

Rekomendacja nr 95/2017

z dnia 10 stycznia 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów
lecniczych zawierających substancję czynną flecainidum: Apocard
Retard, kapsułki à 150 mg; Flecaine, kapsułki à 100 mg; Flecaine LP,
kapsułki à 150 m; Flecainid Hexal, kapsułki à 100 mg; Tambocor,
kapsułki à 100 mg; Tambocor Mite, kapsułki à 50 mg, we
wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków,
trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy,
przedwczesne pobudzenie przedsionkowe); arytmie komorowe
(przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy)**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną flecainidum:

- Apocard Retard, kapsułki à 150 mg,
- Flecaine, kapsułki à 100 mg,
- Flecaine LP, kapsułki à 150 m,
- Flecainid Hexal, kapsułki à 100 mg,
- Tambocor, kapsułki à 100 mg,
- Tambocor Mite, kapsułki à 50 mg,

we wskazaniach:

- arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe),
- arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz opinie eksperckie uzasadniają wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną flecainidum: Apocard

Retard, kapsułki à 150 mg; Flecaine, kapsułki à 100 mg; Flecaine LP, kapsułki à 150 m; Flecainid Hexal, kapsułki à 100 mg; Tambocor, kapsułki à 100 mg; Tambocor Mite, kapsułki à 50 mg, we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe); arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy).

Substancja czynna flecainidum była przedmiotem analizy Agencji w 2013 r. w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Tambocor we wskazaniu: napadowe migotanie przedsionków. Produkt leczniczy uzyskał wówczas pozytywne: Rekomendację Prezesa Agencji (nr 24/2013) oraz Stanowisko Rady Przejrzystości (nr 37/2013). Wskazano, że lek jest preparatem przeciwarrytmicznym, od wielu lat stosowanym w Europie jako jeden z leków pierwszego rzutu w zapobieganiu nawrotom migotania przedsionków u pacjentów bez organicznej choroby serca. Flecainid jest rekomendowany przez wytyczne praktyki klinicznej European Society of Cardiology (ESC), The American College of Cardiology Foundation (ACCF) and the American Heart Association (AHA) oraz The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) u pacjentów bez lub z minimalną chorobą serca. Najnowsze wytyczne kliniczne rekomendują flekainid w kardiowersji farmakologicznej u pacjentów z migotaniem przedsionków. Jednak zwracają także uwagę, że flekainid nie powinien być stosowany u osób z chorobą niedokrwienną lub wadami serca. Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się stricte do pozostałych ocenianych wskazań.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających flekainid przeprowadzono na podstawie trzech badań RCT, w których porównywano flekainid (FLE) z propafenonem (PRO) i sotalolem (SOT). W zakresie oceny skuteczności odnotowano zmniejszenie czasu trwania i częstotliwości ataków arytmicznych oraz redukcję ryzyka nawrotu arytmii. Jednak uzyskane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Wyniki były porównywalne w analizowanych grupach. Ocena bezpieczeństwa również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLE i PRO oraz FLE i SOT. Do najczęściej występujących działań niepożądanych, związanych z zastosowaniem FLE należą ból i zawroty głowy. Należy mieć na uwadze, że odnalezione dowody naukowe nt. skuteczności i bezpieczeństwa flekainidu w leczeniu komorowych i nadkomorowych arytmii są bardzo nieliczne i pochodzą z lat 90-tych. Ponadto nie odnaleziono badań odnoszących się do wszystkich wnioskowanych wskazań, a jedynie do migotania i trzepotania przedsionków. Zatem przeprowadzone wnioskowanie na podstawie odnalezionych dowodów naukowych jest ograniczone.

Warto nadmienić, że do analizy klinicznej dotyczącej oceny leku Tambocor w 2013 r. włączono także przegląd Cochrane 2012, w którym badano wpływ długotrwałego leczenia z wykorzystaniem leków antyarytmicznych u pacjentów z migotaniem przedsionków. Skumulowane dane wskazują, że część leków jest skutecznych w zapobieganiu nawrotom migotania przedsionków (chinidyna, dizopiramid, flecainid, propafenon, amiodaron, azimilide, dofetylid, dronedaron i sotalol), ale stosowanie każdego z nich wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych. Przewlekłe leczenie przeciwarrytmiczne może być związane z ciężkimi działaniami niepożądanymi, w tym potencjalną indukcją zagrażających życiu zaburzeniom rytmu serca.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków zawierających flekainid roczne koszty finansowania terapii dla założonej populacji ok. 98 pacjentów wyniosą co najmniej ok. 144 tys. zł.

