

Rekomendacja nr 30/2021

z dnia 29 marca 2021 r.

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

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

- 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 za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid (Apocard Retard, Flecaine, Flecaine LP, Flecainid Hexal, Tambocor, Tambocor Mite) we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków,

częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe) i arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy).

Należy podkreślić, że ww. technologie lekowe były przedmiotem oceny Agencji w 2017 r. i uzyskały pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną Rekomendację Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego. Ponadto produkt leczniczy Tambocor (flekainid) tabletki 100 mg był oceniany w Agencji w 2013 r. w wąskim wskazaniu w porównaniu do aktualnie wnioskowanego, tj. w napadowym migotaniu przedsionków i także uzyskał pozytywną ocenę w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego.

Mając na uwadze powyższe obecna ocena ma na celu aktualizację danych w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 7 opracowań wtórnych, które potwierdzają skuteczność flekainidu w odniesieniu do zmniejszenia częstości występowania/zapobiegania niektórym nadkomorowym i komorowym zaburzeniom rytmu, co pozostaje spójne z wynikami przedstawionymi w ramach uprzedniej oceny wnioskowanej technologii.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego Markey 2017 w grupie flekainidu w porównaniu z grupą kontrolną znamienne statystycznie częściej występowały niechciane zdarzenia łącznie. W przypadku innych odnalezionych publikacji nie raportowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy flekainidem i komparatorami. Zgodnie z wynikami badania o akronimie CAST przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tambocor wśród pacjentów z arytmiami komorowymi i przebyłym zawałem mięśnia sercowego stosowanie flekainidu było związane z wyższą śmiertelnością lub zatrzymaniem krążenia bez skutku śmiertelnego w porównaniu z placebo. Według ChPL Tambocor do najpoważniejszych ciężkich reakcji niepożądanych raportowanych wśród pacjentów z arytmiami komorowymi lub nadkomorowymi należały m.in.: pojawienie się nowych lub zaostrzenie arytmii komorowych lub nadkomorowych oraz pojawienie się lub pogorszenie zastoinowej niewydolności serca.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują flekainid jako opcję terapeutyczną w ocenianych wskazaniach, zastrzegając, że nie jest zalecany u chorych z: częstoskurczem nadkomorowym i z wrodzoną chorobą serca, częstoskurczem przedsionkowym z dużych pętli, migotaniem przedsionków i ostrą niewydolnością serca, arytmia komorową z ostrym zespołem wieńcowym lub z wrodzoną chorobą serca. Wobec czego decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna być każdorazowo rozważona przez lekarza zalecającego terapię ocenianą technologią medyczną.

Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej, odnalezione wytyczne kliniczne oraz dotychczasowe koszty refundacji preparatów oraz fakt, że stosowanie leku, pomimo związanych z nim ryzyk i możliwych działań niepożądanych, znajduje uzasadnienie w starannie wybranych grupach chorych, za zasadne uznaje się finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid:

- 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 2020 r., poz. 357 z późn. zm.).

Należy podkreślić, że ww. technologie lekowe były przedmiotem oceny Agencji w 2017 r. i uzyskały pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną Rekomendację Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego. Ponadto produkt leczniczy Tambocor (flekainid) tabletki 100 mg był oceniany w Agencji w 2013 r. w węższym wskazaniu niż aktualnie wnioskowane, tj. w napadowym migotaniu przedsionków i także uzyskał pozytywną ocenę w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego.

Mając na uwadze powyższe obecna ocena ma na celu aktualizację danych w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej.

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.

W opiniach ekspertów klinicznych otrzymanych w ramach uprzedniej oceny wnioskowanej technologii wskazano, że flekainid powinien być finansowany ze środków publicznych w arytmii nadkomorowych, ponieważ jest skutecznym, sprawdzonym i bezpiecznym lekiem, zalecanym do stosowania w wytycznych praktyki klinicznej. Stanowi alternatywę dla nielicznych leków antyarytmicznych, szczególnie po ich nieskuteczności i/lub ablacji. W przypadku arytmii komorowych 3 z 4 ekspertów uznało, że flekainid powinien być finansowany ze środków publicznych w arytmii komorowych, ponieważ jest zalecany do stosowania w wytycznych praktyki klinicznej w określonych grupach pacjentów (np. bez istotnej strukturalnej choroby serca) z uwzględnieniem przeciwwskazań. Według ekspertów stanowi alternatywę dla nielicznych leków antyarytmicznych, szczególnie w przypadku ich nieskuteczności i/lub ablacji. Natomiast 1 z 4 ekspertów wskazał, że lek ten nie jest stosowany w arytmii komorowych

Na podstawie danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia w anlizowanych wskazaniach w ramach importu docelowego zrefundowano także produkty lecznicze zawierające następujące substancje czynne: mexiletinum, disopiramidę, chinidini sulfas.

