



Rekomendacja nr 32/2022

z dnia 14 kwietnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Corgard (nadolol) 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) we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, komorowe zaburzenia rytmu serca, zespół Andersen-Tawila.

Uzasadnienie rekomendacji

Przeprowadzono aktualizację analizy klinicznej względem treści uwzględnionych w rekomendacji 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. Zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Han 2020, który dotyczy populacji pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem wydłużonego QT (LQTS). Nadolol wykazał redukcję ryzyka zdarzeń sercowych u chorych z LQTS w porównaniu do braku jego stosowania (HR 0,42; 95%CI: 0,25-0,70). Dodatkowo do opracowania włączono jedno prospektywne badanie obserwacyjne Mazzanti 2018, którego celem było określenie relacji pomiędzy podłożem genetycznym a ryzykiem arytmii u pacjentów z zespołem wydłużonego QT, a także ocena skuteczności beta-blokerów w tej populacji pacjentów. Wyniki uzyskane w badaniu wykazały, że zastosowanie nadololu w porównaniu do braku leczenia wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (HR 0,38; 95%CI: 0,15-0,93; p = 0,03). Przedstawione w aktualizacji wyniki w zakresie skuteczności nadololu u chorych z wydłużonym odcinkiem QT są spójne z wnioskami przedstawionymi w rekomendacji nr 124/2018.

W przypadku pozostałych wskazań, tj.: nadciśnienie tętnicze, zespół Andersen-Tawila, komorowe zaburzenia rytmu serca i polimorficzny częstoskurcz komorowy, w ramach aktualizacji nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia. Dowody włączone do analizy na potrzeby wydania rekomendacji nr 124/2018 wskazywały na potencjalne korzyści związane ze stosowaniem nadololu w rozpatrywanych wskazaniach.



Należy jednak podkreślić, że istotny wpływ na siłę wnioskowania miał brak dowodów naukowych wysokiej jakości.

W odnalezionych wytycznych klinicznych w porównaniu ze stanem z roku 2018 nadal wskazuje się na możliwość zastosowania leków z grupy beta-blokerów, do której należy nadolol, a tym samym kierunek wnioskowania pozostaje bez zmian.

Produkt leczniczy Corgard w roku 2021 był finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego. Wnioski złożyło 39 pacjentów we wskazaniu zespół wydłużonego QT oraz 8 pacjentów we wskazaniu polimorficzny częstoskurcz komorowy. Dotychczasowy wpływ na budżet płatnika publicznego był niewielki.

W wyniku aktualizacji nie zidentyfikowano danych, które wskazywałyby na zmianę wnioskowania względem stanu z roku 2018, w związku z czym, mając na uwadze także stanowisko Rady Przejrzystości, kontynuowanie finansowania ze środków publicznych nadololu w ocenianych wskazaniach można uznać za zasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Corgard, Nadolol, tabletki 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.). Wskazany produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 140 mm Hg 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).

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 (LQTS, ang. *long QT syndrome*)

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. 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 (PVC, ang. *premature ventricular contraction*) 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.

Polimorficzny (wielokształtny) częstoskurcz komorowy

Polimorficzny częstoskurcz komorowy należy do grupy chorób związanych z komorowymi zaburzeniami rytmu serca. Wielokształtny częstoskurcz komorowy (PVT, ang. *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.

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

Wytyczne kliniczne wskazują, że do opcji terapeutycznych stosowanych w analizowanych wskazaniach należą oprócz ocenianego nadololu inne beta-adrenolityki (beta-blokery).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy 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 oceniane częściowo korespondują ze wskazaniami rejestracyjnymi.

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.

W ramach analizy klinicznej została przeprowadzona aktualizacja w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem rekomendacji nr 124/2018 z dnia 21 grudnia 2018 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Han 2020 dla populacji pacjentów ze zdiagnozowanym zespołem wydłużonego QT (LQTS). Celem przeglądu było określenie różnic w skuteczności beta-blokerów w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń sercowych zgodnie z genotypem LQTS. Do przeglądu Han 2020 włączono badania pierwotne, które nie zostały uwzględnione we włączonej do analizy w roku 2018 publikacji Ahn 2017.

Dodatkowo do opracowania włączono także jedno prospektywne badanie obserwacyjne Mazzanti 2018, którego celem było określenie relacji pomiędzy podłożem genetycznym a ryzykiem arytmii u pacjentów z zespołem wydłużonego QT, a także ocena skuteczności beta-blokerów w tej populacji pacjentów.

Skuteczność

W publikacji Han 2020 w ocenie redukcji ryzyka zdarzeń sercowych u chorych z LQTS stosowanie nadololu w porównaniu do braku jego stosowania wiązało się efektem istotnym statystycznie (HR 0,42; 95%CI: 0,25-0,70). Efekt ten był bardziej wyraźny w grupie LQT2 niż w LQT1 (odpowiednio: HR 0,33; 95%CI: 0,15-0,74 oraz HR 0,42; 95%CI: 0,25-0,70). Ocena w grupie LQT3 nie była możliwa.