Eksperti kliniczni, w swoich opiniach, pozytywnie odnieśli się do finansowania ocenianych produktów ze środków publicznych, wskazując flekainid jako alternatywne opcje leczenia zarówno u pacjentów z arytmiami nadkomorowymi, jak i komorowymi.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną flecainidum: Apocard Retard, kapsułki à 150 mg; Flecaine, kapsułki à 100 mg; Flecaine LP, kapsułki à 150 mg; Flecainid Hexal, kapsułki à 100 mg; Tambocor, kapsułki à 100 mg; Tambocor Mite, kapsułki à 50 mg, we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844).

Problem zdrowotny

Wśród zaburzeń rytmu serca wyróżnia się dwie podstawowe grupy arytmii: arytmie komorowe i nadkomorowe.

Komorowe zaburzenia rytmu serca to arytmie powstające poniżej rozwidlenia pęczka Hisa. Obraz kliniczny arytmii komorowych jest bardzo różnorodny. Arytmie stwarzające zagrożenie dla życia to najczęściej utrwalone arytmie komorowe, które występują zarówno w mięśniu uszkodzonym (np. po zawale, kardiomiopatie), jak i zdrowym (genetycznie uwarunkowane arytmiczne choroby serca).

Dodatkowe pobudzenia nadkomorowe (ang. premature ventricular contraction, PVC) powstają poza węzłem zatokowym – w przedsionku, w żyłach uchodzących do przedsionków (żyły płucne, żyły główne, zatoka wieńcowa) lub w łączu przedsionkowo-komorowym (AV) (wyspecjalizowane tkanki wokół węzła AV). Częstoskurcz przedsionkowy (ang. atrial tachycardia, AT) jest napadowym lub ustawicznym częstoskurczem powstającym w przedsionku poza węzłem zatokowym. Migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation, AF) jest najczęstszą tachykardią nadkomorową, którą cechuje szybka (350-700/min), nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemierny rytm komór. Trzepotanie przedsionków (ang. atrial flutter AFI) jest szybkim, uporządkowanym rytmem przedsionkowym o częstotliwości zwykle 250-350/min. Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca stanowią zagrożenie dla życia, gdy występują w sercu uszkodzonym i/lub przebiegają z szybką czynnością komór.

Arytmie komorowe są powszechne. Częstość występowania arytmii komorowych wzrasta wraz z wiekiem oraz ze stopniem uszkodzenia serca. Mogą także występować u osób zdrowych (do 200 na dobę, a u osób starszych nawet do 1 000 pobudzeń na dobę).

Dodatkowe skurcze nadkomorowe w sercu są powszechne u osób zdrowych (jednak wówczas ich liczba nie przekracza 50-200/dobę, a formy złożone występują rzadko). Ich liczba wzrasta z wiekiem (nawet do 1 000 dodatkowych pobudzeń na dobę u osób po 60. roku życia).

Podobne elektrokardiograficznie arytmie mogą mieć różną przyczynę i różne znaczenie rokownicze.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi do alternatywnych technologii medycznych należą inne leki antyarytmiczne zawierające substancje czynne: propafenon, enkainid, lorkainid i atacyzyna.

Obecnie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej do obrotu dopuszczone są jedynie produkty lecznicze zawierające propafenon, przy czym refundowany jest jeden produkt zawierający propafenon tj. Polfenon w postaci tabletek powlekanych 150 mg.

W ramach analizy klinicznej jako technologię alternatywną przyjęto propafenon. Za dodatkowy komparator uznano wskazywany przez ekspertów sotalol, refundowany nieselektywny beta-bloker.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tambocor zawierający substancję czynną flekainidum należy do grupy leków antyarytmicznych i 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.

