



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Apocard Retard, Flecaine, Flecaine LP, Flecainid Hexal,
Tambocor, Tambocor Mite (flekainid)**

we wskazaniach:

arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie
predsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne
pobudzenie przedsionkowe) i arytmie komorowe
(przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz
komorowy)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.5.2021

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.6.2017)

Data ukończenia: 03 marca 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministerstwa Zdrowia.....	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	9
3.2. Opis badań włączonych do analizy	9
3.4. Wyniki badań włączonych do przeglądu	10
3.5. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	20
3.6. Podsumowanie	20
4. Opinie ekspertów klinicznych	22
5. Podsumowanie	23
6. Źródła.....	26
7. Załączniki.....	28
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji	28
7.2. Dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące refundacji innych produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu.....	29

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.6.2017. Na podstawie ówczesnego opracowania wydano: pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2017 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 95/2017 (nr w BIP 158/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej flekainid w kapsułkach¹ (droga podania doustna) we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe) i arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy).

Ponadto produkt leczniczy Tambocor (flekainid) tabletki 100 mg był oceniany w Agencji w 2013 r. w węższym wskazaniu niż aktualnie oceniane, tj. w napadowym migotaniu przedsionków. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2013, jak i Rekomendacja Prezesa nr 24/2013 (nr w BIP 013/2013) były pozytywne w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację ww. technologii lekowej w ramach importu docelowego.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu z 2017 r. w zakresie:

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

1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministerstwa Zdrowia

Do pisma zlecającego nr PLD.45340.3572.2020.1.AD (z 18.01.2021 r.) dołączono zestawienie dotyczące refundacji produktów leczniczych we wskazaniach: arytmie nadkomorowe i komorowe w imporcie docelowym. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz w załączniku 7.2. do niniejszego opracowania.

Tabela 1. Zestawienie danych dotyczących refundacji w imporcie docelowym ocenianych technologii lekowych [zlecenie MZ]

Nazwa produktu (postać, dawka, wielkość opakowania)	Oceniane wskazanie	Liczebność populacji (wg ilości unikalnych PESEL)	Koszt za opakowanie produktu (netto) [PLN]	Ilość zrefundowanego produktu [szt. opakowań]	Łączna kwota refundacji (netto) [PLN]
Flecainide Mylan, tabletki á 100 mg, 30 szt. (wytwórca Mylan)	arytmie nadkomorowe	38	48,68	328	15 967,04
Flecaine LP, kapsułki á 150 mg, 30 szt. (wytwórca Mylan)		19	77,28	108	8 346,24
Apocard Retard, kapsułki á 150 mg, 60 szt. (wytwórca Meda Pharma)		4	177,76	12	2 133,12
Tambocor, tabletki á 100 mg, 100 szt. (wytwórca 3 M Medica)		108	208,75	430	89 762
Flecainide Mylan, tabletki á 100 mg, 30 szt. (wytwórca Mylan)	arytmie komorowe	32	48,68	320	15 557,60
Flecaine LP, kapsułki á 150 mg, 30 szt. (wytwórca Mylan)		8	77,28	48	3 709,44
Tambocor, tabletki á 100 mg, 100 szt. (wytwórca 3 M Medica)		21	208,75	79	16 491,25
Łącznie		230		1 325	151 966,69

