



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 37/2013 z dnia 4 lutego 2013

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
leczniczego Tambocor (flecainidum) tabletki 100mg,
we wskazaniu: napadowe migotanie przedsionków

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Tambocor (flecainidum) we wskazaniu: leczenie napadowego migotania przedsionków.

Uzasadnienie

Lek Tambocor jest od wielu lat stosowanym w Europie skutecznym i bezpiecznym preparatem przeciwarrytmicznym, niezarejestrowanym w Polsce. Jest stosowany jako jeden z leków pierwszego rzutu w zapobieganiu nawrotom migotania przedsionków u pacjentów bez organicznej choroby serca. W kraju sprowadzany w imporcie docelowym z reguły dla pacjentów nie tolerujących innych, podobnych mu leków.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Tambocor (flecainidum) we wskazaniu: napadowe migotanie przedsionków. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Problem zdrowotny

ICD-10: I48 - Migotanie i trzepotanie przedsionków.

Migotanie przedsionków (AF, ang. atrial fibrillation) to tachyarytmia nadkomorowa, którą cechuje nieskoordynowane pobudzenie przedsionków, prowadzące do upośledzenia ich funkcji mechanicznej. W zapisie EKG nie występują prawidłowe załamki P, a w ich miejsce pojawiają się oscylacje wysokiej częstotliwości lub fale migotania o różnej amplitudzie, kształcie i szerokości.

AF to najczęstsza forma zaburzeń rytmu serca w praktyce klinicznej, będąca przyczyną około 1/3 hospitalizacji z powodu arytmii. Na napadowe lub przetrwałe AF choruje około 2,3 mln mieszkańców Ameryki Północnej i 4,5 mln obywateli Unii Europejskiej. Częstość występowania AF w populacji ogólnej szacuje się na 0,4-1,0% i zwiększa się ona z wiekiem, sięgając 8% w grupie osób powyżej 80 roku życia. Mediana wieku chorych z AF wynosi około 75 lat. Jak wynika z badań prospektywnych, częstość występowania nowych przypadków AF zwiększa się z wiekiem, od mniej niż 0,1% rocznie u osób poniżej 40. roku życia do ponad 1,5% rocznie w grupie kobiet i 2% w grupie mężczyzn w wieku powyżej 80 roku życia. Migotanie przedsionków wiąże się ze zwiększeniem odległego ryzyka udaru mózgu, niewydolności krążenia oraz zgonu. Umieralność chorych z rozpoznaniem AF jest około dwukrotnie większa niż chorych z rytmem zatokowym.



U 1/3 – 2/3 pacjentów występuje napadowa postać AF. Utrwalenia arytmii można spodziewać się u chorych: ze stenozą mitralną, nadciśnieniem, choroba niedokrwienna serca Zgodnie z opinią ekspertów, migotanie przedsionków dotyka około 80-400 tys. osób w Polsce, nowe zachorowania to kilkadziesiąt tysięcy rocznie.

W leczeniu antyarytmicznym istnieją obecnie dwa zasadnicze kierunki postępowania:

- dążenie do przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego – tzw. strategia kontroli rytmu serca,
- dążenie do utrzymania optymalnej częstości skurczów komór podczas AF – tzw. strategia kontroli częstości rytmu serca.

W obu przypadkach obowiązuje leczenie przeciwzakrzepowe, w zależności od ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. W obu strategiach stosuje się głównie farmakoterapię, a w razie jej nieskuteczności – leczenie zabiegowe (przede wszystkim ablację).

Postępowanie w AF zależy od długości czasu trwania napadu. Napady trwające krócej niż 48h można od razu umiarować kardiowersją elektryczną lub farmakologiczną. Napady trwające dłużej wymagają zabezpieczenia pacjenta przed powikłaniami zatorowymi za pomocą doustnego antagonisty wit. K przez 4 tyg. przed przeprowadzeniem kardiowersji. W zapobieganiu napadom AF stosuje się leki antyarytmiczne z gr. IA, IC oraz III (w praktyce zaleca się propafenon, sotalol lub amiodaron) a także ablację przeskórną lub chirurgiczną.

