiera substancję czynną nadolol, która jest nieselektywnym czynnikiem blokującym receptory beta-adrenergiczne. W farmakologicznych badaniach klinicznych wykazano działanie beta-blokujące, wykazując zmniejszenie częstości akcji serca i pojemności minutowej serca w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, hamowanie tachykardii indukowanej izoproterenolem i redukcję odruchowej ortostatycznej tachykardii.

Według dokumentu FDA wskazania rejestracyjne leku obejmują dusznicę bolesną i nadciśnienie.

Wskazania wnioskowane częściowo korespondują ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia oceniane produkty lecznicze, w okresie 2016-2018 (do kwietnia 2018 r.) zostały sprowadzone w ramach importu docelowego we wnioskowanych wskazaniach. Rozpatrzono pozytywnie 39 wniosków o refundację i sprowadzono 246 opakowań leków.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa nadololu przeprowadzono w poszczególnych wskazaniach na podstawie opisanych poniżej dowodów naukowych:

Zespół wydłużonego QT (LQTS)

- Ahn 2017 – przegląd systematyczny z metaanalizą przeprowadzony dla populacji pacjentów ze zdiagnozowanym wrodzonym LQTS. Celem badania było określenie różnic w skuteczności beta-blokerów w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń sercowych zgodnie z genotypem LQTS. Do metaanalizy włączono 10 badań. Spośród nich 7 było badaniami kohortowymi, a 3 to przerywane serie czasowe (ang. interrupted time series). W badaniach uczestniczyło łącznie 9 727 pacjentów. Interwencje obejmowały beta-blokery: atenolol, nadolol, propranolol i metoprolol, a komparatorem był brak leczenia beta-blokerem. Okres obserwacji zawierał się w przedziale 4,7-31 lat (badania kohortowe, rejestry pacjentów);
- Chockalingam 2012 – wielośrodkowe, prospektywne badanie porównawcze, przeprowadzone wśród pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT. Celem badania było porównanie skuteczności beta-blokerów u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT. Do badania zakwalifikowano 382 pacjentów, w tym leczonych propranololem (n = 134), metoprololem (n = 147) i nadololem (n = 101). Nie sprecyzowano komparatora. Średni czas obserwacji początkowego beta-blokera wśród osób z objawami wynosił 2 lata (przedział międzykwartylowy, ang. interquartile range, IQR 1-6 lat) dla propranololu, 4 lata (IQR 2-8 lat) dla metoprololu i 3 lata (IQR 2-5 lat) dla nadololu.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

- Morganroth 1986 – badanie prospektywne, pojedynczo zaślepione, porównawcze w populacji pacjentów z arytmiami komorowymi. Celem badania była ocena skuteczności nadololu w

niskich dawkach w komorowych zaburzeniach rytmu serca w porównaniu z placebo. Populacja badania obejmowała 26 pacjentów z łagodnymi lub potencjalnie śmiertelnymi arytmiami komorowymi w wieku od 18 do 79 lat. Okres leczenia nadololem wynosił ok. 6 tyg.;

- Leclercq 1990 – badanie prospektywne, porównawcze, do którego zakwalifikowano 60 pacjentów z utrzymującym się nawracającym monomorficznym częstoskurczem komorowym. Celem badania było oszacowanie przewidywanej wartości badań elektrofizjologicznych podczas leczenia częstoskurczu komorowego z zastosowaniem nadololu. Jako interwencję stosowano nadolol w dawce 40 lub 80 mg/dzień (I grupa – 36 pacjentów). Komparator stanowiło leczenie skojarzone: nadolol + kontynuacja amiodaronu (II grupa – 24 pacjentów). Okres obserwacji wynosił 36 miesięcy.

Polimorficzny częstoskurcz komorowy

- Leren 2016 – badanie prospektywne, porównawcze przeprowadzone w populacji 34 pacjentów z katecholaminergicznym polimorficznym częstoskurczem komorowym (CPVT). Celem badania było zbadanie częstości występowania i stopnia ciężkości komorowych zaburzeń rytmu u pacjentów z CPVT przed rozpoczęciem leczenia beta-blokerami, w przypadku leczenia beta-blokerami selektywnymi oraz w przypadku leczenia nadololem (beta-blokerem nieselektywnym). Jako komparator przyjęto brak leczenia lub stosowanie selektywnych β -blokerów (bisoprolol, metoprolol). Okres obserwacji wynosił maksymalnie 46 tygodni (mediana 35 tyg.);
- Hayashi 2009 – badanie prospektywne, porównawcze w populacji 101 pacjentów z katecholaminergicznym częstoskurczem komorowym. Celem badania była ocena częstości występowania i czynników ryzyka zdarzeń arytmicznych u pacjentów z CPVT leczonych nadololem w porównaniu z acebutololem, propranololem, pindololem, bisopolem, atenololem. Okres obserwacji wynosił 7,9 lat.