¹ W szczegółach zlecenia MZ podano, że produkt Flecainide Mylan i Tambocor dostępne są w postaci tabletek.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 08.02.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji z wytycznych praktyki klinicznej, opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2017 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK, https://ptkardio.pl/o_ptk);
- ogólnoeuropejskie: European Society of Cardiology (ESC, <https://www.escardio.org/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: arrhythmia i guideline/management/recommendation/consensus/statement lub arytmie i wytyczne/zalecenia/rekomendacje/konsensus/stanowisko.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
ACCA / EHRA – ESC 2020 (Europa)	<p>Stanowisko dotyczy leczenia osób z <u>migotaniem przedsionków</u> z ostrą niewydolnością serca</p> <p>Leki antyarytmiczne klasy Ic (flekainid, propafenon), dronedaron i sotalol nie są opcją leczenia w podtrzymaniu rytmu zatokowego po kardiowersji.</p> <p><i>Konsensus panelu ekspertów</i></p>
ESC/EACTS 2020 (Europa)	<p>Zalecenia dotyczą leczenia osób z <u>migotaniem przedsionków</u></p> <p>Flekainid lub propafenon są zalecane do stosowania w długotrwałej kontroli rytmu u pacjentów z migotaniem przedsionków z normalną funkcją lewej komory i bez strukturalnej choroby serca, w tym istotnego przerostu lewej komory i niedokrwienia mięśnia sercowego (klasa I, poziom A). U ww. pacjentów powinno być rozważone jednoczesne zastosowanie leku blokującego przewodzenie w węźle przedsionkowo-komorowym (ang. <i>atrioventricular nodal-blocking drug</i>) (klasa IIA, poziom C).</p> <p>Flekainid lub propafenon (z wyłączeniem pacjentów ze strukturalną chorobą serca), wernakalant (z wyłączeniem pacjentów, którzy mieli ostatnio ostry zespół wieńcowy lub ciężką niewydolność serca) są zalecane do stosowania w farmakologicznej kardiowersji z niedawno ujawnionym migotaniem przedsionków (ang. <i>recent-onset atrial fibrillation</i>) (klasa I, poziom A). Wcześniejsze leczenie amiodaronem, flekainidem, ibutyliDEM lub propafenonem powinno być rozważone, aby ułatwić korzyść z elektrycznej kardiowersji (klasa IIA, poziom B). U wybranych pacjentów z rzadkim i niedawno wykrytym migotaniem przedsionków i bez istotnej choroby strukturalnej lub choroby niedokrwiennej serca powinno się rozważyć pojedyncze podanie flekainidu lub propafenonu (podejście „pill in the pocket”) u tych prowadzących kardiowersję, ale tylko po ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (klasa IIA, poziom B).</p> <p>Flekainid lub ibutyliD mogą być rozważone w zakończeniu doraźnego leczenia u pacjentek z migotaniem przedsionków, które są w ciąży i mają stabilne, strukturalnie prawidłowe serce (klasa IIA, poziom C). Leki, takie jak: flekainid, propafenon lub sotalol powinny być rozważone w długookresowym leczeniu ciężarnych w zapobieganiu migotania przedsionków, w przypadku nieskuteczności leków blokujących przewodzenie w węźle przedsionkowo-komorowym (klasa IIA, poziom C).</p> <p><i>Klasa I: dowody i/lub ogólne porozumienie, że rozważane leczenie lub procedura są korzystne, użyteczne, efektywne (interpretacja rekomendacji: jest zalecane lub wskazane).</i></p> <p><i>Klasa II: sprzeczne dowody i/lub rozbieżne opinie o użyteczności/efektywności rozważanego leczenia lub procedury; klasa IIA: waga dowodów/opinii jest korzystna odnośnie użyteczności/efektywności (interpretacja rekomendacji: powinno być rozważone); klasa IIB: użyteczność/efektywność jest mniej ugruntowana w dowodach/opiniach (interpretacja rekomendacji: może być rozważone).</i></p> <p><i>Klasa III: dowody lub ogólne porozumienie, że rozważane leczenie lub procedura nie są użyteczne/efektywne, a w niektórych sytuacjach może być szkodliwe (interpretacja rekomendacji: nie jest zalecane).</i></p> <p><i>Poziom dowodów A: dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub metaanaliz.