



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.4211.2.2022

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.26.2018)

Data ukończenia: 30.03.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem („nie dotyczy”) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2021 r. poz. 1598, 1641) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2021 r. poz.1655).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: („nie dotyczy”).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem („nie dotyczy”) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2021 r. poz. 1598, 1641) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2021 r. poz.1655).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: („nie dotyczy”).

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

Zakres wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2021 r. poz. 1598, 1641) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności „nie dotyczy”.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1. Podstawowe dane o zleceniu MZ	4
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	10
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	10
3.2. Opis badań włączonych do analizy	10
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	11
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	13
3.5. Podsumowanie dowodów naukowych	14
4. Opinia Konsultanta Krajowego	15
5. Podsumowanie	16
6. Źródła.....	18
7. Załączniki.....	19
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji	19

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.26.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2018 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 124/2018 (nr sprawy w BIP [119/2018](#)) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego Corgard (nadolol) tabletki à 80 mg we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, komorowe zaburzenia rytmu serca, zespół Andersen-Tawila.

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

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

Komentarz AOTMiT:

Agencja zwraca uwagę, że niektóre ze wskazań zawartych w zleceniu MZ dotyczącym zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Corgard dotyczą tożsamyh problemów zdrowotnych:

- **polimorficzny częstoskurcz komorowy** należy do grupy chorób związanych z **komorowymi zaburzeniami rytmu serca**;
- **zespół Andersen-Tawila** natomiast stanowi jeden z typów **zespołu wydłużonego QT**.

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej FDA, produkt Corgard jest zarejestrowany we wskazaniu: dusznica bolesna (inaczej dławica piersiowa) oraz nadciśnienie¹.

1.1. Podstawowe dane o zleceniu MZ

Do pisma zlecającego nr PLD.45340.88.2022.4.KB dołączono zestawienie dotyczące refundacji produktów leczniczych we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, komorowe zaburzenia rytmu serca, zespół Andersen-Tawila. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego: Corgard, Nadolol, tabletki 80 mg w roku 2021.

Nazwa produktu (postać, dawka, wielkość opakowania)		Corgard (nadolol)tabletki 80 mg	
Koszt za opakowanie produktu* [zł]		58,60 (opakowanie zawierające 28 tabletek)	
Wskazanie		Zespół wydłużonego QT	Polimorficzny częstoskurcz komorowy
Liczebność populacji	A – liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	A = 39	A = 8
	B – liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	B = 69	B = 12
Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację		515	95
Kwota, na jaką wydano zgody na refundację [zł]		30 179	5 567

¹ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/018063s063lbl.pdf (dostęp: 09.03.2022)

Lista innych produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu	Tambacor ² , Mexiletine, Ritalmex ³	Tambacor
--	---	----------

* Cena produktu to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową

² Tambacor: substancja czynna flekainid

³ Mexiletine, Ritalmex: substancja czynna meksyletyna

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 25.02.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego* <https://nadcisnienietetnicze.pl/wytyczne-ptnt>, *Polskie Towarzystwo Kardiologiczne* <https://ptkardio.pl/wytyczne>;
- ogólnoeuropejskie: *European Society of Cardiology* <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>, *European Society of Hypertension* <https://www.eshonline.org/>;
- światowe: *International Society of Hypertension* <https://ish-world.com/>;
- inne: *American College of Cardiology* <https://www.acc.org/>, *National Organization for Rare Disorders* <https://rarediseases.org/>, *National Institute for Health and Care Excellence* <https://www.nice.org.uk/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *arterial hypertension, arrhythmia, long QT syndrome, polymorphiv ventricular tachycardia, Andersen-Tawil syndrome, guidelines/management/treatment*.