Nadciśnienie tętnicze

- Bauer 1987 – badanie RCT, podwójnie zaślepione, do którego kwalifikowano pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Celem badania było porównanie działania betaksololu i nadololu na szybkość filtracji kłębuszkowej oraz hemodynamiki nerkowej. W ramieniu nadololu było 12 pacjentów, a w grupie leczonej betaksololem – 15 pacjentów. Okres leczenia wynosił 12 tyg., a okres obserwacji 16 tyg.;
- Fallo 1989 – badanie RCT, podwójnie zaślepione do którego kwalifikowano pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do umiarkowanego. Celem badania było porównanie działania hipotensyjnego oraz wpływu tertatrolu i nadololu na hemodynamikę nerek. Populacja badania liczyła 24 pacjentów. Okres obserwacji wynosił 30 dni;
- Freis 1983 – badanie RCT, podwójnie zaślepione u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Celem badania była ocena względnej skuteczności 3 schematów: nadololu (N), bendroflumetiazydu (B) i połączenia tych technologii (B+N). W fazie A badania 365 pacjentów przydzielono do 1 z 3 schematów leczenia: B + placebo N (81 pacjentów), N + placebo B (132 pacjentów) lub B+N (152 pacjentów). W fazie B uczestniczyło 89 pacjentów, którzy nie osiągnęli ciśnienia rozkurczowego BP <90 mm Hg w fazie A. W fazie B do interwencji dodawano hydralazynę. Okres obserwacji wynosił łącznie 21 tygodni (faza A-12 tygodni, faza B- 9 tygodni);
- Magee 1986 – badanie RCT, podwójnie zaślepione, typu cross-over. Celem badania było zbadanie związku między dawką hydrochlorotiazydu stosowanego w skojarzeniu z nadololem, a skutecznością leczenia u 13 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Jako komparator stosowano hydrochlorotiazyd/placebo + nadolol. Okres obserwacji wynosił 22 tygodnie;

- Mehairy 1980 – badanie RCT, podwójnie zaślepienie przeprowadzone u 75 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Celem badania było zbadanie działania hipotensyjnego nadololu w porównaniu z propranololem. Okres obserwacji wynosił 19 tygodni;
- Zhong-hua 1994 – badanie RCT, pojedynczo zaślepienie u 60 pacjentów nadciśnieniem z łagodnym do umiarkowanego. Celem badania było porównanie efektów kaptoprylu i nadololu na hemodynamikę nerek u pacjentów z nadciśnieniem. Okres obserwacji wynosił 7 tygodni.

Zespół Andersen-Tawila

Nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nadololu w leczeniu zespołu Andersen-Tawila.

Skuteczność

Zespół wydłużonego QT (LQTS)

- Ahn 2017

Wpływ różnych beta-blokerów na wyniki kliniczne przedstawiono dla genotypów LQT1 i LQT2.

Nadolol wykazał istotną statystycznie redukcję ryzyka zdarzeń sercowych w porównaniu z brakiem leczenia beta-blokerami zarówno w przypadku genotypu LQT1 jak i LQT2. Ryzyko zdarzeń sercowych było mniejsze w grupie leczonej nadololem vs brak leczenia beta-blokerami odpowiednio o 53% dla LQT1 i o 73% dla LQT2. Hazard względny (ang. hazard ratio, HR) wynosił odpowiednio HR=0,47 (95%CI 0,26; 0,83) dla LQT1 oraz HR=0,27 (95%CI 0,09; 0,77) dla LQT2.

Propranolol zmniejszał istotnie statystycznie ryzyko zdarzeń sercowych w porównaniu z brakiem leczenia beta-blokerami tylko w przypadku LQT1. Ryzyko zdarzeń sercowych było mniejsze w grupie leczonej nadololem vs brak leczenia beta-blokerami o 54% (HR=0,46 95%CI 0,27; 0,78). Dla pacjentów z genotypem LQT2 wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Atenolol istotnie statystycznie zmniejszył zdarzenia sercowe w porównaniu z brakiem leczenia beta-blokerami w LQT1. Ryzyko zdarzeń sercowych było mniejsze w grupie leczonej nadololem vs brak leczenia beta-blokerami o 64% (HR=0,36 95%CI 0,20; 0,63). W przypadku genotypu LQT2 wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

W przypadku stosowania metoprololu w porównaniu z brakiem leczenia beta-blokerami wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej zarówno w LQT1 jak i LQT2.

Podsumowując, zgodnie z wnioskami autorów metaanalizy, nadolol był skuteczny w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń sercowych w genotypach LQT1 i LQT2, atenolol i propranolol istotnie statystycznie redukowały ryzyko zdarzeń sercowych tylko dla genotypu LQT1, natomiast w przypadku metoprololu nie odnotowano istotnych statystycznie wyników w zakresie ocenianego punktu końcowego w żadnym z genotypów LQTS.

- Chockalingam 2012

W badaniu przedstawiono wyniki dla całej badanej kohorty oraz m.in w 3 podgrupach pacjentów w zależności od wartości początkowej odstępów QT (QT ≤450 ms, QC 451–480 ms, QT >480 ms).

Wyniki badania w całej kohorcie wskazują, że skrócenie odcinka QT u pacjentów leczonych propranololem było istotnie statystycznie większe w porównaniu z terapią metoprololem (wskazano wartość parametru p-value p=0,003) oraz w porównaniu z nadololem (wskazano wartość parametru p-value p=0,004).