Wg ekspertów klinicznych oraz odnalezionych wytycznych, w PAF stosuje się przede wszystkim: propafenon (lek refundowany, odpłatność ryczałtowa) , sotalol (lek refundowany, odpłatność 30%), amiodaron (lek refundowany, odpłatność ryczałtowa), dronedaron.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Tambocor (flekainid) (grupa farmakoterapeutyczna: leki antyarytmiczne, kod ATC: C01BC04) zaliczany jest do klasy IC leków przeciwaritmicznych wg podziału Vaughana i Williamsa. Lek wykazuje działanie miejscowo znieczulające. Blokuje kanały sodowe, co spowalnia przewodzenie przez serce. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, uzyskaną od pomiotu odpowiedzialnego (dostępna jest poprzez stronę internetową NHS UK), wskazania dla leku Tambocor są następujące:

- nawrotny częstoskurcz węzłowy; arytmie związane z zespołem Wolfa-Parkinsona-White'a i podobnymi zespołami, wynikającymi z obecności dodatkowych szlaków (dróg) przewodzenia;
- napadowe migotanie przedsionków u pacjentów „objawowych”, jeżeli ustalono wskazania do leczenia i nie stwierdza się dysfunkcji lewej komory. Arytmie o krótkim czasie trwania łatwiej poddają się leczeniu;
- objawowy utrwalony częstoskurcz komorowy;
- przedwczesne komorowe skurcze dodatkowe (pobudzenia dodatkowe) lub nieutrwalony częstoskurcz komorowy, powodujące objawy upośledzające jakość życia, jeżeli są odporne na inne rodzaje leczenia lub pacjent nie toleruje innych rodzajów leczenia.

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało wydane przez FDA 31 października 1985 r. Przedmiotowy produkt leczniczy (we wnioskowanym wskazaniu) nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Niemniej jednak, jest zarejestrowany i dostępny w większości krajów europejskich (w ramach procedur krajowych) i pozaeuropejskich (pierwsze dopuszczenie do obrotu - 1982 r., Niemcy).

Alternatywne technologie medyczne

Według ekspertów klinicznych oraz odnalezionych wytycznych w PAF (napadowe migotanie przedsionków) stosuje się przede wszystkim: propafenon (lek refundowany, odpłatność ryczałtowa) , sotalol (lek refundowany, odpłatność 30%), amiodaron (lek refundowany, odpłatność ryczałtowa) lub dronedaron.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Flekainid wprowadzany został do obrotu po raz pierwszy w roku 1982 (Niemcy). Odnalezione badania przeprowadzane były ok. 20 lat temu, kiedy nie istniały i nie obowiązywały aktualne standardy prowadzenia badań klinicznych oraz wykazywania efektywności klinicznej i bezpieczeństwa terapii. Dlatego odnalezione badania kliniczne są niskiej jakości.

Opisano 4 badania randomizowane z grupą kontrolną, z 1 badania wykorzystano wyłącznie abstrakt, z uwagi na fakt, że oryginalny tekst publikacji był w języku włoskim, jednak dotyczył istotnego komparatora. Ponadto opisano przegląd Cochrane, w którym oceniano wpływ długotrwałego leczenia z wykorzystaniem leków antyarytmicznych (w tym flekainidu) na śmiertelność, występowanie udarów i zatorów, działania niepożądane, proarytmia oraz nawroty AF u pacjentów z AF.

W 2 badaniach FLE porównywano z PRO, w jednym z placebo (badanie monitorowane transtelegraficznie) i w 1 z SOL.