W ramach aktualizacji wytycznych 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.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Komorowe zaburzenia rytmu serca	
Arrhythmia Working Group of the Austrian Society of Cardiology ÖKG 2021 (Austria)	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania przeciwyaritmicznego u chorych z częstoskurczem komorowym</u> Wytyczne nie wymieniają nadololu. Zastosowanie leków przeciwyaritmicznych: Podstawę farmakoterapii antyarytmicznej stanowią beta blokery. Dalsze leczenie zależy od typu częstoskurczu komorowego (VT) i choroby podstawowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monomorficzny VT: <ul style="list-style-type: none"> ○ jeżeli obecna choroba strukturalna serca: amiodaron, a jeśli nieskuteczny dodać meksyletynę lub ajmalinę; w przypadku przeciwwskazań do zastosowania amiodaronu: ajmalina, lidokaina, sotalol; ○ jeżeli brak strukturalnej choroby serca: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ogniskowy VT: flekainid; ▪ wiązkowy VT: werapamil; ▪ terapia drugiego wyboru: amiodaron (w obu przypadkach); • polimorficzny VT: <ul style="list-style-type: none"> ○ jeżeli obecna choroba strukturalna serca: <ul style="list-style-type: none"> ▪ powodująca niedokrwienie: lidokaina; ▪ powodująca przedwczesny skurcz komorowy (PVC): chinidyna (terapia pierwszego wyboru), ajmalina (drugi wybór), amiodaron (trzeci wybór); ○ jeżeli brak strukturalnej choroby serca: <ul style="list-style-type: none"> ▪ katecholaminergiczny częstoskurcz komorowy: flekainid; ▪ zespół Brugadów: izoprenalina, chinidyna <p>Zwłaszcza w przypadku strukturalnej choroby serca terapia antyarytmiczna powinna być łączona z beta blokerami jako podstawowa terapia farmakologiczna. W przypadku przedstawionych opcji leczenia nie przedstawiono informacji o sile zaleceń.</p>
	Nadciśnienie tętnicze
ICH 2020 (międzynarodowe)	<p>Wytyczne dotyczące postępowania u dorosłych z nadciśnieniem Wytyczne nie wymieniają nadololu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Należy rozważyć zastosowanie beta blokerów na każdym etapie leczenia, jeśli istnieją specjalne wskazania do ich zastosowania, np. niewydolność serca, dusznica, migotanie przedsionków lub młode kobiety w ciąży lub planujące ciążę (kluczowe/optymalne).</p> <p>Optymalnie:</p> <p>Krok 1: lek dwuskładnikowy w niskich dawkach (połowa maksymalnej dawki): A+C^{a, b, c}</p> <p>Krok 2: lek dwuskładnikowy w pełnych dawkach: A+C^{a, b}</p> <p>Krok 3: lek trójskładnikowy: A+C+D</p> <p>Krok 4 (oporne nadciśnienie): A+C+D + spironolakton (lub inny: amiloryd, doksazosyna, eplerenon, klonidyna, beta bloker)</p> <p>A = inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE inhibitor) lub antagoniści receptora angiotensyny (ARB)</p> <p>C = pochodne dihydropirydyny – blokery kanałów wapniowych (DHP-CCB)</p> <p>D = diuretyki tiazydowe</p> <p>^a należy rozważyć monoterapię u osób z nadciśnieniem 1. stopnia, u chorych ≥ 80 lat lub u osób w słaby stanie,</p> <p>^b należy rozważyć A+D u osób po udarze, u bardzo podeszłym wieku, w początkowym stadium niewydolności serca lub w przypadku nietolerancji blokerów kanałów wapniowych</p> <p>^c rozważ A+C lub C+D u osób czarnoskórych</p> <p><u>Poziom rekomendacji</u></p> <p><i>Kluczowe (ang. essential) – minimum opieki, jaka powinna być zapewniona</i></p> <p><i>Optymalnie (ang. optimal) – standard opieki oparty na dowodach</i></p>
PTNT 2019 (Polska)	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w nadciśnieniu tętniczym – leczenie farmakologiczne</u></p> <p>Wytyczne nie wymieniają nadololu.</p> <p>Wskazaniem do stosowania b-adrenolityków jest NT u chorych z tachykardią lub przyspieszoną częstością rytmu serca powyżej 80 uderzeń na minutę, zaburzeniami rytmu serca, objawami krążenia hiperkinetycznego, szczególnie u młodszych pacjentów, u chorych z NT i współistniejącą niewydolnością serca, chorobą wieńcową, zwłaszcza po przebytych zawałach mięśnia sercowego, także w przypadku towarzyszącej im POChP.</p> <p>W innych sytuacjach klinicznych b-adrenolityki nie są uwzględniane w algorytmie terapii hipotensyjnej jako leki I rzutu z uwagi na mniejszą skuteczność klasycznych b-adrenolityków kardioselektywnych (atenolol) w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z lekami blokującymi układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i antagonistami wapnia, szczególnie w prewencji udaru mózgu, a także w regresji przerostu mięśnia lewej komory serca, za co może być odpowiedzialny słabszy efekt hipotensyjny tych leków na ciśnienie centralne w aorcie.</p> <p>Preferowanym lekiem wśród b-adrenolityków u chorych z NT niepowikłanym u osób młodych do 40. rż., chorych z NT z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca lub niewydolnością serca u osób starszych, u pacjentów z NT i zaburzeniami potencji lub z towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi) jest wysoce kardioselektywny b1-adrenolityk o właściwościach wazodylatacyjnych — nebiwolol.</p> <p>Drugi z wazodylatacyjnych b-adrenolityków, niekardioselektywny karwedilol, znajduje zastosowanie raczej w NT powikłanym niewydolnością serca.</p> <p>Klasyczne wysoce kardioselektywne b1-adrenolityki, szczególnie bisoprolol, znajdują preferencyjne zastosowanie w grupie pacjentów z NT z przyspieszoną czynnością akcji serca (> 80 u/min), NT z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca i/lub niewydolnością serca, NT z towarzyszącymi zaburzeniami rytmu serca oraz w przypadku terapii hipotensyjnej skojarzonej z zastosowaniem preparatu złożonego. W tych przypadkach, ze względu na konieczność osiągnięcia pożądanej redukcji częstości akcji serca, klasyczne b-adrenolityki o wysokiej kardioselektywności, czyli: bisoprolol, betaksolol, metoprolol o przedłużonym uwalnianiu mogą wykazywać większą przydatność niż b1-adrenolityki wazodylatacyjne.</p> <p><u>Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej:</u></p> <p>Leczenie hipotensyjne u większości pacjentów w wieku poniżej 65. rż. rozpoczyna się (krok pierwszy) od terapii skojarzonej za pomocą jednego z podstawowych SPC — ACE-I lub sartan w połączeniu z dhp antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydopodobnym/ tiazydowym w dawkach podstawowych. W razie nieosiągnięcia pierwszego celu terapeutycznego można (krok drugi) zwiększyć dawkę składowych wybranego SPC do pełnej lub zastosować SPC trójskładnikowe w dawkach podstawowych. Dalsza intensyfikacja (krok trzeci) terapii polega na zwiększeniu dawek składowych wybranego SPC trójskładnikowego do pełnych (maksymalnych) lekiem z danej grupy. [Poziom rekomendacji: kolor zielony]</p> <p>Do podstawowych połączeń dwulekowych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ACE-I + dhp antagonistą wapnia; - ACE-I + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy; - sartan + diuretyk tiazydowy; - sartan + antagonistą wapnia. <p>Podstawowymi połączeniami trójlekowymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ACE-I + diuretyk tiazydopodobny + antagonistą wapnia; - ARB + diuretyk tiazydowy + antagonistą wapnia. <p>Połączeniami dwulekowymi wykorzystywanymi w sytuacjach szczególnych są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dhp antagonistą wapnia + b-adrenolityk; - diuretyk tiazydopodobny + antagonistą wapnia; - b-adrenolityk + ACE-I; - diuretyk tiazydowy + b-adrenolityk wazodylatacyjny.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>Poziom rekomendacji:</i> <i>Kolor zielony — zalecenie określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych, ewentualnie na jednoznacznej opinii ekspertów wynikającej z wieloletniej, codziennej praktyki klinicznej;</i></p>
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania z nadciśnieniem tętniczym u dorosłych – leczenie farmakologiczne</u> Wytyczne nie wymieniają nadololu. Postępowanie u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym (z lub bez cukrzycy typu 2) Krok 1: <ul style="list-style-type: none"> - należy zaoferować zastosowanie ACE-I lub ARB w przypadku chorych z cukrzycą typu 2 lub osób r.ż. nie czarnoskórych; - CCB należy zastosować u osób ≥ 55 r.ż. bez cukrzycy typu 2 lub osób czarnoskórych bez cukrzycy typu 2; - diuretyki tiazydowe rozważyć jeśli CCB nie są tolerowane lub w przypadku oznak niewydolności serca; Krok 2 – jeśli nie uzyskano kontroli podczas stosowania w ramach kroku 1: <ul style="list-style-type: none"> - ACE-I/ARB – należy zaoferować dodanie CCB lub diuretyku tiazydowego; - CCB - należy zaoferować dodanie ACE-I lub ARB lub diuretyku tiazydowego (u osób czarnoskórych bez cukrzycy typu 2 preferowane jest dodanie ARB do leczenia z kroku 1); Krok 3: <ul style="list-style-type: none"> - należy zaoferować skojarzenie ACE-i/ARB z CCB i z diuretykiem tiazydowym; Krok 4: <ul style="list-style-type: none"> - rozważ dodanie czwartego leku; - rozważ zastosowanie spironolaktonu (gdy poziom potasu we krwi $\leq 4,5$ mmol/l) lub alfa-blokeru albo beta-blokeru (gdy poziom potasu we krwi $> 4,5$ mmol/l). W przypadku przedstawionych wytycznych nie przedstawiono informacji o sile zaleceń.</p>
<p>ACC/AHA 2019 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w nadciśnieniu tętniczym – leczenie farmakologiczne</u> Wytyczne nie wymieniają nadololu. Leczenie należy rozpocząć od jednego z czterech klas leków: diuretyk tiazydowy, antagonisty wapnia, ACE-I lub ARB. Liczba leków, które należy przepisać pacjentowi nieleczonemu wcześniej zależy od tego, jak bardzo ciśnienie krwi odbiega od normy. U pacjentów, z ciśnieniem krwi o $> 20/10$ mm Hg od normy, dwulekowa terapia powinna być wdrożona (zarówno w postaci jednotabletkowej albo dwutabletkowej). należy unikać połączenia leków z tej samej klasy w przypadku ACE-I, ARB lub bezpośredniego inhibitora reniny. Nie zaleca się rozpoczynania terapii u chorych wcześniej nieleczonych od terapii trójskładnikowej. Zastosowanie beta-blokerów zaleca się w przypadku współwystępowania następujących schorzeń: choroby aorty; niewydolność serca, stabilna choroba niedokrwienności serca (dusznicza bolesna, po zawale mięśnia sercowego lub ostry zespół mięśnia sercowego) – w tych przypadkach wytyczne wskazują na zastosowanie karweridolu, bursztynianu metoprololu, bisoprololu. W przypadku przedstawionych wytycznych nie przedstawiono informacji o sile zaleceń.</p>
<p>ESC/ESH 2018 (Europa)</p>	<p>Wytyczne nie wymieniają nadololu. Strategia farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie klasy leków przeciwnadciśnieniowych, jak inhibitory ACE, ARB, beta-adrenolityki, CCB oraz diuretyki (tiazydy oraz tiazydopodobne, jak chlortalidon i indapamid) potwierdziły swoją skuteczność w redukcji BP i incydentów CV w RCT, dlatego też wszystkie są zalecane jako podstawa strategii leczenia nadciśnienia tętniczego [I,A]; • Terapia skojarzona jest zalecana u większości pacjentów do rozpoczynania leczenia. Zalecane połączenia powinny składać się z inhibitora RAS (inhibitor ACE lub ARB) z CCB lub diuretykiem. Można stosować również inne połączenia leków z pięciu głównych klas [I,A]; • Zaleca się łączenie β-adrenolityków z którąkolwiek z pozostałych głównych klas leków jedynie w sytuacji występowania jednoznacznych wskazań klinicznych, takich jak dławica piersiowa, przebyty zawał serca, niewydolność serca czy konieczność kontroli częstości akcji serca [I,A]; • Zaleca się rozpoczynanie leczenia od dwulekowej terapii skojarzonej, najlepiej w postaci SPC. Wyjątek stanowią starsze osoby z zespołem kruchości oraz pacjenci z niskim ryzykiem CV z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia (zwłaszcza gdy SBP < 150 mm Hg) [I,B]; • Jeżeli BP nie jest kontrolowane przy terapii skojarzonej dwoma lekami, zaleca się intensyfikację leczenia do schematu trójlekowego, z reguły inhibitorem RAS z CCB oraz diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym, najlepiej w postaci SPC [I,A]; • Jeżeli BP nie jest kontrolowane przy terapii skojarzonej trzema lekami zaleca się intensyfikację leczenia poprzez dołączenie spironolaktonu lub, w razie nietolerancji, innych diuretyków, takich jak amilorid, lub wyższych dawek innych diuretyków, beta-adrenolityku lub alfa-adrenolityku [I,B]; • Nie zaleca się łączenia dwóch inhibitorów RAS [III,A]. <p><i>Klasa zaleceń:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>I - Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (jest zalecane/jest wskazane);</i></p> <p><i>III - Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe (nie zaleca się).</i></p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz;</i></p> <p><i>B - Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</i></p>