Oceniane produkty lecznicze, zawierające substancję czynną flekainidum: Apocard Retard, kapsułki à 150 mg; Flecaine, kapsułki à 100 mg; Flecaine LP, kapsułki à 150 mg; Flecainid Hexal, kapsułki à 100 mg; Tambocor, kapsułki à 100 mg; Tambocor Mite, kapsułki à 50 mg, syrop à 50 mg/ml, nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Spośród ocenianych technologii lek Tambocor jako pierwszy uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Europie, w 1982 r. w Niemczech. Aktualnie, oceniane produkty lecznicze są zarejestrowane i dostępne w innych krajach europejskich.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tambocor wskazania dla leku obejmują: 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.

Lek Apocard Retard, zgodnie z belgijską ChPL, jest wskazany u dorosłych w zapobieganiu nawrotom udokumentowanych częstoskurczów nadkomorowych po ustaleniu potrzeby leczenia i przy braku zaburzonej funkcji lewej komory; zapobieganiu nawrotowemu idiopatycznemu lub uporczywemu napadowemu migotaniu przedsionków oraz w leczeniu i zapobieganiu nawrotom objawowych i dezaktywujących udokumentowanych komorowych zaburzeń rytmu w potwierdzonej nieobecności upośledzonej czynności lewej komory i / lub sprawdzonej choroby wieńcowej. Leczenie należy rozpoczynać od niskich dawek i wykonywać kontrolne badania EKG (<http://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE255017&leafletType=rcp>).

Zgodnie z francuskim podsumowaniem ChPL lek Flecaine jest wskazany w leczeniu i zapobieganiu nawrotom udokumentowanych, objawowych i dezaktywujących komorowych zaburzeń rytmu, przy braku potwierdzonego upośledzenia czynności lewej komory i / lub udowodnionej choroby wieńcowej. Leczenie należy rozpoczynać od niskich dawek, a kontrole EKG należy wykonywać. Wskazania leu obejmują także zapobieganie nawrotom udokumentowanych częstoskurczów nadkomorowych po ustaleniu potrzeby leczenia i przy braku zaburzonej czynności lewej komory oraz zapobieganie porażeniu prądem elektrycznemu u niektórych pacjentów z wszczepialnymi defibrylatorami. (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61264178&typedoc=R>).

Produkt leczniczy Flecainid Hexal, zgodnie z niemiecką ulotką dla pacjentów, należy do grupy leków, które są skuteczne w arytmii serca (leki antyarytmiczne). Hamuje przewodzenie i wydłuża czas, w którym serce jest w spoczynku, a tym samym przywraca normalną zdolność pompowania serca. Lek stosuje się w niektórych ciężkich arytmiiach serca, które mogą objawiać się ciężkimi kołataniami serca lub tachykardią oraz ciężkich arytmiiach serca, które nie zareagowały dobrze na inne leki. (https://www.gelbe-liste.de/produkte/Flecainid-HEXAL-100-mg-Tabletten_495947).

Zatem można przyjąć, że zarejestrowane wskazania ocenianych leków obejmują wskazania będące przedmiotem oceny.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych technologii oparto na trzech przeglądach systematycznych, dotyczących leków stosowanych w arytmii nadkomorowych: Lafuente-Lafuente 2015 (Cochrane Collaboration), Freemantle 2011 oraz Sullivan 2013. We wszystkich trzech przeglądach opisywano te same badania RCT dotyczące porównania flekainidu z propafenonem i sotalolem:

- Aliot 1996 – Celem badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności flekainidu (FLE) w porównaniu do propafenonu (PRO) u pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków (ang. paroxysmal atrial fibrillation, PAF) lub trzepotaniem przedsionków. Badanie RCT było randomizowane, niezaślepienie otwarte, z rocznym okresem obserwacji. Interwencja: flekainid 100-200 mg/dobę vs propafenon 600 mg/dobę; warfaryna w razie potrzeby. Początkowa dawka FLE - 50 mg dwa razy, mogła być zwiększona do maksymalnie 300 mg/dzień. Początkowa dawka PRO - 300 mg dwa razy dziennie, mogła być zwiększona do maksymalnie 1200 mg/dzień. Włączono 97 pacjentów z rozpoznaniem i udokumentowanym napadowym AF lub trzepotaniem przedsionków, 48 pacjentów otrzymywało FLE, 49 pacjentów PRO. Prawie połowa pacjentów (45) została wyłączona z badania przed upływem roku;
- FAPIS 1996 – Celem badania była ocena bezpieczeństwa FLE versus PRO w długotrwałym stosowaniu w leczeniu objawowego napadowego migotania przedsionków. Oceniano działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, nawrót PAF, śmiertelność oraz wystąpienie proarytmii. Przeprowadzono badanie RCT: randomizowane, niezaślepienie, otwarte, równoległe, wieloośrodkowe. Interwencja: flekainid 200 mg/dobę vs propafenon 200 mg/dobę; warfaryna w razie potrzeby. Czas obserwacji wynosił 12 miesięcy. Do badania włączono 200 pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków i bez historii choroby serca. Badanie ukończyło 140 pacjentów;
- Caruchino 1995 – W badaniu porównywano FLE z sotalolem (SOT) w profilaktyce PAF. Oceniano następujące punkty końcowe: liczba i tolerancja nawrotów migotania przedsionków, działania niepożądane sercowe i niesercowe (pełna treść artykułu dostępna w języku włoskim, podano dane z abstraktu – wyniki przywołano z uwagi na komparator). Przeprowadzono niezaślepienie RCT u pacjentów z nawracającym migotaniem przedsionków. Interwencja: flekainid 200 mg/dobę vs sotalol 240 mg/dobę; warfaryna w razie potrzeby. Włączono 66 chorych z PAF (≥ 3 epizody migotania przedsionków w ciągu ostatniego roku) w rytmie zatokowym, których przydzielono losowo do farmakologicznego leczenia doustnego. Porównywano FLE (20 pacjentów - grupa A) z SOT (20 pacjentów - grupa B) i placebo (P) (26 pacjentów - grupa C). Podczas kontynuacji (rok trwania) oceniono: liczbę i tolerancję nawrotów migotania przedsionków, działania niepożądane sercowe i niesercowe.

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów naukowych (badania wtórne, badania pierwotne RCT) dotyczących skuteczności klinicznej arytmii komorowych. Nie przeprowadzono wyszukiwania dowodów naukowych o niższej jakości.

Skuteczność

Aliot 1996

Liczba (odsetek) pacjentów, którzy przerwali leczenie głównie ze względu na niewystarczającą odpowiedź, w tym zwiększony czas trwania, częstotliwość i nasilenie ataków AF była podobna w obu grupach: 11 pacjentów (22,9%) w grupie FLE i 12 pacjentów (24,4%) w grupie PRO. Nawrót PAF w grupie FLE zaobserwowano u 19/48 (39,6%) pacjentów, w grupie PRO u 26/49 (53,1%) pacjentów. Proarytmia nie wystąpiła w grupie FLE, zaś w grupie PRO u 4/49(8,2%) osób. Prawdopodobieństwo skutecznego leczenia w porównaniu do czasu terapii tj. część pacjentów, którzy pozostali na terapii przez rok wynosiło 0,619 dla grupy FLE i 0,469 dla grupy PRO. W wyniku klinicznej i elektrokardiograficznej analizy danych przed i po leczeniu - nie stwierdzono różnic między grupami w zakresie częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego, odstępu QT, istotnego wydłużenia odstępów PR lub QRS. Analizowano również liczbę ataków w przeliczeniu na pacjento-miesiące. W grupie FLE odnotowano 346,1 z 424 pacjento-miesiące (81,6%) bez ataku, 36,2 (8,5%) z jednym atakiem miesięcznie i 38,6 (9,1%) z >2 atakami miesięcznie. W grupie PRO raportowano 257,0 z 315,2 pacjento-miesiące bez ataków (81,5%), 20,2 (6,4%) z jednym atakiem na miesiąc, 31,9 (10,1%) z >2 atakami miesięcznie. Przy wyłączeniu pierwszego miesiąca leczenia (okres dostosowania dawki) około 30% pacjentów u obu grupach ukończyło badanie bez ataków.

Autorzy badania konkludują, że FLE i PRO mają porównywalną skuteczność w kontroli napadowego migotania przedsionków i napadowego trzepotania przedsionków. Chociaż tylko 30% pacjentów z obu grup było bezobjawowych, jednak został zredukowany czas trwania i częstotliwość ataków arytmicznych. Ponadto tylko 24,4% chorych w grupie PRO i 22,9% pacjentów leczonych FLE wyłączono z badania z uwagi na niewystarczającą odpowiedź na leczenie. Uzyskane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

FAPIS 1996

Nawrót PAF w grupie FLE wystąpił u 30/97 (30,9%) pacjentów, natomiast w grupie PRO u 30/103 (29,1%) chorych. Proarytmie odnotowano u 2/97 (2,1%) pacjentów w grupie FLE i u 1/103 (1,0%) chorych w grupie PRO.