Opis wnioskowanego świadczenia

Opis wnioskowanej technologii przedstawiono w oparciu o informacje wskazane w uprzedniej ocenie z 2017 r.

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 Williama. 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 arytmiach serca, które mogą objawiać się ciężkimi kołataniami serca lub tachykardią oraz ciężkich arytmiach 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.

Wnioskowane produkty lecznicze były przedmiotem oceny Agencji w 2017 r. W związku z powyższym przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2017 roku celem odnalezienia nowych dowodów naukowych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono 7 przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy porównujących flekainid:

- deSouza 2020 – z innymi lekami antyarytmicznymi lub placebo/brakiem leczenia w populacji osób z niedawno wykrytym migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków.

Włączono 19 RCT (obejmujących 2 154 osoby), w tym 4 dla flekainidu. Jakość przeglądu oceniono jako umiarkowaną wg AMSTAR II,

- Valembois 2019 – z innymi lekami antyarytmicznymi lub placebo/brakiem leczenia w populacji osób z migotaniem przedsionków. Włączono 59 RCT, w tym 4 dla flekainidu. Jakość przeglądu oceniono jako wysoką wg AMSTAR II,
- Markey 2017 – z innymi lekami antyarytmicznymi lub placebo/brakiem leczenia w populacji osób z ostrym/niedawno wykrytym migotaniem przedsionków bez przeciwwskazań, np. bez strukturalnej choroby serca lub ostrej niewydolności serca. Włączono 11 badań. Jakość przeglądu oceniono jako umiarkowaną wg AMSTAR II,
- Wang 2019 – z monoterapią β -blokerem lub standardową terapią (β -blokerem w monoterapii lub w skojarzeniu z werapamilem) w populacji pacjentów z katecholaminergicznym polimorficznym częstoskurczem komorowym. Włączono 8 badań, w tym 1 RCT. Jakość przeglądu oceniono jako niską wg AMSTAR II,
- Georgiopoulou 2019 – z innymi lekami w populacji kobiet w ciąży z migotaniem przedsionków. Jakość przeglądu oceniono jako krytycznie niską wg AMSTAR II,
- Hill 2017 – z innymi lekami stosowanymi w I linii leczenia tachykardii płodu. Włączono 21 badań, w tym 10 dla flekainidu. Jakość przeglądu oceniono jako krytycznie niską wg AMSTAR II,
- Alsaied 2017 – z innymi lekami stosowanymi w płodowej tachykardii nadkomorowej i trzepotaniu przedsionków. Włączono 10 badań, w tym 9 dla flekainidu. Jakość przeglądu oceniono jako umiarkowaną wg AMSTAR II.

W badaniach włączonych do oceny zastosowano następujące parametry statystyczne:

- RR – ryzyko względne;
- OR – iloraz szans;
- MD – różnica średnich.

Skuteczność

deSouza 2020

Zgodnie z wynikami przeglądu flekainid był związany z istotnie statystycznie większą szansą uzyskania konwersji w ciągu 4 h w porównaniu do amiodaronu, chinidyny, placebo lub kontroli, prokainamidu, sotalolu i magnezu. Według 5 RCT skumulowany wskaźnik kardiowersji dla flekainidu wyniósł 62,3% [95% CI: 56,7; 67,5], a średni czas do kardiowersji wyniósł 0,6 h.

Valembois 2019

Zgodnie z wynikami przeglądu po zastosowaniu flekainidu w porównaniu do placebo/braku leczenia wykazano istotne statystycznie: 4,8 razy wyższe ryzyko wystąpienia proarytmii (RR=4,80 [95% CI: 1,30; 17,77], 4 RCT) oraz o 35% mniejsze ryzyko wystąpienia nawrotu migotania przedsionków (RR=0,65 [95% CI: 0,55; 0,77], 4 RCT).

Markey 2017

W przeglądzie wykazano, że flekainid był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż placebo/werapamil (RR=3,70 [95% CI: 2,59; 5,28]) oraz inne leki antyarytmiczne (RR=1,50 [95% CI: 1,24; 1,80]) w osiągnięciu kardiowersji w ciągu 2 h.