W podgrupie pacjentów z długością odcinka QT >480 ms wyniki badania wykazały, że skrócenie odcinka QT u pacjentów leczonych propranololem było istotnie statystycznie większe niż w przypadku metoprololu i nadololu, odpowiednio 49 ± 42 ms dla propranololu, 30 ± 40 ms dla metoprololu oraz 27 ± 29 ms dla nadololu (wskazano wartość parametru p-value $p=0,01$). Porównanie pomiędzy poszczególnymi opcjami terapeutycznymi w podgrupie z QT >480 ms wykazało, że skrócenie odstępu QT u pacjentów leczonych propranololem różniło się istotnie statystycznie w porównaniu z metoprololem (wskazano wartość parametru p-value $p=0,04$) i nadololem (wskazano wartość parametru p-value $p=0,04$) na korzyść propranololu.

Nie odnotowano istotnych statystycznie wyników dotyczących zmian tętna.

Objawowi pacjenci z poważnymi zdarzeniami sercowymi (ang. breakthrough cardiac event, BCE) mieli istotnie statystycznie mniejsze skrócenie odstępu QT niż pacjenci bezobjawowi (wskazano wartość parametru p-value $p=0,02$).

Podsumowując, według autorów badania propranolol był skuteczniejszy niż nadolol i metoprolol pod względem skrócenia czasu repolaryzacji serca, szczególnie u pacjentów z wyraźnie wydłużonym odstępem QT.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

- Morganroth 1986

11 pacjentów (48%) leczonych nadololem miało co najmniej 75% zmniejszenie przedwczesnych skurczów komorowych (ang. ventricular premature complexes VPC, ventricular premature complexes PVCs) od wartości wyjściowej. Spośród 11 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie nadololem, minimalna skuteczna dawka mieściła się w zakresie od 10 do 80 mg / dobę: 10 mg / dobę u 3 pacjentów, 20 mg / dobę u 4, 40 mg / dobę u 3 i 80 mg / dobę u 1 pacjenta.

Średnia liczba VPC po leczeniu nadololem zmniejszyła się z 86 ± 78 do 3 ± 2 na dzień – średnie zmniejszenie wynosiło 97%. Podczas okresu stosowania placebo, najkrótszy czas do powrotu wartości VPC do 80% wartości wyjściowej wynosił od 1 do 14 dni (średnia 5,7 dnia), a częstotliwość VPC powróciła do $79 \pm 11\%$ poziomu wyjściowego.

Nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników.

W badaniu wyszczególniono znaczenie wyboru zindywidualizowanej dawki nadololu w celu kontrolowania arytmii komorowych. Zgodnie z wnioskami autorów u ponad połowy pacjentów skuteczne były dawki 20 mg / dobę lub mniej.

- Leclercq 1990

W grupie I, leczonej nadololem, wyniki badań elektrofizjologicznych były negatywne u 16 pacjentów (44%) i pozostawały dodatnie u 20 pacjentów (56%), podczas gdy u pacjentów z grupy II, stosującej terapię skojarzoną nadololu z amiodaronem, wyniki były ujemne u 4 pacjentów (17%) i dodatnie u 20 (83%). Różnica między grupami była istotna statystycznie (wskazano wartość parametru p-value $p < 0,02$).

Czułość badania elektrofizjologicznego wynosiła 90,5%, specyficzność – 46%, dodatnia wartość predykcyjna pozytywnego testu wynosiła 47,5%, a negatywna – 90%. Wartości te różniły się istotnie statystycznie pomiędzy obiema grupami, z większą liczbą fałszywie dodatnich wyników w grupie II pacjentów (13 z 24 pacjentów) w porównaniu z grupą I (8 z 36 pacjentów) (wskazano wartość parametru p-value $p < 0,01$).

Według autorów badania ww. różnice między grupami mogą być głównie spowodowane różnicami w frakcji lewej komory, a nie efektem leczenia, ponieważ wszystkie z wyjątkiem

jednego wyniku fałszywie dodatniego pojawiły się u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory $<0,40$.

Frakcja wyrzutowa lewej komory była wyższa u pacjentów z grupy I ($0,40 \pm 0,12$) niż w grupie II ($0,30 \pm 0,10$). Różnica między grupami była istotna statystycznie (wskazano wartość parametru p-value $p < 0,01$).

Zgodnie z wnioskami autorów badania elektrofizjologiczne są odpowiednie do oceny działania przeciwaritmicznego beta-blokera w leczeniu częstoskurczu komorowego z takimi samymi ograniczeniami, jak w przypadku innych leków u pacjentów z niską frakcją wyrzutową lewej komory. U pacjentów z utrzymującym się częstoskurczem komorowym należy włączyć beta-bloker do seryjnego testowania leków.

Polimorficzny częstoskurcz komorowy

- Leren 2016

Wyniki badania wskazują, że maksymalne tętno było istotnie statystycznie niższe podczas leczenia nadololem w porównaniu z beta-blokerami selektywnymi (122 ± 21 uderzeń/min vs 139 ± 24 uderzenia/min; wskazano wartość parametru p-value $p = 0,001$).

Spoczynkowe tętno było podobne podczas leczenia nadololem i selektywnymi beta-blokerami (54 ± 10 uderzeń/min w porównaniu z 56 ± 14 uderzeń/min), przy czym wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Arytmie podczas wysiłku fizycznego były istotnie statystycznie mniej poważne podczas leczenia nadololem w porównaniu z leczeniem selektywnym beta-blokerami przed rozpoczęciem leczenia beta-blokerem ($1,6 \pm 0,9$ vs $2,5 \pm 0,8$; wskazano wartość parametru p-value $p < 0,001$).