Autorzy konkludują, że FLE był skuteczny u 77% leczonych pacjentów, natomiast PRO u 75% w przywracaniu rytmu zatokowego. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Caruchino 1995

Liczba pacjentów bez arytmii po 12 miesiącach leczenia wynosiła odpowiednio 70% pacjentów w grupie A, 60% pacjentów w grupie B oraz 27% pacjentów w grupie C. Analiza wykazała, że leczenie FLE było związane ze zmniejszeniem nawrotów migotania przedsionków (jeden nawrót - 67%, dwa - 81%, trzy nawroty - 81%), podobnie jak leczenie SOL (dwa nawroty - 59%). Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w utrzymaniu rytmu zatokowego na koniec kontynuacji pomiędzy grupami pacjentów FLE i SOL. Wielowariantowa analiza wykazała, że leczenie FLE i SOL zmniejszają ryzyko nawrotu arytmii, odpowiednio o 85% i 76% w porównaniu z placebo. Wyniki nie były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo

Aliot 1996

Wśród wyłączonych pacjentów – 3 (1 z grupy PRO i 2 z grupy FLE) przeszło udar mózgu, prawdopodobnie w wyniku nawrotu arytmii. 11 pacjentów, 2 z grupy FLE (4,2%) i 9 (18,4%) z PRO przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Odnotowano 1 zgon w grupie PRO. Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii wystąpiły w grupie FLE u 2/48 pacjentów (4,2%), natomiast w grupie PRO 9/49 (18,4%). Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły układu

neurologicznego (FLE - 8,5%, PRO - 12,5%) i układu pokarmowego (FLE - 6,4%, PRO - 16,7%). Pozasercowe działania niepożądane częściej obserwowano u pacjentów przyjmujących PRO w porównaniu z FLE (31,9% vs 45,8%). W grupie PRO najczęściej występujące działania niepożądane to: zaparcia, bóle brzucha, nudności. Natomiast w grupie FLE najczęściej raporotowano: ból głowy i zawroty głowy.

Autorzy badania konkludują, że leczenie ambulatoryjne lekami antyarytmicznymi z klasy Ic należy zarezerwować dla wybranych pacjentów, szczególnie w zakresie funkcji lewej komory i parametrów EKG, z dodatkowym ścisłym monitorowaniem. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

FAPIS 1996

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 10/97 (10,3%) pacjentów w grupie FLE i 9/103 (8,7%) w grupie PRO. Najwięcej działań niepożądanych w grupie FLE dotyczyło objawów kardiologicznych (w tym arytmia) oraz neurologicznych (ból głowy). Natomiast w grupie PRO odnotowano najwięcej objawów kardiologicznych i ze strony układu pokarmowego (niestrawność, zaparcia). Łącznie 21 pacjentów leczonych FLE i 23 leczonych PRO przerwało leczenie z powodu nieadekwatnej odpowiedzi lub wystąpienia działań niepożądanych. Nie odnotowano zgonów.

Zdaniem autorów badania, analiza wykazała, że bezpieczeństwo FLE po roku terapii jest porównywalne do leczenia PRO. Zaobserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

Caruchino 1995

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu działania niepożądane były powszechne, ale istotne klinicznie działania niepożądane były rzadkością. Nie raportowano wyników istotnych statystycznie.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków zawierających substancję czynną flekainid.

Na podstawie ChPL Tambocor do występujących działań niepożądanych należą:

- ogólnie: osłabienie, zmęczenie, gorączka, obrzęk;
- układ sercowo-naczyniowy: działanie pro-antyarytmiczne pojawiające się najczęściej u pacjentów ze strukturalną chorobą serca i/lub ze znacznym upośledzeniem lewej komory. U pacjentów z trzepotaniem przedsionków stosowanie Tambocoru jest związane z 1:1 AV (przedsionkowo-komorowym) początkowym zwolnieniem przewodzenia przedsionkowego co skutkuje przyspieszeniem pracy komór. Widoczne to jest najczęściej po użyciu iniekcji przy ostrej konwersji. Efekt ten trwa krótko i szybko ustępuje po przerwaniu leczenia. Ponadto były również zgłaszane: blok AV-drugiego stopnia i trzeciego stopnia, bradykardia, niewydolność serca / zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej, spadek ciśnienia tętniczego, zawał serca, kołatanie serca i zahamowanie zatokowe i tachykardia (AT lub VT);
- skóra i przydatki: zaobserwowano reakcje alergiczne skóry, takie jak wysypka, łysienie i rzadkie, ale poważne raporty z pokrzywką. Były też pojedyncze przypadki fotonadwrażliwości;
- układ immunologiczny: zaobserwowano niewielką liczbę przypadków ze wzrost przeciwciał anty-nuklearnych, zarówno z i bez układowego zapalenia;
- hematologiczne: sporadycznie zgłaszano spadek czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi. Zmiany te są zwykle łagodne;

- psychiatryczne: rzadko omamy, depresja, splątanie, amnezja, lęk i bezsenność;
- układ pokarmowy: Sporadycznie nudności i wymioty. Odnotowano również: ból brzucha, brak apetytu, zaparcia, biegunkę, niestrawność i wzdęcia;
- wątroba i drogi żółciowe: zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i żółtaczkę w związku z leczeniem Tambocorem. Jak dotąd zawsze było to odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Odnotowano również zaburzenia czynności wątroby;
- neurologiczne: Najczęściej zawroty głowy, roztargnienie, które zazwyczaj są przemijające. Rzadkie przypadki dyskinezy zostały zgłoszone, które poprawiły się po zaprzestaniu terapii flekainidem. Zgłaszano również rzadkie przypadki drgawek, a podczas długotrwałej terapii kilka przypadków neuropatii obwodowej, parestezje i ataksja. Istnieją również doniesienia o uderzeniach gorąca, bólach głowy, niedoczulicy, wzmożonym poceniu się, senności, omdleniach, szumie usznym, drżeniach, zawrotach głowy;
- okulistyczne: zaburzenia widzenia, takie jak podwójne widzenie i zaburzenia widzenia - zwykle przemijające i ustępują po kontynuacji lub zmniejszeniu dawki. Odnotowano niezwykle rzadkie przypadki uszkodzenia rogówki;
- układ oddechowy: duszność i rzadkie przypadki zapalenia płuc.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- brak badań dotyczących stosowania flekainidu we wszystkich ocenianych wskazaniach. Odnalezione badania dotyczą pacjentów z arytmia nadkomorową, tj. migotaniem i trzepotaniem przedsionków;
- próba uczestników badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania flekainidu jest mała, co także obniża jakość badań i utrudnia wnioskowanie na tej podstawie w odniesieniu do efektów możliwych do uzyskania w rzeczywistej praktyce klinicznej;
- odnalezione dane kliniczne pochodzą z lat 90-tych, co może wiązać się z różnicami w dostępnych wówczas opcjach terapeutycznych czy zalecanych schematach leczenia względem stanu obecnego.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny

koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

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

Odnalezione dowody naukowe nie umożliwiły modelowania efektów zdrowotnych w ramach analizy ekonomicznej, wobec czego poniżej przedstawiono wyłącznie koszty związane z ocenianą technologią medyczną.

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia (MZ), w latach 2016-2017 (dane za rok 2017 nie obejmują pełnego roku kalendarzowego) rozpatrzono pozytywnie 432 wnioski o refundację i sprowadzono łącznie 2 470 opakowań leków zawierających flecanidum. Łączna kwota refundacji w latach 2016-2017 wyniosła 287 060 zł netto.

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. 2017 poz. 1844);

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.

Średnią liczbę opakowań ww. leków zużywanych przez jednego pacjenta w rocznym horyzoncie czasowym oraz średni koszt za opakowanie oszacowano na podstawie danych udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia, dotyczących importu docelowego oraz liczby wydanych zgód na refundację leków w latach 2016-2017. W związku z brakiem danych dla poszczególnych lat założono, że dane za lata 2016-2017 podzielone przez 2 przedstawiają średnie roczne wydatki płatnika publicznego. W przypadku liczb niepodzielnych przez 2 wynik zaokrąglano w górę.