NT – nadciśnienie tętnicze; ACE-I (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) – inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (ang. *angiotensin-receptor blocker*) – bloker receptora angiotensyny II; CT – ciśnienie tętnicze; SPC (ang. *single pill combination*) – lek złożony; CCB (ang. *calcium channel blocker*) – blokery kanału wapniowego; BP – ciśnienie tętnicze; CV – sercowo-naczyniowe; RAS – układ renina–angiotensyna; RCT – badanie z randomizacją i grupą kontrolną; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SPC – leki złożone; dhp – pochodne dihydropirydynowe

Podsumowując przedstawione wytyczne, w żadnym z odnalezionych dokumentów nadolol nie jest wymieniany, wskazuje się jednak na możliwość zastosowania leków ogółem z grupy beta-blokerów, do której należy oceniana substancja.

W przypadku leczenia komorowych zaburzeń rytmu serca, wytyczne ÖKG 2021 wskazują, że leki z grupy beta-blokerów stanowią podstawę farmakoterapii antyarytmicznej. Można uznać, iż stanowisko w/w wytycznych jest zgodne z rekomendacjami opisanymi w poprzednim opracowaniu Agencji (ESC 2015, AHA/ACC/HRS 2017), gdzie beta-blokery, w tym nadolol był wymieniany jako opcja, zwłaszcza w leczeniu katecholaminergicznego wielokształtnego częstoskurczu komorowego.

