



Rekomendacja nr 91/2025

z dnia 17 lipca 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w zasadności wydawania zgód produktów na refundację produktów lecniczych zawierających substancję czynną nadolol we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia przerostowa, zespół Andersen-Tawila

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną nadolol we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia przerostowa, zespół Andersen-Tawila.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest substancja czynna nadolol we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia przerostowa, zespół Andersen-Tawila. Lek był dotychczas oceniany w Agencji w 2018 oraz 2022 roku.

Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dowodów naukowych i wytycznych klinicznych względem przedstawionych w rekomendacji z grudnia 2018 r. (nr 124/2018) oraz z kwietnia 2022 r. (nr 32/2022). Prezes Agencji rekomendował wydawanie zgód na refundację ww. produktu we wszystkich wnioskowanych wówczas wskazaniach.

Odnalezione dokumenty wytycznych klinicznych, w których opisano postępowanie lecznicze, zalecają stosowanie nadololu we wnioskowanych wskazaniach.

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych zidentyfikowano nieliczne dowody naukowe, które wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania nadololu we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia przerostowa. Odnalezione wyniki badań w większości obejmują dowody z niższego poziomu wiarygodności. Nie odnaleziono badań dotyczących wskazania zespół Andersen-Tawila, brak jest nowych dowodów naukowych odnoszących się do nadciśnienia.

Szacunkowe roczne obciążenie z tytułu wydawania zgód na refundację produktów zawierających nadolol sprowadzanych z zagranicy w trybie importu docelowego wyniosłoby od 24 977,50 zł w wariantcie minimalnym (25 pacjentów), do 539 600 zł w wariantcie maksymalnym (100 pacjentów).

Mając na uwadze powyższe oraz uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną nadolol we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia przerostowa, 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

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. Aktualnie szacuje się, że LQTS występuje z częstością 1 na 2000 żywych urodzeń. Częstość występowania każdego z pozostałych 10 podtypów nie przekracza 1%. Tło genetyczne około 20-25% przypadków wciąż pozostaje nieokreślone.

Zespół Andersen-Tawila

Stanowi jeden z typów zespołu wydłużonego QT. Jest to rzadka choroba dziedziczona 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.

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). 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.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 140 mm Hg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg. 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 w Polsce, 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.

Kardiomiopatia przerostowa

Kardiomiopatia przerostowa (ang. hypertrophic cardiomyopathy, HCM) to choroba mięśnia sercowego najczęściej uwarunkowana genetycznie (mutacja genu kodującego jedno z białek sarkomeru sercowego), cechująca się zwiększeniem grubości ściany lewej komory, którego nie można wytłumaczyć wyłącznie jej nieprawidłowym obciążeniem. Częstość występowania HCM ocenia się na 0,02 - 0,23% populacji osób dorosłych, a roczna śmiertelność wynosi około 1%. Choroba może się ujawnić w każdym wieku, ale zazwyczaj występuje już u ludzi młodych. W 70% przypadków występuje rodzinie.

Alternatywna technologia medyczna

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancja czynna nadolol nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce. Informacje o ocenianej technologii medycznej przedstawiono na podstawie ulotki Nadolol zarejestrowanego w Stanach Zjednoczonych. Produkt stosowany jest w zmniejszaniu częstości akcji serca w spoczynku i podczas wysiłku; obniżaniu

ciśnienia krwi w spoczynku i podczas wysiłku; hamowaniu tachykardii; redukcji tachykardii ortostatycznej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono we wskazaniu:

- zespół wydłużonego QT – przegląd systematyczny Hauwanga 2024;
- polimorficzny częstoskurcz komorowy – retrospektywne badanie Peltenburg 2022;
- kardiomiopatia przerostowa – badanie RCT Gilligan 1993 i badanie retrospektywne Yousaf 2022.