Nie raportowano istotnych statystycznie różnic podczas leczenia beta-selektywnymi beta-blokerami w porównaniu ze stanem przed rozpoczęciem leczenia.

Według wniosków autorów leczenie nadololem wiązało się z mniejszą częstością występowania i ciężkości komorowych zaburzeń rytmu w porównaniu z leczeniem beta-blokerami selektywnymi u pacjentów z CPVT. Wyniki wskazują, że nadolol może być skuteczniejszy niż beta-blokery selektywne w zapobieganiu arytmii u pacjentów z CPVT. Leczenie selektywnym adrenolitykiem nie zmieniało występowania lub nasilenia arytmii w porównaniu z brakiem leczenia.

Nadciśnienie tętnicze

- Bauer 1987

Zgodnie z wynikami badania żaden z leków (ani betaksolol ani nadolol) nie wywoływał klinicznie istotnego wpływu na czynność nerek. Natomiast według autorów oba leki są równie skuteczne w leczeniu łagodnego do umiarkowanego podstawowego nadciśnienia tętniczego.

- Fallo 1989

Wyniki badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy efektem leczenia tertatololem i nadololem w zakresie punktów końcowych dotyczących ciśnienia krwi i częstości akcji serca.

- Freis 1983

Wyniki pierwszej fazy badania (A) wskazują, że po 12 tygodniach leczenia uzyskano rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mm Hg u 49% pacjentów, którzy otrzymali nadolol; 46%, którzy otrzymali bendroflumetiazyd i 85%, którzy otrzymali nadolol + bendroflumetiazyd. Wyniki istotne statystycznie otrzymano dla grupy leczonej nadololem (wskazano wartość

parametru $p < 0,001$). Natomiast różnice pomiędzy poszczególnymi opcjami terapeutycznymi były istotne statystycznie dla porównania bendroflumetiazyd vs terapia skojarzona nadolol + bendroflumetiazyd oraz dla porównania nadolol vs leczenie skojarzone nadolol + bendroflumetiazyd na korzyść terapii skojarzonej.

Spadek ciśnienia skurczowego krwi odnotowano w przypadku wszystkich opcji terapeutycznych, o $17,4 \pm 1,7$ mm Hg w grupie leczonej bendroflumetiazydem, o $10,5 \pm 1,6$ mm Hg w grupie leczonej nadololem i o $25,3 \pm 1,4$ mm Hg w grupie otrzymującej terapię skojarzoną nadolol + bendroflumetiazyd. Różnice pomiędzy poszczególnymi opcjami terapeutycznymi były istotne statystycznie na korzyść terapii skojarzonej w porównaniu zarówno z nadololem jak i z bendroflumetiazydem oraz na korzyść bendroflumetiazydu w porównaniu z nadololem.

Spadek ciśnienia rozkurczowego krwi odnotowano w przypadku wszystkich opcji terapeutycznych, o $11,6 \pm 1,2$ mm Hg w grupie leczonej bendroflumetiazydem, o $12,1 \pm 0,8$ mm Hg w grupie leczonej nadololem i o $17,9 \pm 0,7$ mm Hg w grupie otrzymującej terapię skojarzoną nadolol + bendroflumetiazyd. Różnice pomiędzy poszczególnymi opcjami terapeutycznymi były istotne statystycznie na korzyść terapii skojarzonej w porównaniu zarówno z nadololem jak i z bendroflumetiazydem.

Wzrost tętna o $0,8 \pm 1,4$ uderzeń/min odnotowano w grupie leczonej bendroflumetiazydem, przy czym różnica nie była istotna statystycznie. Natomiast w przypadku pozostałych opcji terapeutycznych odnotowano istotny statystycznie spadek tętna o $16,1 \pm 1,0$ uderzeń/min dla nadololu oraz o $15,8 \pm 0,8$ uderzeń/min dla terapii skojarzonej nadolol + bendroflumetiazyd.

Wyniki drugiej fazy badania (B) wskazują, że dodanie hydralazyny, od 25 do 100 mg dwa razy na dobę, umożliwiło uzyskanie rozkurczowego ciśnienia na poziomie < 90 mm Hg u około 60% pacjentów, u których nie udało się kontrolować ciśnienia wcześniej. Po dodaniu hydralazyny odnotowano spadek ciśnienia rozkurczowego o $7,5 \pm 1,0$ mm Hg dla grupy stosującej bendroflumetiazyd + hydralazyna, o $7,5 \pm 1,1$ mm Hg dla grupy stosującej nadolol + hydralazyna oraz o $7,7 \pm 1,1$ mm Hg dla pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną nadolol + bendroflumetiazyd + hydralazyna. Wyniki dla poszczególnych opcji terapeutycznych osiągnęły istotność statystyczną, przy czym wskazano jedynie wartość parametru p-value.

Podobnie, po dodaniu hydralazyny odnotowano zmniejszenie ciśnienia skurczowego o $4,3 \pm 1,9$ mm Hg dla grupy otrzymującej leczenie bendroflumetiazyd + hydralazyna, o $7,7 \pm 1,9$ mm Hg dla grupy stosującej terapię nadolol + hydralazyna oraz o $6,9 \pm 2,0$ mm Hg dla pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną nadolol + bendroflumetiazyd + hydralazyna. Wyniki dla poszczególnych opcji terapeutycznych osiągnęły istotność statystyczną, przy czym wskazano jedynie wartość parametru p-value.