Według odnalezionych wytycznych dotyczących nadciśnienia tętniczego zastosowanie beta-blokerów jest zasadne przede wszystkim przy współistnieniu innych schorzeń lub stanów, takich jak niewydolność serca, dławica piersiowa czy u pacjentów po zawale serca (przy czym preferowane przez wytyczne są beta-blokery kardioselektywne). Wytyczne opisane w poprzednim opracowaniu Agencji (PTNT 2015, ESH/ESC 2013, ACC/AHA 2017) rekomendowały zastosowanie nadololu (i innych beta-blokerów) w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

Nie odnaleziono bardziej aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących zespołu wydłużonego QT, zespołu Andersen-Tawila oraz polimorficznego częstoskurczu komorowego od tych przedstawionych w poprzednim opracowaniu Agencji. Na podstawie opisanych uprzednio wytycznych można stwierdzić, że nadolol może być stosowany w powyższych wskazaniach.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających nadolol w leczeniu zespołu wydłużonego QT, polimorficznego częstoskurczu komorowego, nadciśnienia tętniczego, komorowych zaburzeń rytmu serca i zespołu Andersen-Tawila. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.02.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto 2018 rok, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.26.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z obecnością zespołu wydłużonego QT, polimorficznego częstoskurczu komorowego, nadciśnienia tętniczego, komorowych zaburzeń rytmu serca i zespołu Andersen-Tawila.

Interwencja: nadolol w postaci tabletek.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1. do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 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.

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.

Komentarz Agencji:

Analitycy dokonali oceny pokrywania się dowodów (ang. overlapping) w obrębie metaanaliz Han 2020 oraz Ahn 2017 (włączonej do poprzedniego opracowania OT.4311.26.2018). Do przeglądów włączono łącznie 16 badań pierwotnych opublikowanych w latach 2000-2018: 16 do Han 2020 oraz 10 do Ahn 2017. Jedno z badań uwzględnione w Han 2020 zostało opublikowane po dacie publikacji przeglądu Ahn 2017. Stopień nakładania się badań w obu metaanalizach - CCA (ang. Corrected covered area) wyniósł 62,5%, zaś CCA z korektą strukturalnych zer wyniósł 66.67%. Zgodnie z interpretacją autorów powyższej metodyki, stopień pokrywania się publikacji można uznać za bardzo wysoki⁴.

W ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono także przegląd systematyczny bez metaanalizy Went 2021, którego celem była ocena skuteczności beta-blokerów w redukcji ryzyka arytmii u chorych z LQTS. Publikacja Went 2021 uwzględniała wyniki m.in. wyżej wymienionego przeglądu Han 2020 oraz przeglądu Ahn 2017 opisanego w ramach poprzedniego opracowania. Z uwagi na to, że bardziej szczegółowe wyniki dla nadololu przedstawione były w publikacji pierwotnej Han 2020, oraz chcąc uniknąć powtarzania wyników, odstąpiono od przedstawienia publikacji Went 2021.

⁴ Pieper 2013 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24581293/> oraz Hennessy 2019 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31823513/> (dostęp: 29.03.2022)

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Wyniki badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nadololu we wnioskowanych wskazaniach