Między flekainidem w porównaniu do placebo wykazano istotnie statystycznie 3,89 razy większe ryzyko wystąpienia niedociśnienia (RR=3,89 [95% CI: 1,53; 9,86]) oraz brak istotnych statystycznie różnic w występowaniu arytmii serca.

Między flekainidem w porównaniu do innych leków antyarytmicznych nie wykazano różnic znamienych statystycznie w występowaniu arytmii serca oraz niedociśnieniu.

Wang 2019

Zgodnie z wynikami przeglądu flekainid w monoterapii był związany z istotnie statystycznie: o 54% mniejszym ryzykiem wystąpienia arytmii w porównaniu do standardowej terapii (monoterapii β -blokerem lub skojarzenia β -blokera z werapamilem) (RR=0,46 [95% CI: 0,38; 0,56]). Flekainid w monoterapii w porównaniu do β -blokera w monoterapii wykazał znamienne statystycznie lepsze wyniki w arytmii spowodowanej wysiłkiem fizycznym (MD=-0,39 [95% CI: -0,74; -0,05]).

Pomiędzy ww. terapiami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w: tętnie spoczynkowym, maksymalnym tętnie w teście sprawnościowym oraz rytmie zatokowym na początku arytmii komorowych.

Flekainid w skojarzeniu z werapamilem w porównaniu do standardowej terapii wykazał znamienne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia arytmii (RR=0,29 [95% CI: 0,13; 0,69]). Flekainid w skojarzeniu z werapamilem w porównaniu do β -blokera w monoterapii wykazał istotnie statystycznie mniejsze o 64% ryzyko wystąpienia zdarzeń objawowych (RR=0,36 [95% CI: 0,20; 0,62], I²=0%, p=0,0003) oraz lepsze wyniki w maksymalnym tętnie w teście sprawnościowym (MD=-16,81 [95% CI: -28,21; -5,41]) i w arytmii spowodowanej wysiłkiem fizycznym (MD=-1,87 [95% CI: -2,71; -1,04]).

Między porównywanymi terapiami nie wykazano znamienych statystycznie różnic w: tętnie spoczynkowym oraz w rytmie zatokowym na początku arytmii komorowych.

Georgiopoulos 2019

Zgodnie z wynikami analizy flekainid w monoterapii był skuteczny w 78,6% w konwersji płodowego częstoskurczu nadkomorowego do rytmu komorowego (wg badania retrospektywnego). Po jego podaniu obserwowano wystąpienie bradykardii płodowej i zmniejszoną zmienność tętna. Po flekainidzie w porównaniu do digoksyny (uznanej za bezpieczny lek antyarytmiczny) wykazano podobną częstość utraty płodów (wg metaanalizy). Flekainid był skuteczny w podtrzymaniu rytmu zatokowego u ciężarnych z migotaniem przedsionków bez strukturalnej choroby serca.

Hill 2017

W metaanalizie wykazano, że flekainid był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż digoksyna (OR=1,4 [95% CI: 1,1; 2,0]) oraz porównywalny w stosunku do sotalolu (wynik nie był istotny statystycznie, p=0,3) w konwersji do rytmu zatokowego osoby z jakimkolwiek typem częstoskurczu płodowego (czyli: nawrotowym częstoskurczem przedsionkowo-komorowym lub trzepotaniem przedsionków).

U osób tylko z nawrotowym częstoskurczem przedsionkowo-komorowym flekainid był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż digoksyna (OR=1,7 [95% CI: 1,1; 3,3]) oraz sotalol (OR=1,3 [95% CI: 1,1; 1,7]) w konwersji do rytmu zatokowego.

Alsaied 2017

Zgodnie z wynikami metaanalizy flekainid w porównaniu do digoksyny istotnie statystycznie zwiększał szansę zakończenia: nadkomorowej tachykardii płodu, a także tachykardii zarówno z, jak i bez obrzęku płodu.

Flekainid w porównaniu do sotalolu nie wykazał różnic znamienych statystycznie w nadkomorowej tachykardii płodu.

Bezpieczeństwo

deSouza 2020

Zgodnie z wynikami analizy, po zastosowaniu flekainidu, skumulowany wskaźnik istotnych zdarzeń niepożądanych wyniósł 5% (12 zdarzeń na 230 osób), w tym najczęściej raportowano niedociśnienie (3%).