Autorzy badania wnioskują, iż nadolol, a zwłaszcza terapia skojarzona nadololu i bendroflumetiazydu podawana raz na dobę zapewniała skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego, a po dodaniu w drugiej fazie badania hydralazyny leczenie było skuteczne również u większości nieodpowiadających pacjentów.

- Magee 1986

Wyniki badania wskazują, że dodanie dawek 25 mg i 50 mg hydrochlorotiazydu do nadololu powoduje istotny statystycznie spadek ciśnienia skurczowego krwi w okresie po 2 i po 3 tygodniach leczenia w porównaniu ze stosowaniem samego nadololu (wskazano wartość parametru p-value: w przypadku terapii nadolol 80 mg + hydrochlorotiazyd 25 mg dla 2. i 3. okresu leczenia $p < 0,05$; w przypadku terapii nadolol 80 mg + hydrochlorotiazyd 50 mg dla 2. tygodniowego okresu leczenia $p < 0,05$, zaś dla 3. tygodniowego okresu leczenia $p < 0,025$). Natomiast w przypadku dodania dawki 12,5 mg hydrochlorotiazydu do nadololu zmiana

ciśnienia krwi nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu z nadololem po 2. i 3. tygodniowym okresie leczenia.

W przypadku ciśnienia rozkurczowego istotny statystycznie spadek ciśnienia rozkurczowego odnotowano jedynie w przypadku dodania dawki 50 mg hydrochlorotiazydu do nadololu w porównaniu do samego nadololu po 2. tygodniowym okresie leczenia (wskazano wartość parametru p-value $p < 0,025$). W przypadku pozostałych dawek i okresów leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównania hydrochlorotiazyd + nadolol vs nadolol.

W przypadku przedłużenia terapii do 6 tygodni leczenia dla porównania nadolol + placebo vs nadolol + hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg / dobę nie odnotowano istotnych statystycznie zmian ciśnienia krwi, większych niż po 3 tygodniach terapii.

Według autorów badania uzyskane wyniki sugerują, że połączenie nadololu z 12,5 mg hydrochlorotiazydu nie ma znaczącego działania przeciwnadciśnieniowego. Nie zaobserwowano spłaszczonej krzywej odpowiedzi w dziennym zakresie dawek od 12,5 do 50 mg. Dla większości pacjentów dawka 50 mg hydrochlorotiazydu była wymagana do znacznego obniżenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi poniżej poziomu uzyskanego z samym nadololem.

- Mehairy 1980

Średni spadek skurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej był większy dla nadololu niż propranololu i wynosił 43 mm Hg (spadek $22 \pm 2\%$) dla nadololu oraz 32 mm Hg ($16 \pm 8\%$ spadku) dla propranololu. Różnica pomiędzy ocjami terapeutycznymi była istotna statystycznie na korzyść nadololu (wskazano wartość parametru p-value $p < 0,01$).

Średni spadek rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej wynosił 18 mm Hg (16% spadek) dla nadololu i 16 mm Hg (14% spadek) dla propranololu. Przy czym różnica między lekami nie była istotna statystycznie.

Średnie średnie ciśnienie krwi w pozycji leżącej spadło z poziomu sprzed leczenia o 19% dla nadololu i o 16% dla propranololu. Różnica pomiędzy lekami była istotna statystycznie na korzyść nadololu (wskazano wartość parametru p-value $p < 0,01$).

Odnotowano podobny spadek częstości akcji serca (o ok. 25%) w obu grupach terapeutycznych. Przy czym różnica pomiędzy nadololem i propranololem nie była istotna statystycznie.

Nie przeprowadzono analizy statystycznej w przypadku wyników dla zmian ciśnienia krwi w pozycji siedzącej.

Zgodnie z wnioskami autorów badania nadolol wykazuje skuteczność przynajmniej porównywalną do propranololu. Przewagą nadololu jest łatwiejsze dawkowanie niż dla propranololu (raz dziennie vs 4 razy dziennie).

- Zhong-hua 1994

Wyniki badania wskazują, że kaptopryl i nadolol istotnie statystycznie zwiększyły objętość krwi transportowanej z serca do nerek (przepływ krwi nerkowej/pojemność minutowa serca). Kaptopryl zwiększył ten parametr o 10% w porównaniu z placebo (wskazano wartość parametru p-value $p < 0,05$), natomiast nadolol o 8% w porównaniu z placebo (wskazano wartość parametru p-value $p < 0,05$).

Nerkowy opór naczyniowy (RVR) został istotnie statystycznie obniżony przez oba leki – w przypadku kaptoprylu vs placebo o 13% (wskazano wartość parametru p-value $p < 0,05$), a w przypadku nadololu vs placebo o 11% (wskazano wartość parametru p-value $p < 0,05$).

Zgodnie z wnioskami autorów badania kaptopryl i nadolol ułatwiają utrzymanie krążenia krwi nerkowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i stanowią korzystną opcję dla długoterminowego leczenia nadciśnienia.