Badanie	Metodyka	Wyniki
Zespół wydłużonego QT (LQTS)		
<p>Han 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China, Natural Science Foundation of Jiangxi Province, Science and Technology Support of Jiangxi Province</p>	<p>Typ badania: Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową.</p> <p>Cel: ocena, w jaki sposób różne czynniki (jak wiek, płeć) wpływają na skuteczność beta-blokerów (BB) w redukcji ryzyka zdarzeń kardiologicznych (CE) u pacjentów z LQT1-3, w celu określenia najbardziej korzystnych strategii terapeutycznych u tych pacjentów.</p> <p>Metody: Przeprowadzono wyszukiwanie publikacji opublikowanych między 1 stycznia 1990 r. a 30 kwietnia 2020 r. w bazach MEDLINE (PubMed), Embase i Cochrane Library. Publikacje musiały oceniać skuteczność beta-blokerów w redukcji zdarzeń sercowych (takich jak omdlenia, przerywane zatrzymanie krążenia (ACA) lub nagła śmierć sercowa (SCD)) i dotyczyć co najmniej z dwóch następujących interwencji: atenolol, propranolol, metoprolol, and nadolol. W publikacji nie podano informacji na temat kryterium dotyczącego typu włączanych badań.</p> <p>Populacja: pacjenci z zespołem wydłużonego QT z genotypem LQT1, LQT2 i LQT3.</p> <p>Interwencja: atenolol, nadolol, propranolol i metoprolol.</p> <p>Komparator: brak leczenia beta-blokerem (stan przed leczeniem)</p>	<p>Do metaanalizy sieciowej włączono 16 publikacji (11 badań kohortowych i 5 badań z wykorzystaniem przerywanych szeregów czasowych (ang. interrupted time series. ITS)).</p> <p><u>Skuteczność różnych beta-blokerów według genotypu w zespole wydłużonego QT.</u></p> <p>Wykazano, że atenolol zmniejszył ryzyko zdarzeń sercowych w grupie LQT1 (HR=0,49; 95%CI: 0,31; 0,76), ale różnica nie była istotna w przypadku LQT2 (HR=0,51; 95%CI: 0,24; 1,11). Porównanie bezpośrednie tych dwóch grup nie wykazało istotnej statystycznie różnicy: LQT2 vs. LQT1 HR=1,13; 95%CI: 0,71; 1,83. Propranolol zmniejszał ryzyko zdarzeń sercowych u chorych z LQT (HR=0,44; 95%CI: 0,28; 0,67). Chociaż skuteczność propranololu wydawała się wyższa w grupie LQT2 niż w LQT1, różnica ta nie uzyskała znamienności statystycznej (HR=0,80; 95%CI: 0,53; 1,23). W przypadku metoprololu, wykazano oczywistą redukcję ryzyka zdarzeń sercowych w grupie LQT1 (HR=0,30; 95%CI: 0,12; 0,72), ale nie w grupie LQT2 (HR=0,73; 95%CI: 0,30; 1,77), zaś różnice między dwiema grupami nie były istotne statystycznie: LQT2 vs. LQT1 HR=2,17; 95%CI: 0,67; 7,07.</p> <p>Nadolol wykazał znaczną redukcję ryzyka zdarzeń sercowych u chorych z LQTS w porównaniu do braku jego stosowania (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), ale porównanie między tymi grupami nie skutkowało istotną statystycznie różnicą: LQT2 vs. LQT1 HR=0,53; 95%CI: 0,27; 1,04*.</p> <p><u>Porównanie skuteczności między beta-blokerami</u></p> <p>W przypadku przewagi atenololu nad propranololem i metoprololem w grupie LQT1, przedział wiarygodności CrI był zbyt szeroki, by wykazać istotne statystycznie różnice (atenolol vs. propranolol: HR=0,73; 95% CrI: 0,37; 1,5 oraz atenolol vs. metoprolol: HR=0,71; 95% CrI: 0,33; 1,7). Z kolei skuteczność atenololu w zakresie redukcji ryzyka zdarzeń sercowych wydaje się niższa względem nadololu (atenolol vs. nadolol: HR=1,2; 95% CrI: 0,56; 2,4). Skuteczność propranololu i metoprololu była zbliżona (propranolol vs. metoprolol: HR=0,98; 95% CrI: 0,49; 2,1).</p> <p>W grupie LQT1 w porównaniu parami (pairwise comparison) beta-blokery wykazywały podobny efekt, tzn. nie wykazano różnic między nimi: nadolol vs. propranolol HR=0,63; 95%CrI: 0,32; 1,3; nadolol vs. metoprolol HR= 0,61; 95%CrI: 0,3; 1,4; nadolol vs. atenolol HR=0,86; 95%CrI: 0,41; 1,8. Dodatkowo wykazano, że w grupie pacjentów z LQT2 terapia nadololem wiązała się z największym zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowym względem pozostałych beta-blokerów (nadolol vs.atenolol: HR=0,35, 95% CrI: 0,22; 0,55; nadolol vs. propranolol: HR=0,36; 95% CrI: 0,23; 0,58 i nadolol vs. metoprolol: HR=0,35; 95%CrI: 0,21; 0,57). Poza nadololem, porównania parami w przypadku pozostałych trzech beta-blokerów nie wykazały wyższości nad innymi w grupie LQT2 (atenolol vs. propranolol: HR=1,0, 95% CrI: 0,7; 1,6; atenolol vs. metoprolol: HR=1,0, 95% CrI: 0,65; 1,6; propranolol vs. metoprolol: HR=0,98; 95% CrI: 0,62; 1,5). Z uwagi na brak wystarczających danych, analiza w grupie pacjentów z LQT3 nie była możliwa do wykonania.</p> <p>Następnie za pomocą pola powierzchni pod krzywą rankingu (SUCRA) analizowano prawdopodobieństwa redukcji ryzyka zdarzeń sercowych analizowanych beta-blokerów. W grupie pacjentów z LQT1 nadolol zajął pierwsze miejsce w rankingu, jako terapia z największą skutecznością definiowaną jako redukcja ryzyka zdarzeń sercowych. Drugie miejsce w tej grupie pacjentów zajął atenolol, trzecie propranolol, zaś czwarte metoprolol. Z kolei w grupie LQT2 nadolol został wybrany</p>

		<p>przez autorów jako I linia leczenia jako terapia z najmniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowych. Pozostałe trzy leki nie wykazały korzyści z zastosowania w tej populacji chorych.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że nadolol jest najskuteczniejszą terapią dla pacjentów z LQT2. Wśród pacjentów z LQT1 skuteczność nadololu było również wyższa w porównaniu do pozostałych trzech beta-blokerów (atenolol, propranolol, metoprolol). Z uwagi na brak wystarczających danych, analiza w grupie pacjentów z LQT3 nie była możliwa do wykonania.</p>
<p>Mazzanti 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Italian Ministry of Health (Ricerca Corrente funding scheme)</p>	<p>Typ badania: prospektywne badanie obserwacyjne.</p> <p>Cel: określenie relacji pomiędzy podłożem genetycznym a ryzykiem arytmii u pacjentów z zespołem wydłużonego QT (LQTS), a także ocena skuteczności beta-blokerów w tej populacji pacjentów.</p> <p>Metody: Do badania włączano pacjentów, którzy stosowali jeden z beta-blokerów: propranolol, nadolol, metoprolol. Przed badaniem i w trakcie jego trwania wykonano badanie EKG.</p> <p>Punkt końcowy: wystąpienie zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca (ang. life-threatening arrhythmic event, LAE): tj. nagła śmierć sercowa, przerywane zatrzymanie krążenia, nietolerowany hemodynamicznie polimorficzny częstoskurcz komorowy – oceniano skumulowane ryzyko definiowane jako czas od diagnozy LQTS do ostatniego zdarzenia LAE</p> <p>Populacja: Do badania włączono dane z rejestru kliniki obejmujące 1710 pacjentów. Kwalifikowano pacjentów z LQTS z obecnością następującej mutacji: KCNQ1, KCNH2 lub SCN5A.</p> <p>Interwencja: nadolol, propranolol, beta-blokery selektywne (metoprolol, atenolol, bisoprolol, karwedilol, nebiwolol).</p> <p>Komparator: skuteczność interwencji porównywano względem braku stosowania beta-blokerów</p> <p>Okres obserwacji: mediana 7,1 lat (IQR 2,7- 13,4 lat)</p>	<p>Uzyskane wyniki wykazały, że zastosowanie nadololu wiązało się z istotną statystycznie 62% redukcją ryzyka LAE (HR=0,38; 95% CI: 0,15; 0,93; p=0.03) w porównaniu do braku leczenia, a co interesujące wpływ genotypu na demonstrowany efekt nie został wykazany (p=0,092). Z kolei ani w przypadku propranololu (HR=0,74; 95% CI: 0,32; 1,68; p=0,47) ani selektywnych beta-blokerów (HR=0,79; 95% CI: 0,35; 1,77; p=0.56) nie wykazano istotnej statystycznie redukcji ryzyka LAE. Ponadto oceniono, czy uzyskane różnice na korzyść nadololu mogą zostać potwierdzone w podgrupie chorych otrzymujących terapeutyczne dawki propranololu i metoprololu względem podgrupy otrzymującej nadolol w wysokich dawkach (wyższych o co najmniej 50% lub więcej). W takiej podgrupie również potwierdzono, że zastosowanie propranololu i metoprololu w terapeutycznych dawkach wiązało się z większym ryzykiem LAE w porównaniu do nadololu w wysokich dawkach propranolol/metoprolol vs. nadolol: HR=2,77; 95% CI: 1,11; 6,94; p=0.03).</p> <p>Wnioski:</p> <p>Nadolol wykazał skuteczność w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia arytmii zagrażających życiu LAE, w przeciwieństwie do propranololu i metoprololu</p>