W badaniu Aliot 1996 oceniano bezpieczeństwo i skuteczności flekainidu (FLE) w porównaniu do propafenonu (PRO) u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków (AF) lub trzepotaniem przedsionków. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie, głównie ze względu na niewystarczającą odpowiedź, w tym wydłużony czas trwania, częstość i nasilenie ataków AF - była podobna w obu grupach -22,9% w grupie FLE i 24,4% w grupie PRO. 4,2% z grupy FLE i 18,4% z grupy PRO przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. 1 pacjent zmarł z grupy PRO. Nawrót PAF w grupie FLE zaobserwowano u 39,6% pacjentów, a w grupie PRO u 53,1%. Pro-arytmia nie wystąpiła w grupie FLE, zaś w grupie PRO u 8,2% badanych. Prawdopodobieństwo skutecznego leczenia w porównaniu do czasu terapii tj. część pacjentów, którzy pozostali na terapii przez rok wynosiło 0,619 FLE i 0,469 dla PRO ($p = 0,079$; NS). Nie stwierdzono różnic między grupami w zakresie częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego, lub odstępu QT, lub istotnego wydłużenie PR lub QRS odstępach. Około 30% pacjentów u obu grupach ukończyło badanie bez ataków. Ponadto znacząco zredukowany został czas trwania i częstotliwość ataków arytmii. Częstość występowania działań niepożądanych nie była statystycznie różna między grupami. Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły układu neurologicznego (FLE- 8,5%, PRO - 12,5%) i układu pokarmowego (FLE - 6,4%, PRO- 16,7%). Pozasercowe działania niepożądane, były częściej obserwowano u pacjentów przyjmujących propafenon, 31,9% vs 45,8%, nie były to jednak różnice istotne statystycznie. W grupie FLE bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy oraz zawroty głowy.

Wnioski z badania wskazują, że w napadowym AF i napadowym trzepotaniu przedsionków, flekainid i propafenon są równie skuteczne. Prawdopodobieństwo pozostania pacjenta na flekainidzie po 1 roku było wyższe niż prawdopodobieństwo pozostania na propafenonie.

W badaniu FAPIS 1996 oceniano bezpieczeństwa FLE versus PRO w długotrwałym stosowaniu, w leczeniu objawowego napadowego migotania przedsionków u pacjentów bez historii choroby serca.

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 10,3% pacjentów w grupie FLE i 8,7% w grupie PRO. Najwięcej działań niepożądanych w grupie FLE dotyczyło objawów kardiologicznych (w tym arytmia) oraz neurologicznych (ból głowy). Nawrót AF w grupie FLE wystąpił u 30,9% pacjentów, natomiast w grupie PRO u 29,1% pacjentów. Pro-arytmia w grupie FLE wystąpiła u 2,1% pacjentów, w grupie PRO u 1,0% pacjentów. Bezpieczeństwo terapii FLE po roku było porównywalne do terapii PRO. Nie było przypadków śmiertelnych. FLE był skuteczny u 77% leczonych pacjentów, natomiast PRO u 75% w przywracaniu rytmu zatokowego.

W monitorowanym transtelefonicznie badaniu Anderson 1989 oceniano działania flekainidu, w profilaktyce nawrotów PAF w porównaniu z placebo. Mediana czasu do pierwszego ataku została przedłużona pięciokrotnie, od 3 dni w grupie placebo do 14,5 dni, w FLE (różnica istotna statystycznie). Mediana odstępu między atakami wzrosła czterech do pięciokrotnie, z 6,2 dni w grupie placebo i do 27,0 dni w grupie FLE (różnica istotna statystycznie). Podczas 8-tygodni zaślepienia, 15 pacjentów (31%) z grupy FLE były wolnych od objawowej PAF w porównaniu z czterema (8%) otrzymującymi placebo (różnica istotna statystycznie). Podczas ataku PAF średnia częstotliwość rytmów komór została obniżona z 123 +/- 4 na terapii placebo do 118 +/- 4 uderzeń / min na FLE. Ponadto zostały zmniejszone takie objawy jak kołatanie, tachykardia, duszność i ból w

klatce piersiowej. Działania niepożądane FLE w fazie zaślepionej badania dotyczyły przede wszystkim zaburzeń widzenia (różnica istotna statystycznie). Pozostałe działania niepożądane występujące częściej w grupie FLE (nieistotne statystycznie) to: zawroty głowy, nudności, zmęczenie, osłabienie, duszność.