W ramach dodatkowego wyszukiwania odnaleziono publikację Mazzanti 2018 stanowiącą analizę statystyczną, przeprowadzoną na podstawie danych klinicznych z rejestru pacjentów. Do analizy włączono dane od 1 710 pacjentów z LQTS (typu 1, 2, 3). Mediana okres obserwacji wynosiła 7,1 roku (IQR od 2,7 do 13,4 lat). Dane z rejestru zostały przeanalizowane w celu oszacowania 5-letniego ryzyka zdarzeń arytmicznych zagrażających życiu (ang. cumulative incidence of a first life-threatening arrhythmic event, LAE) w oparciu o czas trwania i genotyp QT oraz celem oceny skuteczności antyarytmicznej beta-blokerów.

Analiza odpowiedzi na beta-blokery wykazała, że tylko nadolol zmniejszył istotnie statystycznie ryzyko arytmii o 62% we wszystkich genotypach w porównaniu z brakiem terapii. Współczynnik hazardu wynosił HR= 0,38 (95% CI: 0,15; 0,93). Zatem wyniki publikacji Mazzanti 2018 są zgodne z wynikami metaanalizy Ahn 2017.

Bezpieczeństwo

Zespół wydłużonego QT (LQTS)

- Chockalingam 2012

U żadnego z pacjentów bezobjawowych nie wystąpiło poważne zdarzenie sercowe (BCE – ang. breakthrough cardiac event). Wśród pacjentów z objawami (n = 101), u 15 stwierdzono BCE i były to omdlenia.

Występowanie BCE różniło się w zależności od początkowego stosowanego beta-blokera. Podczas gdy odsetek BCE był zbliżony dla pacjentów objawowych leczonych propranololem (8%) i nadololem (7%), to wzrósł do 29% w przypadku osób inicjujących terapię metoprololem.

Odpowiadało to znamiennej statystycznie, większej o 3,95 razy szansie wystąpienia BCE u pacjentów z symptomami LQTS, rozpoczynających terapię metoprololem w porównaniu do pacjentów rozpoczynających leczenie którymkolwiek z dwóch pozostałych beta-blokerów stosowanych w skojarzeniu (iloraz szans, ang. odds ratio, wynosił OR=3,95 95% CI; 1,2-13,1).

Autorzy badania podają, że przeżycie wolne od zdarzeń po 10 latach obserwacji dla metoprololu wynosi 60% natomiast dla propranololu/nadololu 91%. Ww. różnica jest istotna statystycznie, wskazano wartość parametru p-value p=0,02).

Zgodnie z wnioskami autorów, u pacjentów z objawami QT, stosujących metoprolol występuje zwiększone ryzyko wystąpienia poważnego zdarzenia sercowego, w związku z czym zaleca się leczenie objawowych pacjentów z LQT1 i LQT2 propranololem lub nadololem, ponieważ nie wszystkie beta-blokery mają taką samą skuteczność antyarytmiczną w LQTS.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

- Morganroth 1986

Sześciu pacjentów zgłosiło działania niepożądane podczas leczenia nadololem. Czterech pacjentów przerwało terapię przedwcześnie w okresie zwiększania dawki z powodu wystąpienia duszności, niedociśnienia, uczucia zmęczenia i splątania. U dwóch innych pacjentów raportowano działania niepożądane, które nie wymagały przedwczesnego przerwania leczenia po dostosowaniu dawki: ból głowy oraz uczucie zmęczenia.

Polimorficzny częstoskurcz komorowy

- Hayashi 2009

Spośród 81 pacjentów stosujących beta-blokery 62 (77%) nie doświadczyło żadnych zdarzeń podczas obserwacji. Pozostałych 19 pacjentów doświadczyło incydentów sercowych, ale co najmniej 6 z nich (32%) nie przyjmowało leku w dniu zdarzenia. Oceniane 4- i 8-letnie wskaźniki częstości występowania zdarzeń sercowych wynosiły odpowiednio 8% i 27% u pacjentów stosujących beta-blokery, natomiast u pacjentów bez leczenia wynosiły odpowiednio 33% i 58%. Wyniki były istotne statystycznie (wskazano wartość parametru p-value p=0,01).

Zdarzenia śmiertelne lub bliskie śmierci wystąpiły u 9 z 81 pacjentów przyjmujących leki antyarytmiczne (11%). Szacunkowe 4- i 8-letnie wskaźniki zdarzeń śmiertelnych lub bliskich śmierci wyniosły odpowiednio 1% i 11% u pacjentów leczonych beta-blokerami i odpowiednio 18% i 25% u osób bez takiego leczenia. Wyniki były istotne statystycznie (wskazano wartość parametru p-value p < 0,05).

W badaniu nadolol stosowano w dawce $1,6 \pm 0,9$ mg / kg. Zdarzenia sercowe podczas obserwacji raportowano u 12 z 63 pacjentów (19%) z nadololem i u 7 z 18 pacjentów (39%) leczonych beta-blokerami innymi niż nadolol. U 2 z 3 pacjentów z nagłą śmiercią sercową (ang. sudden cardiac death - SCD), dawkowanie nadololem w tym czasie wynosiło około 1,0 mg / kg.