Valembois 2019

Zgodnie z wynikami analizy po zastosowaniu flekainidu w porównaniu do placebo/braku leczenia nie obserwowano znamienych statystycznie różnic w przerwaniu leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz w wystąpieniu udaru. W żadnym z odnalezionych badań po flekainidzie nie raportowano śmierci z jakiegokolwiek powodu. W 1 z RCT wykazano, że flekainid w porównaniu z chinidyną powodował istotnie statystycznie rzadziej przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast w innym RCT między ww. lekami nie wykazano takich różnic.

Markey 2017

W analizie wykazano, że w grupie flekainidu w porównaniu z grupą kontrolną znamienne statystycznie częściej występowały niechciane zdarzenia łącznie (RR=1,60 [95% CI: 1,14; 2,23]). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi flekainidu były: przemijające zawroty głowy i parestezje. Po jego podaniu raportowano także: nudności, ból głowy, niespecyficzną słabość, suchość w jamie ustnej i niewyraźne widzenie.

Wang 2019

Zgodnie z wynikami analizy między flekainidem a β -blokerem nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Po leczeniu flekainidem nie raportowano zgonów.

Georgiopoulos 2019

W przeglądzie nie odniesiono się do wyników w zakresie profilu bezpieczeństwa.

Hill 2017

Zgodnie z wynikami analizy ciężkie działania niepożądane u matek wymagające dostosowania dawki lub przerwania leczenia były rzadkie (3,9% po digoksynie, 3,8% po flekainidzie, 2,3% po sotalolu).

Alsaied 2017

Na podstawie analizy, między flekainidem w porównaniu do digoksyny, nie wykazano różnic znamienych statystycznie w częstości: matczyńskich działań niepożądanych oraz wystąpieniu śmierci płodu. Działaniami niepożądanymi raportowanymi po podaniu flekainidu były: nudności, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, podwyższona czujność, wzór Brugada w ECG, ból głowy.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na podstawie ulotki informacyjnej dla pacjenta oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego Tambocor do najpoważniejszych ciężkich reakcji niepożądanych raportowanych wśród pacjentów:

- z arytmiami komorowymi należały: pojawienie się nowych lub zaostrzenie arytmii komorowych u 6,8% pacjentów oraz pojawienie się nowych lub pogorszenie zastoinowej niewydolności serca u 3,9% pacjentów. Najczęściej raportowanymi reakcjami niekardiologicznymi były: zawroty głowy (27%), zaburzenia wzroku (26%), ból głowy (10%), nudności (10%), duszność (9%);
- z arytmiami nadkomorowymi należały: pojawienie się nowych lub zaostrzenie arytmii nadkomorowych lub komorowych u 4% pacjentów, zaburzenia przewodzenia u 2% pacjentów oraz pojawienie się nowych lub pogorszenie zastoinowej niewydolności serca u 0,4%

pacjentów. Najczęściej raportowanymi reakcjami niekardiologicznymi były: zaburzenia wzroku (38%), zawroty głowy (37%), ból głowy (18%), nudności (18%), duszność (13%), zmęczenie (13%), ból w klatce (12%) oraz uczucie kołatania serca (11%).

W długoterminowym, wielośrodkowym badaniu randomizowanym przeprowadzonym wśród pacjentów z arytmiami komorowymi i przebyłym zawałem mięśnia sercowego (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, CAST) wykazano, że flekainid był związany z wyższą śmiertelnością lub zatrzymaniem krążenia bez skutku śmiertelnego (n/N=19/323) w porównaniu z placebo (n/N=7/318).

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń przedstawionej analizy należą następujące kwestie:

- Ograniczenia metaanaliz odnoszących się do migotania lub trzepotania przedsionków (deSouza 2020, Valembos 2019, Markey 2017) wynikały głównie z ograniczeń dostępnych badań, w tym: potencjalnych błędów selekcji, wykonania i detekcji (wynikających z braku zaślepienia lub braku informacji o nim), różnic w czasie raportowania (co może niedoszacowywać efekt kardiowersji w ciągu 4 h, np. flekainidu) i definicji punktów końcowych (np. zdarzeń niepożądanych), niedostępności danych dla niektórych punktów końcowych, krótkich okresów obserwacji (co uniemożliwia ocenę długookresową), a także dostępności małych prób pacjentów z trzepotaniem przedsionków.
- Ograniczenia metaanaliz dotyczących częstoskurczu płodowego (Georgiopoulos 2019, Hill 2017, Alsaied 2017) były konsekwencją dostępności jedynie badań retrospektywnych oraz niewystarczających danych dla niektórych punktów końcowych (brak danych lub małe liczby zdarzeń uniemożliwiały precyzję w oszacowaniach).
- Podstawowe ograniczenie metaanalizy Wang 2019 (częstoskurcz komorowy) wynikało z oparcia jej głównie o wyniki retrospektywnego badania.