W badaniu Carunchio 1995 porównywano FLE z sotalolem (SOT) i placebo w profilaktyce PAF. Po 12 miesiącach liczba pacjentów bez arytmii wynosiła odpowiednio 70% pacjentów z grupy FLE, 60% w grupie pacjentów SOT, 27% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano, że leczenie FLE i SOT było związane ze zmniejszeniem nawrotów migotania przedsionków. Nie było statystycznie istotnej różnicy w utrzymaniu rytmu zatokowego na koniec kontynuacji pomiędzy grup pacjentów FLE i SOL ($p = 0,163$), skuteczność leczenia była znacznie wyższa niż u pacjentów otrzymujących placebo ($P = 0,002$). Leczenie FLE i SOL zmniejszają ryzyko nawrotu arytmii, odpowiednio 85% i 76% w porównaniu z placebo. Częstość akcji serca i występowanie działań niepożądanych nie były istotne klinicznie.

Wyniki badania wskazują, że FLE i SOL są zarówno skuteczne, jak i bezpieczne w zapobieganiu PAF, a po 12 miesiącach terapii 70% i 60% pacjentów było wolnych od arytmii.

Przegląd Cochrane (2012 r.) oceniał wpływ długotrwałego leczenia z wykorzystaniem leków antyarytmicznych u pacjentów z AF. Skumulowane dane wskazują, że część leków jest skutecznych w zapobieganiu nawrotom migotania przedsionków (chinidyna, dizopiramid, flekainid, propafenon, amiodaron, azimilide, dofetylid dronedaron i sotalol), ale stosowanie każdego z nich wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych.

Przewlekłe leczenie przeciwaritmiczne może być związane z ciężkimi działaniami niepożądanymi, w tym potencjalną indukcją zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca. Z uwagi na fakt, iż dane dotyczące śmiertelności flekainidu i propafenonu były niepełne (dla FLE odnaleziono tylko 3 małe badania), zdecydowano się ich nie analizować.

Z wszystkich ocenionych leków przeciwaritmicznych, FLE wydaje się być lekiem najsilniej działającym proarytmicznie (działania proarytmiczne obejmowały ciężką, objawową, bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy). NNH dla działania pro-arytmicznego wahał się pomiędzy 17 dla flekainidu i 156 dla dofetilidu, 39 dla sotalolu i 85 dla chinidyny. Odpowiedni średni NNT na jeden rok, aby uniknąć jednego nawrotu migotania przedsionków, wynosił 3 dla amiodaronu, 4 dla flekainidu, 5 dla dofetilidu i propafenonu, 8 dla chinidyny i sotalolu, 10 dla dronedaronu i metoprololu i 17 dla azimilidu.

Ponadto, autorzy przeglądu Cochrane wysunęli wniosek, że niektóre leki z klasy IA (dizopiramid, chinidyna), IC (flekainid, propafenon) i III (amiodaron, dofetylid dronedaron, sotalol) znacznie zmniejszały nawroty AF (OR: 0,19 do 0,70; NNT 3 do 16).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie dotyczy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Flekainid jest wymieniany i zalecany do stosowania u pacjentów bez lub z minimalną chorobą serca, w wytycznych: ACCF/AHA/HRS (2006, 2011) Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation; NICE clinical guideline, Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation; 2006, ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, 2010. Wymieniany jest również w ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2011 do stosowania u kobiet w ciąży, w tym w migotaniu i trzepotaniu przedsionków.

Flekainid jest dostępny w większości krajów europejskich. W 2011 r. francuski HAS podtrzymał pozytywną decyzję w sprawie rejestracji i refundacji ze środków publicznych flekainidu (w 2010 r. przepisano tam 1,19 mln recept na flekainid). W 2008 r. Scottish Medicines Consortium wydał pozytywną rekomendację dla stosowania produktu leczniczego Flecainide 200 mg XL.

Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

[Redacted]

[Redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-BP-431-1(14)/2013, „Tambocor (flecainidum) tabletki100 mg, we wskazaniu: napadowe migotanie przedsionków”, styczeń 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 4 lutego 2013r.