Zgodnie z wnioskami autorów podczas długoterminowej obserwacji pacjentów z CPVT raportowano zdarzenia sercowe i śmiertelne nawet podczas przyjmowania beta-blokerów, jednakże przyjmowanie leków antyarytmicznych wiązało się z niższą częstością zdarzeń. Według autorów, pomimo braku randomizacji, wyniki badania sugerują, że przyjmowanie beta-blokerów innych niż nadolol może być związane z wyższymi wskaźnikami zdarzeń.

Nadciśnienie tętnicze

- Bauer 1987

Autorzy badania stwierdzili, że ani stosowanie betaksololu ani nadololu, nie przynosi korzyści w leczeniu nerek. Natomiast według autorów publikacji oba leki są równie bezpieczne w leczeniu łagodnego do umiarkowanego podstawowego nadciśnienia tętniczego.

- Freis 1983

Zgodnie z wynikami badania niepożądane działania leku stosowania leków były rzadkie. Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmują: impotencje, letarg, osłabienie i zawroty głowy, które występowały częściej w ramieniu bendroflumetiazylu niż nadololu. Przy czym nie przedstawiono analizy statystycznej w zakresie profilu bezpieczeństwa.

- Mehairy 1980

W badaniu odnotowano następujące niepożądane zdarzenia: nieznaczny przyrost masy ciała u dwóch pacjentów leczonych nadololem i umiarkowane zawroty głowy u jednego pacjenta leczonego propranololem.

Zgodnie z wnioskami autorów nadolol jest bezpiecznym lekiem hipotensyjnym. Przewagą nadololu jest brak bezpośredniego działania zwalniającego akcję serca.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii (przeszukiwano m.in. strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejskiej Agencji Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencji ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA).

Natomiast zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie FDA dotyczącym produktu leczniczego Corgard działania niepożądane związane ze stosowaniem nadololu obejmują w przypadku poszczególnych układów:

- Układ sercowo-naczyniowy - często występuje bradykardia z częstością akcji serca mniejszą niż 60 uderzeń na minutę, a częstość akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę i/lub objawowa bradykardia wystąpiły u około 2 na 100 pacjentów. Objawy niewydolności krążenia obwodowego, zwykle typu Raynouda, wystąpiły u około 2 na 100 pacjentów. Niewydolność serca, niedociśnienie i zaburzenia rytmu / przewodzenia wystąpiły u około 1 na 100 pacjentów. Zgłaszano pojedyncze przypadki bloku serca pierwszego i trzeciego stopnia; intensyfikacja bloku AV jest znanym efektem stosowania beta-blokerów.
- Ośrodkowy układ nerwowy – zawroty głowy lub zmęczenie zgłaszano u około 2 na 100 pacjentów; parestezje, uspokojenie i zmiany w zachowaniu odnotowano u około 6 z 1000 pacjentów.
- Układ oddechowy – skurcz oskrzeli opisano u około 1 na 1000 pacjentów.
- Układ żołądkowo-jelitowy – nudności, biegunkę, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, wymioty, niestrawność, jadłowstręt, i wzdęcia zgłaszano u 1 do 5 na 1000 pacjentów.
- Pozostałe – każdy z następujących objawów odnotowano u 1 do 5 na 1000 pacjentów: wysypk; świąd; ból głowy; suchość w jamie ustnej, oczach lub skórze; impotencja lub zmniejszenie libido; obrzęk twarzy; przybranie na wagę; bełkotliwa wymowa; niedrożność nosa; szum w uszach; rozmazany obraz. Odnotowano także rzadkie łysienie.

Według informacji wskazanych w dokumencie FDA większość działań niepożądanych była łagodna i przejściowa oraz rzadko wymagała przerwania leczenia.

Zgodnie z informacjami wskazanymi w dokumencie FDA nadolol jest przeciwwskazany w astmie oskrzelowej, bradykardii zatokowej i bloku przedsionkowo-komorowy > I stopnia, wstrząsie kardiogenym i zawale serca.

Ograniczenia analizy klinicznej

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych, które pozwoliłyby na wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu leczniczego w niektórych analizowanych wskazaniach. Nie odnaleziono badań RCT oceniających skuteczność nadololu w leczeniu pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca (w tym z polimorficznym częstoskurczem komorowym) oraz u pacjentów z zespołem wydłużonego QT. Brak jest badań, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, dotyczących stosowania nadololu w populacji pacjentów z zespołem Andersen-Tawila. Przy czym należy zaznaczyć, że zespół Andersen-Tawila stanowi jeden z typów zespołu wydłużonego QT i dotyczy mutacji LQTS7. Aczkolwiek odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego dowody naukowe, dotyczące stosowania nadololu w LQTS, dotyczą tylko mutacji LQT1 i LQT2.

Ponadto na niepewność wnioskowania wpływają takie aspekty jak:

- W badaniach oprócz ocenianej interwencji pacjenci mogli stosować inne leki, co mogło wpłynąć na odnotowywany efekt i utrudnia wnioskowanie o efektywności wyłącznie wnioskowanego leku.
- Badania zostały przeprowadzone na małych populacjach, co ogranicza możliwość uogólnienia wniosków co do efektów spodziewanych w przypadku stosowania leku w ramach praktyki klinicznej.
- Większość badań pochodzi z lat 80-tych, co może wiązać się z innym standardem ich przeprowadzania.

Powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania i nie umożliwiają pełnej oceny analizowanych produktów leczniczych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Nie odnaleziono danych pozwalających w sposób wiarygodny przeprowadzić ocenę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Na podstawie danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia szacunkowa cena leku Corgard wynosi 21,81 zł netto za 1 opakowanie (28 tabletek). Uwzględniona w powyższym wyliczeniu cena to średnia cena netto sprzedaży leku do apteki (dane z ostatnich kilku miesięcy).

Ograniczenia analizy

Podane ceny nie zawierają marży apteki, a oszacowana na potrzeby oceny zbadania zasadności wydawania zgód na refundację przedmiotowego leku kwota zgód na refundację w latach 2016-04.2018 nie stanowi kwoty, którą rzeczywiście poniósł NFZ w związku z jego finansowaniem.

Ze względu na brak dokładnych danych, dotyczących dawkowania leku w analizowanych wskazaniach, koszt roczny stosowania leku na jednego pacjenta jest trudny do oszacowania.

Nie uzyskano informacji o sprowadzaniu z zagranicy produktów leczniczych możliwych do stosowania jako alternatywne technologie medyczne we wnioskowanych wskazaniach, zatem nie było możliwe porównanie kosztów ich stosowania.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Z uwagi na brak jednoznacznych danych o populacji docelowej, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w ocenianych wskazaniach w latach 2016-04.2018 rozpatrzono pozytywnie 39 wniosków o refundację i w ramach importu docelowego sprowadzono 246 opakowań leku dla 32 pacjentów (unikalne nr PESEL). Łączna kwota zgód na refundację ww. produktów leczniczych wyniosła w okresie 2016-04.2018 r. 5 365,26 zł netto.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania odnaleziono łącznie 7 wytycznych klinicznych odnoszących się do analizowanych wskazań:

- Wytyczne Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2015 r., w zakresie terapii pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym (europejskie);
- Wytyczne AHA/ACC/HRS (American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society) z 2017 r., odnoszące się do postępowania z chorymi z komorowymi zaburzeniami rytmu serca i zapobiegania nagłemu zgonowi sercowemu (amerykańskie);
- Wytyczne Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society (HRS/EHRA/APHRS) z 2013 r. w zakresie leczenia zaburzeń komorowych i prewencji nagłych zgonów sercowych (międzynarodowe);
- Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 r., dotyczące nadciśnienia tętniczego (polskie);
- Wytyczne Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/ Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC) z 2013 r., dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym (europejskie);
- Wytyczne American College of Cardiology/ American Heart Association/ American Academy of Physician Assistants/ Association of Black Cardiologists/ American College of Preventive Medicine/ American Geriatrics Society/ American Pharmacists Association/ American Society of Hypertension/ American Society for Preventive Cardiology/ National Medical Association/ Preventive Cardiovascular Nurses Association (ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA) z 2017 r., dotyczące prewencji, wykrywania, oceny i leczenia wysokiego ciśnienia u dorosłych (amerykańskie);
- Wytyczne NORD (National Organization for Rare Disorders) z 2015/2018 roku, dotyczące zespołu Andersen-Tawila (amerykańskie).

W kilku z ww. rekomendacji odniesiono się do stosowania nadololu. W rekomendacjach AHA/ACC/HRS z 2017 r. wymieniono nadolol jako lek stosowany w komorowych zaburzeniach rytmu serca, dokładnie w leczeniu wydłużonego odcinka QT oraz katecholaminergicznego polimorficznego częstoskurczu komorowego. W przypadku leczenia nadciśnienia tętniczego nadolol jest zalecany w wytycznych ESH/ESC z 2013 r. oraz ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA z 2017 r. Rekomendacja NORD z 2015/2018 r. wskazuje nadolol jako opcję terapeutyczną w leczeniu zespołu Andersen-Tawila.

Odnaleziono 1 rekomendację francuskiego Haute Autorité de Santé (HAS) z 2017 r. dotyczącą finansowania ze środków publicznych leku Corgard 80 mg. Zaproponowano 65% refundację nadololu m. in. w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz niektórych zaburzeń rytmu serca: nadkomorowych (tachykardia, trzepotanie i migotanie przedsionków, częstoskurcze węzłowe) lub komorowych (przedwczesny skurcz komorowy, częstoskurcz komorowy).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 19.06.2018 r. (znak pisma: PLD.46434.3017.2018.SK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Corgard, nadolol, tabletki à 80 mg, we wskazaniach: zespół wydłużonego QT; polimorficzny częstoskurcz komorowy; nadciśnienie tętnicze; komorowe zaburzenia rytmu

serca; zespół Andersen-Tawila, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 126/2018 z dnia 3 grudnia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Corgard (nadololum) we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstokurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, komorowe zaburzenia rytmu serca, zespół Andersen-Tawila.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2018 z dnia 3 grudnia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Corgard (nadololum) we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstokurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, komorowe zaburzenia rytmu serca, zespół Andersen-Tawila.
2. Produkt leczniczy Corgard (nadolol) we wskazaniach: zespół wydłużonego QT; polimorficzny częstokurcz komorowy; nadciśnienie tętnicze; komorowe zaburzenia rytmu serca; zespół Andersen-Tawila. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.26.2018. Data ukończenia: 28 listopada 2018 r.
3. Mazzanti A. et al. Interplay Between Genetic Substrate, QTc Duration, and Arrhythmia Risk in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Apr 17;71(15):1663-1671.