Ponadto należy zaznaczyć, że odnalezione badania nie odnoszą się do wszystkich ocenianych wskazaniach. Reasumując, powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych produktów leczniczych.

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 155 514 zł (3 x 51 838 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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w ocenianych wskazaniach zrefundowano 1325 opakowań produktów zawierających flekainid dla 230 pacjentów na łączną kwotę 151 966,69 PLN netto. Przy czym nie wskazano okresu za jaki przedstawiono dane nt. refundacji.

Na podstawie danych dotyczących udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia koszt netto za 1 opakowanie produktów zawierających flekainid wynosi odpowiednio:

- Apocard Retard, kapsułki à 150 mg - 177,76 zł netto/60 kapsułek;
- Flecaine LP, kapsułki à 150 m – 77,28 zł netto/30 kapsułek;
- Flecainide Mylan, tabletki à 100 mg – 48,68 zł netto /30 tabletek;
- Tambocor, kapsułki à 100 mg - 208,75 zł netto/100 tabletek.

Ceny netto za 1 opakowanie ww. produktów leczniczych są porównywalne z cenami przedstawionymi w 2017 r.

Ponadto, zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia, w analizowanych wskazaniach w ramach importu docelowego zrefundowano także następujące produkty, dla których cena netto za opakowanie wynosi odpowiednio:

- Mexiletine, mexiletinum, tabletki á 100 mg – 457,47 zł netto/ 100 kapsułek;
- Mexiletine, mexiletinum, tabletki á 200 mg – 674,07 zł netto/100 kapsułek;
- Rythmodan, disopiramide, kapsułka á 100 mg – 23,00 zł netto/40 kapsułek;
- Quinidine, chinidini sulfas, tabletki á 200 mg – 150,00 zł netto/100 tabletek.

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 2020 r., poz. 357 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczania wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministra Zdrowia produkty zawierające flekainid zrefundowano u 230 pacjentów. Koszt netto refundacji poszczególnych produktów, liczba pacjentów, oraz średni koszt netto na 1 pacjenta wyniosły odpowiednio:

we wskazaniu arytmie nadkomorowe

- Apocard Retard, kapsułki à 150 mg – 2 133,12 PLN; 4 pacjentów; 533,28 PLN / 1 pacjenta;
- Flecaine LP, kapsułki à 150 mg – 8 346,24 PLN; 19 pacjentów; 439,28 PLN / 1 pacjenta;
- Flecainide Mylan, tabletki à 100 mg – 15 967,04 PLN; 38 pacjentów; 420,19 PLN / 1 pacjenta;
- Tambocor, kapsułki à 100 mg – 89 762 PLN; 108 pacjentów; 831,13 PLN / 1 pacjenta;

we wskazaniu arytmie komorowe

- Flecaine LP, kapsułki à 150 mg – 3 709,44 PLN; 8 pacjentów; 463,68 PLN / 1 pacjenta;
- Flecainide Mylan, tabletki à 100 mg – 15 557,60 PLN; 32 pacjentów; 486,18 PLN / 1 pacjenta;
- Tambocor, kapsułki à 100 mg – 16 491,25 PLN; 21 pacjentów; 785,30 PLN / 1 pacjenta.

Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących dawkowania, czasu leczenia i liczebności populacji docelowej, u której miałyby być stosowane wnioskowane produkty odstąpiono od oszacowań wpływu finansowania ocenianych technologii na budżet płatnika publicznego.

Ponadto, zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia, w analizowanych wskazaniach w ramach importu docelowego zrefundowano także produkty: Mexiletine (meksyletyna) tabletki à 100 mg, 100 kapsułek Mexiletine (meksyletyna) tabletki à 200 mg, kapsułek Rythmodan (dyzopiramid), kapsułka à 100 mg, 40 kapsułek Quinidine (chinidyna), tabletki à 200 mg, 100 tabletek, przy czym nie przedstawiono kosztu refundacji ww. produktów leczniczych.