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dowodów dla wskazań: zespół Andersen-Tawila. Dla wskazania nadciśnienie tętnicze nie odnaleziono nowych dowodów.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Zespół wydłużonego QT

Hauwanga 2024

Do przeglądu systematycznego włączono 5 badań Ath 2022 (retrospektywne badanie kohortowe), Kroll 2020 (ogólnokrajowe badanie dotyczące długoterminowego przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania β -blokerów wśród pacjentów), Niaz 2020 (badanie retrospektywne), Takasugi 2019 (opis przypadków oraz Wang 2021 (badanie obserwacyjne). Celem przeglądu systematycznego było ocena sposobów leczenia Zespół wydłużonego QT. Wnioski z ww. badań obejmowały połączenie leczenia farmakologicznego, zmian stylu życia, a w ciężkich przypadkach wszczepienia ICD. Leczenie farmakologiczne, w szczególności β -bloker, odgrywa kluczową rolę, chociaż ich skuteczność i profile bezpieczeństwa wymagają starannego rozważenia w oparciu o indywidualne czynniki ryzyka pacjenta i podłoże genetyczne.

Polimorficzny częstoskurcz komorowy

Peltenburg 2022

Zgodnie z wynikami badania, podczas mediany obserwacji wynoszącej 6,7 roku (IQR, 2,8–12,5) 99 pacjentów (30,1%) doświadczyło zdarzenia arytmicznego, a 74 (22,5%) doświadczyło zdarzenia arytmicznego bliskiego śmierci. Najczęstszym zdarzeniem arytmicznym był odpowiedni wstrząs kardiowertera-defibrylatora (ang. implantable cardioverter-defibrillators, ICD), (n=40; 40,4%), omdlenie (n=38; 38,3%), SCA (n=17; 17,2%) i nagła śmierć sercowa (n=4; 4,0%). Zdarzenia arytmiczne występowały głównie podczas wysiłku fizycznego (n=54/78; 69,2%) lub stresu emocjonalnego (n=13/78; 16,7%). Ryzyko wystąpienia zdarzenia arytmicznego u pacjentów leczonych atenololem, bisoprololem i metoprololem było wyższe niż u pacjentów leczonych nadololem.

Kardiomiopatia przerostowa

Gilligan 1993

Badanie było podwójnie zaślepieniem, trzykresowym badaniem krzyżowym z 1-tygodniową przerwą pomiędzy każdym okresem, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo nadololu, werapamilu i placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana szczytowej wydolności wysiłkowej. Czas trwania ćwiczeń, maksymalne zużycie tlenu i próg beztlenowy nie zostały znacząco zmienione przez terapię lekową. Szczytowe obciążenie wysiłkowe zostało zmniejszone o ≥ 10 . U 13 pacjentów (81%) podczas leczenia nadololem i u 4 pacjentów (25%) podczas leczenia werapamilem ($p = 0,005$, nadolol vs werapamil). Maksymalne zużycie tlenu zwiększyło się o $\geq 10\%$ u jednego pacjenta stosującego nadolol i u dwóch pacjentów otrzymujących werapamil. Tętno spoczynkowe i wysiłkowe było zmniejszone przez oba leki, zwłaszcza nadolol (spoczynek: placebo 78 ud./min, nadolol 56 ud./min, werapamil 66 ud./min; wysiłek: placebo 164 ud./min, nadolol 109 ud./min, werapamil 146 ud./min). Iloczyn wysiłku i ciśnienia był nieznacznie zmniejszony przez werapamil, ale znacznie przez nadolol. Poziomy werapamilu korelowały ujemnie z częstością akcji serca w spoczynku ($r = -0,57$; $p = 0,04$), ale nie z odstępem PR ani wysiłkową częstością akcji serca. Poziomy nadololu korelowały ujemnie z częstością akcji serca podczas wysiłku ($r = -0,66$; $p = 0,005$) i słabiej z częstością akcji serca w spoczynku ($r = -0,46$; $p = 0,07$). Wpływ leku na całkowity wynik nie osiągnął istotności statystycznej

($p = 0,08$): dlatego nie analizowano poszczególnych objawów. Średni całkowity wynik dla werapamilu (9,0) był zwykle niższy niż wyniki dla placebo (10,6) i nadololu (11,0), 95% przedział ufności dla średniej różnicy między nadololem a werapamilem wynosił od -0,6 do 4,6.