* autorzy publikacji Han 2020 uznali tę różnicę za istotną statystycznie; CE – zdarzenia kardiologiczne/ sercowe (ang. cardiac events); LAE - zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca (ang. life-threatening arrhythmic event, LAE)

Ograniczenia analizy klinicznej:

- Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania nadololu w populacji pacjentów z zespołem Andersen-Tawila. Taka sytuacja miała miejsce także w ramach poprzedniej oceny nadololu;
- W ramach aktualizacji nie odnaleziono także dowodów dla zastosowania nadololu we wskazaniach: nadciśnienie tętnicze, komorowe zaburzenia rytmu serca, polimorficzny częstoskurcz komorowy. Włączone do opracowania dowody obejmowały jedynie populację z zespołem wydłużonego QT;
- Włączone badanie Mazzanti 2018 oraz przegląd z metaanalizą Han 2020 nie oceniały bezpieczeństwa stosowania nadololu;
- W badaniu Mazzanti 2018 nie porównywano nadololu z innymi beta-blokerami.

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Działania niepożądane związane ze stosowaniem nadololu (na podstawie dokumentu FDA)⁵

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

- 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 Raynauda, 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, wzdęcia i wzdęcia zgłaszano u 1 do 5 na 1000 pacjentów.

- Inne

Każdy z poniższych objawów odnotowano u 1 do 5 na 1000 pacjentów: wysypka; świąd; ból głowy; suchość w jamie ustnej, oczach lub skórze; impotencja lub zmniejszenie libido; obrzęk twarzy; przybranie na wadze; bełkotliwa wymowa; niedrożność nosa; szum w uszach; rozmazany obraz. Odnotowano rzadkie odwracalne łysienie.

U pacjentów przyjmujących nadolol i (lub) inne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne zgłaszano następujące działania niepożądane, ale nie ustalono związku przyczynowego z nadololem.

- Ośrodkowy układ nerwowy

Odwracalne stany depresji przechodzące w katatonię; zaburzenia widzenia; halucynacje; odwracalny ostry zespół objawów charakteryzujący się dezorientacją czasu i miejsca, utratą pamięci krótkotrwałej, chwiejnością emocjonalną z lekkim zmętnieniem czuciowym i obniżoną wydajnością neuropsychometryczną.

- Układ żołądkowo-jelitowy

Zakrzepica tętnicy krezkowej; niedokrwiennie zapalenie okrężnicy; podwyższony poziom enzymów wątrobowych.

- Układ krwionośny

Agranulocytoza; plamica małopłytkowa lub nietrombocytopeniczna.

- Reakcje alergiczne

Gorączka połączona z bólem gardła, skurcz krtani (laryngospazm), niewydolność oddechowa.

- Inne

Wysypka typu pemfigoid, reakcja nadciśnieniowa u pacjentów z guzem chromochłonny; zaburzenia snu; choroba Peyroniego.

Nie odnotowano przypadków zespołu oczno-śluzówkowo-skórnego u związanych z beta-blokerem praktolem podczas stosowania nadololu.

⁵ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/018063s063lbl.pdf (dostęp: 09.03.2022)

3.5. Podsumowanie dowodów naukowych

Do niniejszego opracowania włączono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą **Han 2020** dotyczący 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.

Nadolol wykazał znaczną redukcję ryzyka zdarzeń sercowych u chorych z LQTS w porównaniu do braku jego stosowania (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). W grupie LQT1 beta-blokery wykazywały podobny efekt, tzn. nie wykazano różnic między nimi. Wykazano jednak, że w grupie pacjentów z LQT2 terapia nadololem wiązała się z największym zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowych względem pozostałych beta-blokerów (nadolol vs. atenolol: HR=0,35, 95% CrI: 0,22; 0,55; nadolol vs. propranolol: HR=0,36; 95% CrI: 0,23; 0,58 i nadolol vs. metoprolol: HR=0,35; 95% CrI: 0,21; 0,57). W przypadku pozostałych trzech beta-blokerów, nie wykazały one wyższości nad innymi w grupie LQT2. W grupie pacjentów z LQT1 nadolol zajął pierwsze miejsce w rankingu, jako terapia z największą skutecznością definiowaną jako redukcja ryzyka zdarzeń sercowych. Drugie miejsce w tej grupie pacjentów zajął atenolol, trzecie propranolol, zaś czwarte metoprolol. Z kolei w grupie LQT2 nadolol został wybrany przez autorów jako I linia leczenia jako terapia z najmniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowych. Pozostałe trzy leki nie wykazały korzyści z zastosowania w tej podgrupie chorych. Podsumowując, wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że nadolol jest najskuteczniejszą terapią dla pacjentów z LQT2. Wśród pacjentów z LQT1 skuteczność nadololu było również wyższa w porównaniu do pozostałych trzech beta-blokerów (atenolol, propranolol, metoprolol).

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. Uzyskane w badaniu wyniki wykazały, że zastosowanie nadololu wiązało się z istotną statystycznie 62% redukcją ryzyka zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca LAE (HR=0,38; 95% CI: 0,15; 0,93; p=0,03) w porównaniu do braku leczenia. Z kolei ani w przypadku propranololu ani selektywnych beta-blokerów nie wykazano istotnej statystycznie redukcji ryzyka LAE.

Przedstawione w wyniku aktualizacji wyniki w zakresie skuteczności nadololu u chorych z wydłużonym odcinkiem QT są spójne z wnioskami przedstawionymi w poprzednim opracowaniu Agencji. W poprzednim opracowaniu powołano się na metaanalizę Ahn 2017, gdzie wykazano że o ile dla genotypu LQT1 atenolol, propranolol i nadolol wykazały podobną wielkość zmniejszenia ryzyka incydentów sercowych, to dla genotypu LQT2 nadolol był jedynym beta-blokerem związanym ze znacznym zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowych. Z kolei w dodatkowym badaniu Chockalingam 2012 wykazano, że skrócenie odcinka QT u pacjentów leczonych nadololem były istotnie statystycznie mniejsze niż u pacjentów leczonych propranololem, zaś odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami sercowymi (BCE – ang. *breakthrough cardiac event*) był najniższy u pacjentów leczonych nadololem.