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 w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego odnaleziono 9 wytycznych klinicznych dotyczących ocenianych wskazań, opublikowanych od 2017 r.:

- ACCA / EHRA – ESC 2020 – European Acute Cardiovascular Care Association / European Heart Rhythm Association (Europa),
- ESC / EACTS 2020 – European Society of Cardiology / European Association for Cardio-Thoracic Surgery (Europa),
- ESC / AEPC 2019 – European Society of Cardiology / Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (Europa),
- EHRA / EAPCI / ACCA 2019 - European Heart Rhythm Association / European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions / European Acute Cardiovascular Care Association (Europa)
- HRS 2019 – Heart Rhythm Society (Świat)
- SIGN 2018 – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Szkocja)
- EHRA / ESC / HRS / APHRS / ISCP 2018 – European Heart Rhythm Association / European Society of Cardiology / Heart Rhythm Society / Asia-Pacific Heart Rhythm Society / International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (Świat)
- EHRA / HRS / APHRS / SOLAECE 2017 – European Heart Rhythm Association / Heart Rhythm Society / Asia-Pacific Heart Rhythm Society / Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (Świat)
- AHA / ACC / HRS 2017 – American Heart Association / American College of Cardiology / Heart Rhythm Society (Świat).

Podsumowując, zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, flekainid jest zalecany do stosowania u osób z migotaniem przedsionków bez strukturalnej choroby serca (w celu farmakologicznej kardiowersji lub kontroli długoterminowej rytmu). Może być stosowany u pacjentów z migotaniem przedsionków i bez strukturalnej choroby serca (przed elektryczną kardiowersją) lub niedokrwiennej choroby serca (u wybranych osób w samodzielnej kardiowersji), a także u pacjentów z preekscytowanym migotaniem przedsionków. Powinien być rozważony u ciężarnych z migotaniem przedsionków bez strukturalnej choroby serca lub w przypadku nieskuteczności innego leczenia.

Flekainid powinien być zastosowany lub można go zastosować u chorych z częstoskurczem nadkomorowym (ogniskowym) lub częstoskurczem przedsionkowo-komorowym (nawrotowym) po niepowodzeniu innych terapii (w leczeniu doraźnym) bądź też bez strukturalnej lub niedokrwiennej choroby serca, gdy nie można zastosować ablacji (w terapii przewlekłej). Powinien być rozważony w zapobieganiu częstoskurczu nadkomorowego u pacjentek w ciąży bez strukturalnej lub niedokrwiennej choroby serca z zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a lub po niepowodzeniu innych leków.

Flekainid można zastosować u pacjentów objawowych bez strukturalnej choroby serca z wysokim obciążeniem przedwczesnych uderzeń komór lub częstym przedwczesnym uderzeniem przedsionków i niepodtrzymanym częstoskurczem przedsionków.

Flekainid w skojarzeniu z innymi lekami, w przypadku braku innych leków antyarytmicznych, może być racjonalnym wyborem u indywidualnych pacjentów z kardiomiopatią arytmogenną (z wszczepialnym kardiowertorem-defibrylatorem i zachowaną funkcji lewej i prawej komory) w celu kontrolowania arytmii komorowych, które są odporne na inne terapie. Flekainid można także zastosować w intensyfikacji leczenia u osób z częstoskurczem komorowym (katecholaminergicznym i polimorficznym, nawracającym i utrzymującym się lub z omdleniami).

Flekainid nie jest zalecany u chorych z: częstoskurczem nadkomorowym i z wrodzoną chorobą serca, częstoskurczem przedsionkowym z dużych pętli, migotaniem przedsionków i ostrą niewydolnością serca, arytmia komorową z ostrym zespołem wieńcowym lub z wrodzoną chorobą serca.

Odnalezione w ramach aktualizacji rekomendacje kliniczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi w 2017 r.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.01.2021 r. (data wpływu) Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.3572.2020.1.AD) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację 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 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 30/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną flecainidum we wskazaniach: arytmie nadkomorowe, arytmie komorowe.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2021 z dnia 8 marca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną flecainidum we wskazaniach: arytmie nadkomorowe, arytmie komorowe.
2. Raport nr: OT.4211.5.2021 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.6.2017) „Apocard Retard, Flecaine, Flecaine LP, Flecainid Hexal, Tambocor, Tambocor Mite (flekainid) we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe) i arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy)”. Data ukończenia: 03 marca 2021 r.