Wyniki są spójne z wnioskami przedstawionymi w rekomendacji 124/2018 i nie wpływają na zmianę wnioskowania.

Bezpieczeństwo

W odnalezionych dowodach naukowych nie oceniano punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Badanie Mezzanti 2018

Zaprezentowane wyniki wskazywały, że zastosowanie nadololu w porównaniu do braku leczenia wiązało się z istotną statystycznie 62% redukcją ryzyka wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca LAE (HR 0,38; 95% CI: 0,15-0,93; p = 0,03).

Działania niepożądane związane ze stosowaniem nadololu na podstawie dokumentu FDA

Większość działań niepożądanych była łagodna i przejściowa i rzadko wymagała przerwania leczenia.

Odnotowano działania niepożądane w obrębie: układu sercowo-naczyniowego (m.in. bradykardia, zespół Raynauda); ośrodkowego układu nerwowego (m.in. zawroty głowy, zmęczenie), układu oddechowego (skurcz oskrzeli), układu żołądkowo-jelitowego (m.in. nudności, biegunkę).

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem aktualizacji jest brak odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu dla wskazań: nadciśnienie tętnicze, zespół Andersen-Tawila, komorowe zaburzenia rytmu serca i polimorficzny częstoskurcz komorowy. Warto wskazać, że w roku 2018 także nie odnaleziono badań dotyczących stosowania nadololu w populacji pacjentów z zespołem Andersen-Tawila.

W przeglądzie Han 2020 oraz badaniu Mazzanti 2018 nie oceniano bezpieczeństwa stosowania nadololu.

W badaniu Mazzanti 2018 nie porównywano nadololu z innymi beta-blokerami.

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 166 758 zł (3 × 55 586 zł).

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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (znak pisma PLD.45340.88.2022.4.KB), w roku 2021 cena produktu leczniczego *Corgard, Nadolol, tabletki 80 mg* wynosiła 58,60 zł za 28 tabletek. Jest to szacunkowa cena sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową.

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 2021 r. poz. 523, 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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w roku 2021 wniosek o refundację produktu leczniczego w ramach importu docelowego *Corgard, Nadolol, tabletki 80 mg* złożyło 39 pacjentów we wskazaniu zespół wydłużonego QT oraz 8 pacjentów we wskazaniu polimorficzny częstoskurcz komorowy. Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków wyniosła odpowiednio 69 i 12. Kwota, na jaką wydano zgody na refundację, wyniosły 30 179 zł we wskazaniu zespół wydłużonego QT oraz 5 567 zł we wskazaniu polimorficzny częstoskurcz komorowy.

W roku 2021 nie złożono wniosków o finansowanie produktu leczniczego w ramach importu docelowego *Corgard, Nadolol, tabletki 80 mg* we wskazaniach: nadciśnienie tętnicze, komorowe zaburzenia rytmu serca, zespół Andersen-Tawila.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do 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 odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W ramach aktualizacji wytycznych klinicznych i rekomendacji towarzystw naukowych względem rekomendacji nr 124/2018 z dnia 21 grudnia 2018 r. odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych, w tym jedną austriacką dotyczącą leczenia komorowych zaburzeń rytmu serca (ÖKG 2021) oraz pięć odnoszących się do terapii nadciśnienia tętniczego: międzynarodowe ICH 2020, polskie PTN 2019, europejskie ESC/ESH 2018, amerykańskie ACC/AHA 2019 oraz brytyjskie NICE 2019. W żadnych z odnalezionych dokumentów nadolol nie jest wymieniany wprost, wskazuje się jednak na możliwość zastosowania leków z grupy beta-blokerów, do której należy oceniana substancja.

Wytyczne kliniczne włączone do analizy na potrzeby wydania rekomendacji nr 124/2018 wymieniał nadolol jako opcję terapeutyczną w każdym z analizowanych wskazań.

Rekomendacje refundacyjne

Względem roku 2018 nie odnaleziono nowych rekomendacji refundacyjnych. W ówczesnie odnalezionym dokumencie francuski HAS 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 z dnia 2 lutego 2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLD.45340.88.2022.4.KB), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego: Corgard, Nadolol, tabletki 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 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 30/2022 z dnia 4 kwietnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Corgard (nadolol) w wielu wskazaniach.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2022 z dnia 4 kwietnia 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Corgard (nadolol) w wielu wskazaniach.
2. Raport nr OT.4211.2.2022 pn. „Corgard (nadolol) we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, komorowe zaburzenia rytmu serca, zespół Andersen-Tawila. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację”, data ukończenia 30 marca 2022 r., stanowiącego aneks do opracowania nr OT.4311.26.2018.