W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu dla pozostałych ocenianych wskazań: nadciśnienie tętnicze, zespół Andersen-Tawila, komorowe zaburzenia rytmu serca i polimorficzny częstoskurcz komorowy.

Wyniki przedstawione w poprzednim opracowaniu Agencji wskazywały na skuteczność nadololu w zakresie zmniejszenia wartości przedwczesnych pobudzeń komorowych względem wartości wyjściowej w populacji chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu serca. W przypadku chorych z polimorficznym częstoskurczem komorowym wyniki odnalezionych badań sugerowały większą skuteczność nadololu w zapobieganiu arytmii w porównaniu do selektywnych beta-blokerów. Z kolei badania dotyczące nadciśnienia tętniczego wykazały, że nadolol wpływa na obniżenie ciśnienia tętniczego, a jego skuteczność jest zbliżona do betaksololu, tertalololu i propranololu. W ramach poprzedniego opracowania również nie znaleziono dowodów dotyczących chorych z zespołem Andersen-Tawila.

4. Opinia Konsultanta Krajowego

W ramach niniejszego opracowania nie występowano do ekspertów z prośbą o opinię. W ramach poprzedniej oceny w 2018 r. nie otrzymano żadnej opinii eksperta.

5. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.26.2018.

Na podstawie ww. opracowania wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2018 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 124/2018 (nr sprawy w BIP [119/2018](#)) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego Corgard (nadolol) tabletki à 80 mg we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, komorowe zaburzenia rytmu serca, zespół Andersen-Tawila.

Zgodnie z danymi MZ w 2021 r. wydano zgodę na refundację 515 opakowań dla wskazania zespół wydłużonego QT oraz 95 opakowań dla pacjentów z polimorficznym częstoskurczem komorowym, na łączną kwotę 35 746 zł.

Rekomendacje kliniczne

W ramach aktualizacji wytycznych 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 żadnym z odnalezionych dokumentów nadolol nie jest wymieniany, wskazuje się jednak na możliwość zastosowania leków ogółem z grupy beta-blokerów, do której należy oceniana substancja.**

W przypadku leczenia komorowych zaburzeń rytmu serca, wytyczne ÖKG 2021 wskazują, że leki z grupy beta-blokerów stanowią podstawę farmakoterapii antyarytmicznej. Można uznać, iż stanowisko w/w wytycznych jest zgodne z rekomendacjami opisanymi w poprzednim opracowaniu Agencji (ESC 2015, AHA/ACC/HRS 2017), gdzie beta-blokery, w tym nadolol był wymieniany jako opcja, zwłaszcza w leczeniu katecholaminergicznego wielokształtnego częstoskurczu komorowego.

Według odnalezionych wytycznych dotyczących nadciśnienia tętniczego zastosowanie beta-blokerów jest zasadne przede wszystkim przy współistnieniu innych schorzeń lub stanów, takich jak niewydolność serca, dławica piersiowa czy u pacjentów po zawale serca (przy czym preferowane przez wytyczne są beta-blokery kardioselektywne). Wytyczne opisane w poprzednim opracowaniu Agencji (PTNT 2015, ESH/ESC 2013, ACC/AHA 2017) rekomendowały zastosowanie nadololu (i innych beta-blokerów) w przebiegu nadciśnienia tętniczego.

Nie odnaleziono bardziej aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących zespołu wydłużonego QT, zespołu Andersen-Tawila oraz polimorficznego częstoskurczu komorowego od tych przedstawionych w poprzednim opracowaniu Agencji. Na podstawie opisanych uprzednio wytycznych można stwierdzić, że nadolol może być stosowany w powyższych wskazaniach.

Wskazanie dowodów naukowych

Do niniejszego opracowania włączono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą **Han 2020** dotyczący 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.

Nadolol wykazał istotną statystycznie 58% redukcję ryzyka zdarzeń sercowych u chorych z LQTS w porównaniu do braku jego stosowania. Efekt ten był bardziej wyraźny w grupie LQT2 niż w LQT1. W grupie LQT1 beta-blokery wykazywały podobny efekt, tzn. nie wykazano różnic między nimi. Wykazano jednak, że w grupie pacjentów z LQT2 terapia nadololem wiązała się z największym zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowych względem pozostałych beta-blokerów. W przypadku pozostałych trzech beta-blokerów, nie wykazały one wyższości nad innymi w grupie LQT2. Podsumowując, wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że nadolol jest najskuteczniejszą terapią dla pacjentów z LQT2. Wśród pacjentów z LQT1 skuteczność nadololu było również wyższa w porównaniu do pozostałych trzech beta-blokerów (atenolol, propanolol, metoprolol).

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. Uzyskane w badaniu wyniki wykazały, że zastosowanie nadololu wiązało się z istotną statystycznie 62% redukcją ryzyka zagrażających

życiu zaburzeń rytmu serca LAE w porównaniu do braku leczenia. Z kolei ani w przypadku propanololu ani selektywnych beta-blokerów nie wykazano istotnej statystycznie redukcji ryzyka LAE.

Przedstawione w wyniku aktualizacji wyniki w zakresie skuteczności nadololu u chorych z wydłużonym odcinkiem QT są spójne z wnioskami przedstawionymi w poprzednim opracowaniu Agencji. W poprzednim opracowaniu powołano się na metaanalizę Ahn 2017, gdzie wykazano że o ile dla genotypu LQT1 atenolol, propranolol i nadolol wykazały podobną wielkość zmniejszenia ryzyka incydentów sercowych, to dla genotypu LQT2 nadolol był jedynym beta-blokerem związanym ze znacznym zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowych.

W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu dla pozostałych ocenianych wskazań: nadciśnienie tętnicze, zespół Andersen-Tawila, komorowe zaburzenia rytmu serca i polimorficzny częstoskurcz komorowy.