Łączna liczba pacjentów, którym zrefundowano lek w latach 2016-2017 wyniosła 196 osób (196 unikalnych PESELi we wnioskach), z czego liczba pacjentów leczonych lekiem we wskazaniach: arytmie komorowe / arytmie nadkomorowe oraz średni koszt leku netto za opakowanie wynosiły odpowiednio:

- Apocard Retard, kapsułki à 150 mg – 0 pacjentów / 1 pacjent; 158 zł;
- Flecaine, kapsułki à 100 mg – 12 pacjentów / 15 pacjentów; 42 zł;
- Flecaine LP, kapsułki à 150 m – 19 pacjentów / 16 pacjentów; 83 zł;
- Flecainid Hexal, kapsułki à 100 mg – 0 pacjentów / 1 pacjent; 200 zł;
- Tambocor, kapsułki à 100 mg – 24 pacjentów / 106 pacjentów; 41 zł za opakowanie 20 tabletek, 82 zł za opakowanie 40 tabletek, 206 zł za opakowanie 100 tabletek;
- Tambocor Mite, kapsułki à 50 mg – 1 pacjent / 1 pacjent; 120 zł.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji ocenianych produktów leczniczych zawierających substancję czynną flecainidum roczne koszty finansowania leczenia ok. 98 pacjentów wyniosą co najmniej ok. 144 tys. zł netto (średnio ok. 1 469 zł netto / 1 pacjenta). Ze względu na brak możliwości uwzględnienia w oszacowaniach ceny detalicznej, prognozowane wydatki płatnika będą prawdopodobnie wyższe.

Ograniczenia analizy:

- dane udostępnione przez Ministerstwo Zdrowia zostały przekazane łącznie za okres 2016-2017, bez podziału na lata, zaś w przypadku 2017 r. udostępnione dane nie dotyczą całego roku kalendarzowego. Zatem oszacowanie przeprowadzone w skali roku jest znacznie uproszczone i obciążone niepewnością.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianej substancji czynnej (flecainidum): European Society of Cardiology i European Stroke Organisation (ESC/ESO 2016) oraz National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2014). Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków. Zgodnie z zaleceniami ESC/ESO flekainid i propafenon są skutecznymi lekami umożliwiającymi kardiowersję farmakologiczną, ale ich stosowanie jest ograniczone do pacjentów bez strukturalnej choroby serca. Flekainid i propafenon skutecznie zapobiegają nawrotom AF. Ponadto wydaje się, że zarówno amiodaron, jak i flekainid przywracają rytm zatokowy bardziej skutecznie niż

sotalol. Wytyczne ESC/ESO oraz NICE zwracają uwagę, że flekainid i propafenon powinno się stosować tylko u pacjentów bez istotnej choroby niedokrwiennej serca lub niewydolności serca w celu uniknięcia ryzyka zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu. W przypadku niepowodzenia farmakoterapii zaleca się zastosowanie ablacji.

Odnotowano także 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Tambocor (flecainidum): Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC 2014) i Scottish Medicines Consortium (SMC) 2008. Rekomendacja PHARMAC dotyczyła zmiany warunków finansowania we wskazaniu arytmie nadkomorowe i komorowe. Natomiast rekomendacja SMC dotyczyła pacjentów z nawrotowym częstoskurczem przedsionkowo-komorowym, arytmia zwaną z zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a i podobnymi stanami oraz napadowym, objawowym, wymagającym leczenia migotaniem przedsionków bez zaburzeń czynności lewej komory.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.10.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5041.2017.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną lechnicznych zawierających substancję czynną flecainidum: Apocard Retard, kapsułki à 150 mg; Flecaine, kapsułki à 100 mg; Flecaine LP, kapsułki à 150 m; Flecainid Hexal, kapsułki à 100 mg; Tambocor, kapsułki à 100 mg; Tambocor Mite, kapsułki à 50 mg, we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 166/2017 z dnia 27 grudnia 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych, zawierających substancję czynną flecainidum we wskazaniu: arytmie nadkomorowe, arytmie komorowe.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2017 z dnia 27 grudnia 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych, zawierających substancję czynną flecainidum we wskazaniu: arytmie nadkomorowe, arytmie komorowe.
2. Raport nr OT.4311.6.2017. Leki zawierające substancję czynną flecainidum we wskazaniach arytmie nadkomorowe oraz arytmie komorowe. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 21 grudnia 2017 r.