Ograniczenia

Odnalezione wyniki badań w większości obejmują dowody z niższego poziomu wiarygodności. Nie odnaleziono badań dotyczących wskazania zespół Andersen-Tawila, brak jest nowych dowodów naukowych odnoszących się do nadciśnienia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z informacją ze zlecenia, cena produktu leczniczego wynosi:

- Mint-Nadolol, Nadolol, tabletki 80 mg wynosi 143,59 PLN za 100 tabletek, zaś 40 mg - 99,91 PLN za 100 tabletek (podmiot odpowiedzialny: Mint Pharmaceuticals Inc);
- Nadolol, Nadolol, tabletki 80 mg wynosi 107,92 PLN za 100 tabletek (podmiot odpowiedzialny: Zydus).

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 2024 r. poz. 930, z późn. zm.).

Nie dotyczy.

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

Wg danych Ministerstwa Zdrowia z 2024 r. w ramach importu docelowego sprowadzono produkty lecznicze zawierające nadolol:

- we wskazaniu zespół wydłużonego QT:
 - 40 mg: 1 wniosek dla 1 pacjenta, sprowadzono 1 opakowanie za kwotę 99,91 PLN;
 - 80 mg: 113 wniosków dla 75 pacjentów, sprowadzono 302 opakowania za kwotę 43 364,18 PLN;
- we wskazaniu nadciśnienie tętnicze: 1 wniosek dla 1 pacjenta, sprowadzono 4 opakowania (80 mg) za kwotę 574,36 PLN;
- we wskazaniu polimorficzny częstoskurcz komorowy: 22 wnioski dla 25 pacjentów, sprowadzono 60 opakowań (80 mg) za kwotę 8 615,40 PLN.

Ponadto Minister Zdrowia informuje, iż dla wskazania: kardiomiopatia przerostowa w ramach importu docelowego wydano w 2025 roku 1 zgodę dla 1 pacjenta na 2 opakowania produktu leczniczego Mint-Nadolol o mocy 80 mg.

W zleceniu oraz piśmie uzupełniającym nie przedstawiono informacji nt. importu dla wskazania zespół Andersen-Tawila.

Zgodnie z informacjami z przedmiotowego zlecenia, w 2024 r. w Polsce w ramach importu docelowego sprowadzono łącznie 365 opakowań leków zawierających nadolol, dla 103 pacjentów. Zgodnie z informacjami załączanymi do poprzednich raportów, w 2021 r. sprowadzono 610 opakowań dla 37 pacjentów. a w latach 2016-18 sprowadzono 346 opakowań dla 32 pacjentów. Powyższe dane wskazują na dużą zmienność liczby sprowadzanych produktów.

W ramach oszacowań przyjęto następujące założenia:

- liczba pacjentów 25, 50 lub 100;
- liczba sprowadzanych opakowań rocznie: 10, 25 lub 50.

Przyjmując powyższe założenia, koszty refundacji mogą wynieść:

- w wariantach dla 25 pacjentów:

- Mint-Nadolol 40 mg (min. 24 977,50 zł, max. 124 887,50 zł);
- Mint-Nadolol 80 mg (min. 35 897,50 zł, max. 179 487,50 zł);
- Nadolol 80 mg (min. 26 980 zł, max. 134 900 zł);
- w wariacie dla 50 pacjentów:
 - Mint-Nadolol 40 mg (min. 49 955 zł, max. 249 775 zł);
 - Mint-Nadolol 80 mg (min. 71 795 zł, max. 358 975 zł);
 - Nadolol 80 mg (min. 53 960 zł max. 269 800 zł);
- w wariacie dla 100 pacjentów:
 - Mint-Nadolol 40 mg (min. 99 910 zł, max. 499 550 zł);
 - Mint-Nadolol 80 mg (min. 143 590 zł, max. 717 950 zł);
 - Nadolol 80 mg (min. 107 920 zł max. 539 600 zł).