Wyniki przedstawione w poprzednim opracowaniu Agencji wskazywały na skuteczność nadololu w zakresie zmniejszenia wartości przedwczesnych pobudzeń komorowych względem wartości wyjściowej w populacji chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu serca. W przypadku chorych z polimorficznym częstoskurczem komorowym wyniki odnalezionych badań sugerowały większą skuteczność nadololu w zapobieganiu arytmii w porównaniu do selektywnych beta-blokerów. Z kolei badania dotyczące nadciśnienia tętniczego wykazały, że nadolol wpływa na obniżenie ciśnienia tętniczego, a jego skuteczność jest zbliżona do betaksololu, tertalololu i propanololu. W ramach poprzedniego opracowania również nie znaleziono dowodów dotyczących chorych z zespołem Andersen-Tawila.

Opinia Konsultanta Krajowego

Nie dotyczy.

6. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Han 2020** Han L et al. The Efficacy of Beta-Blockers in Patients With Long QT Syndrome 1-3 According to Individuals' Gender, Age, and QTc Intervals: A Network Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2020 Dec 14;11:579525.
- Mazzanti 2018** 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.

Rekomendacje kliniczne

- ACC/AHA 2019** Flack J, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends in Cardiovascular Medicine* 30 (2020) 160–164.
- ESC/ESH 2018** Williams B et al. Wytyczne ESC/ESH dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym (2018). Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Kardiologia Polska* 2019; 77, 2: 71–159.
- ICH 2020** Unger T et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020 Jun;75(6):1334-1357.
- NICE 2019** Hypertension in adults: diagnosis and management (NG136).
- ÖKG 2021** Martinek M et al. Expert consensus on acute management of ventricular arrhythmias - VT network Austria. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021 Apr 3;34:100760.
- PTNT 2019** Tykarski A et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019, tom 5, nr 1, strony: 1–86*

Pozostałe publikacje

- Corgard FDA** Charakterystyka produktu Corgard
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/018063s063lbl.pdf
- Opracowanie nr OT.4311.26.2018** Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Produkt leczniczy Corgard (nadolol) we wskazaniach: zespół wydłużonego QT; polimorficzny częstoskurcz komorowy; nadciśnienie tętnicze; komorowe zaburzenia rytmu serca; zespół Andersen-Tawila. (nr w BIP [119/2018](#))
- Went 2021** Went T et al. A Systematic Review on the Role of Beta-Blockers in Reducing Cardiac Arrhythmias in Long QT Syndrome Subtypes 1-3. *Cureus.* 2021 Sep; 13(9): e17632.

7. Załączniki

7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2022 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"nadolol"[MeSH Terms]	821
#2	"Corgard"[Title/Abstract] OR "nadolol"[Title/Abstract]	1225
#3	#1 OR #2	1379
#4	"qt prolongation"[Title/Abstract] OR "LQTS"[Title/Abstract] OR "long qt syndrome"[Title/Abstract]	8433
#5	"tachycardia, ventricular"[MeSH Terms]	18380
#6	"ventricular tachycardia"[Title/Abstract] OR "VT"[Title/Abstract]	37303
#7	"hypertension"[MeSH Terms]	303756
#8	"arterial hypertension"[Title/Abstract] OR "AH"[Title/Abstract]	55898
#9	"arrhythmias, cardiac"[MeSH Terms]	225552
#10	"heart arrhythmia"[Title/Abstract] OR "cardiac dysrhythmia"[Title/Abstract] OR "irregular heartbeat"[Title/Abstract]	713
#11	"andersen syndrome"[MeSH Terms]	155
#12	"andersen tawil syndrome"[Title/Abstract] OR "ATS"[Title/Abstract] OR "andersen syndrome"[Title/Abstract] OR "long qt syndrome 7"[Title/Abstract] OR "LQT7"[Title/Abstract]	5129
#13	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	573926
#14	#3 AND #13	366
#15	#14 Filters: from 2018 - 2022	29

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2022 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp nadolol/	5787
#2	(nadolol or nadolol* or Corgard).ti,ab,kw.	1643
#3	1 or 2	5898
#4	exp QT prolongation/	21016
#5	(QT prolongation or LQTS or long QT syndrome).ti,ab,kw.	12953
#6	exp heart ventricle tachycardia/	46587
#7	(ventricular tachycardia or VT).ti,ab,kw.	56655
#8	exp hypertension/	817450
#9	(hypertension or arterial hypertension or AH).ti,ab,kw.	665675
#10	exp heart arrhythmia/	529551
#11	(heart arrhythmia or cardiac dysrhythmia or irregular heartbeat).ti,ab,kw.	1163
#12	exp Andersen syndrome/	441
#13	(Andersen-Tawil syndrome or ATS or Andersen syndrome or Long QT syndrome 7 or LQT7).ti,ab,kw.	10136
#14	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1512482
#15	3 and 14	2739
#16	limit 15 to yr="2018 - 2022"	293

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2022 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Nadolol] explode all trees	185
#2	(Corgard OR nadolol):ti,ab,kw	389
#3	#1 OR #2	389
#4	QT prolongation:ti,ab,kw	1627
#5	LQTS:ti,ab,kw	36
#6	long QT syndrome:ti,ab,kw	492
#7	MeSH descriptor: [Long QT Syndrome] explode all trees	327
#8	heart ventricle tachycardia:ti,ab,kw	1217
#9	ventricular tachycardia:ti,ab,kw	2816
#10	VT:ti,ab,kw	2504
#11	MeSH descriptor: [Tachycardia, Ventricular] explode all trees	759
#12	arterial hypertension:ti,ab,kw	9949
#13	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	19463
#14	heart arrhythmia:ti,ab,kw	6857
#15	cardiac dysrhythmia:ti,ab,kw	116
#16	irregular heartbeat:ti,ab,kw	56
#17	MeSH descriptor: [Arrhythmias, Cardiac] explode all trees	10163
#18	Andersen-Tawil syndrome:ti,ab,kw	4
#19	MeSH descriptor: [Andersen Syndrome] explode all trees	2
#20	ATS:ti,ab,kw	708
#21	Long QT syndrome 7:ti,ab,kw	203
#22	MeSH descriptor: [Andersen Syndrome] explode all trees	2
#23	Andersen syndrome:ti,ab,kw	289
#24	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	45899
#25	#3 AND #24	80