Ograniczenia

Powyższe oszacowania obarczone są dużą niepewnością dotyczącą rzeczywistej liczby opakowań sprowadzanych w ramach importu docelowego oraz liczby chorych, u których będzie stosowany nadolol.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Dla wskazania: zespół wydłużonego QT, odnaleziono rekomendację Wang 2022, opracowaną na podstawie wytycznych ESC z 2022 r., w której przedstawiono bezpośrednie zalecenie dla stosowania nieselektywnych beta-blokerów (w tym nadololu) u pacjentów z tą jednostką chorobową.

Dla wskazania: polimorficzny częstoskurcz komorowy, odnaleziono rekomendację ESC 2022, w której przedstawiono bezpośrednie zalecenie dla stosowania nieselektywnych beta-blokerów (w tym nadololu) u wszystkich pacjentów z klinicznym rozpoznaniem katecholaminergicznego polimorficznego częstoskurczu komorowego. Dodatkowo w dokumencie przedstawiono zalecenia dla szczególnych grup pacjentów, w których również wskazano na stosowanie beta-blokerów, jednak w tych rekomendacjach nie został już wymieniony bezpośrednio nadolol.

Dla wskazania: nadciśnienie tętnicze odnaleziono 2 dokumenty wytycznych: polskie PTN 2024 i europejskie ESC 2022. W polskich wytycznych przedstawiono ogólne zalecenia do stosowania beta-blokerów w tej jednostce chorobowej. W wytycznych europejskich przedstawiono zalecenia do stosowania beta-blokerów u pacjentów z nadciśnieniem, w określonych sytuacjach klinicznych (dławica piersiowa, stan po zawale mięśnia sercowego, niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową). W wyżej wymienionych dokumentach nie wskazano ich rodzaju (selektywne/ nie selektywne) i nie wymieniono bezpośrednio nadololu.

Dla wskazania: kardiomiopatie nadkomorowe, odnaleziono 2 dokumenty wytycznych: amerykańskie AHA 2024 oraz europejskie ESC 2023. W wytycznych amerykańskich przedstawiono wytyczne do stosowania beta-blokerów w określonych sytuacjach klinicznych, jednak nie wskazano ich rodzaju (selektywne/ nie selektywne) i nie wymieniono bezpośrednio nadololu. W wytycznych europejskich wskazano, iż beta-blokery w maksymalnej tolerowanej dawce, są zalecane jako terapia pierwszego rzutu w celu poprawy objawów u pacjentów ze spoczynkową lub prowokowaną niedrożnością drogi odpływu lewej komory. W tym dokumencie również nie wskazano ich rodzaju (selektywne/ nie selektywne) i nie wymieniono bezpośrednio nadololu.

Dla wskazania: zespół Andersen-Tawila, przedstawiono informacje z wytycznej NORD 2018 poprzednim raporcie Agencji. Wskazano w niej, iż Beta-blokery są powszechnie stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca, jednak niektóre leki przeciwaritmiczne mogą pogarszać objawy nerwowo-mięśniowe, dlatego należy zachować ostrożność u osób z zespołem Andersen-Tawila. W dokumencie wymieniono bezpośrednio nadolol.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.05.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: znak PLD.45340.988.2025.1.KSz), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Nadolol we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia przerostowa, 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. 2024 poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 84/2025 z dnia 14 lipca 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Nadolol we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia przerostowa, zespół Andersen-Tawila.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2025 z dnia 14 lipca 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Nadolol we wskazaniach: zespół wydłużonego QT, polimorficzny częstoskurcz komorowy, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia przerostowa, zespół Andersen-Tawila.
2. Raport nr: OT.4211.13.2025 Nadolol we wskazaniach: Zespół wydłużonego QT, Polimorficzny częstoskurcz komorowy, Nadciśnienie tętnicze, Kardiomiopatia przerostowa, Zespół Andersen-Tawila. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 10 lipca 2025 r.