</i></p> <p><i>Poziom dowodów B: dane pochodzą z pojedynczego RCT lub dużych badań nierandomizowanych.</i></p> <p><i>Poziom dowodów C: konsensus opinii ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>ESC/AEPC 2019 (Europa)</p>	<p>Zalecenia dotyczą leczenia osób z <u>częstoskurczem nadkomorowym</u></p> <p>U pacjentów z ogniskowym częstoskurczem przedsionkowym w terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - doraźnej, po niepowodzeniu innych leków można zastosować: ibutyliid, flekainid lub propafenon, amiodaron (klasa IIB, poziom C). - przewlekłej, jeżeli chorzy nie mają strukturalnej lub niedokrwiennej choroby serca, a ablacja jest niepożądana lub niemożliwa do wykonania powinny być rozważone: β-blokery lub niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (werapamil lub diltiazem przy niewystępowaniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory) albo propafenon lub flekainid (klasa IIA, poziom C). <p>U pacjentów z nawrotowym częstoskurczem przedsionkowo-komorowym w terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - doraźnej, z antydromową postacią choroby, którzy są stabilni hemodynamicznie, po niepowodzeniu manewru pobudzającego nerw błędny (<i>ang. vagal manoeuvres</i>) i adenozyzny powinien być rozważony: ibutyliid lub prokainamid, flekainid lub propafenon albo zsynchronizowana kardiowersja elektryczna (klasa IIA, poziom B). - przewlekłej, jeżeli chorzy nie mają strukturalnej lub niedokrwiennej choroby serca, a ablacja nie jest pożądana lub możliwa do wykonania może być rozważony: flekainid lub propafenon (klasa IIB, poziom B). <p>Flekainid lub propafenon mogą być rozważone u osób z preekscytowanym migotaniem przedsionków (<i>ang. pre-excited atrial fibrillation</i>), którzy są stabilni hemodynamicznie (klasa IIB, poziom B).</p> <p>Flekainid lub propafenon powinny być rozważone w terapii przewlekłej u kobiet w ciąży w zapobieganiu częstoskurczu nadkomorowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a i bez niedokrwiennej lub strukturalnej choroby serca (klasa IIA, poziom C). - bez niedokrwiennej lub strukturalnej choroby serca, po niepowodzeniu leków blokujących przewodzenie w węźle przedsionkowo-komorowym (klasa IIA, poziom C). <p>Flekainid lub propafenon nie są zalecane w terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - doraźnej u chorych z częstoskurczem przedsionkowym z dużych pętli (<i>ang. macro-reentry</i>) w celu przywrócenia rytmu zatokowego (klasa III, poziom B). - przewlekłej u pacjentów z częstoskurczem nadkomorowym z wrodzoną chorobą serca (z dysfunkcją komory i ciężkim zwłóknieniem) jako I linia leków antyarytmicznych (klasa III, poziom C). <p><i>Ogólnie klasa rekomendacji dla analizowanego leku uległa obniżeniu w porównaniu z zaleceniami z 2003 r.</i></p> <p><i>Klasy i poziomy dowodów wymieniono przy opisie wytycznych ESC/EACTS 2020.</i></p>
<p>EHRA / EAPCI / ACCA 2019 (Europa)</p>	<p>Konsensus dotyczący leczenia osób z <u>zaburzeniami rytmu serca</u> w nagłych wypadkach ostrego zespołu wieńcowego i rewaskularyzacji</p> <p>Inne leki antyarytmiczne (np. flekainid, prokainamid i propafenon) nie są zalecane, ponieważ powodują znaczne opóźnienie przewodzenia, co w ostrych zespołach wieńcowych może zaostrzyć arytmie komorowe.</p> <p>Flekainid lub propafenon mogą być zastosowane u pacjentów stabilnych hemodynamicznie z preekscytowanym migotaniem przedsionków, aby służyć przewodzenie w dodatkowym szlaku (<i>ang. accessory pathway</i>) i przywrócić rytm zatokowy (żółte serce).</p> <p><i>Zielone serce (technologia zalecana): istnieją dowody naukowe, że leczenie lub procedura jest korzystne i efektywne w ≥ 1 RCT lub silnych dowodach obserwacyjnych i konsensusie autorów.</i></p> <p><i>Żółte serce (Technologia może być stosowana lub zalecana): ogólna zgoda i/lub dowody naukowe faworyzujące użyteczność/efektywność leczenia lub procedury podtrzymywane w oparciu o RCT na małych grupach pacjentów lub nie stosowany szeroko.</i></p> <p><i>Czerwone serce (nie powinien być stosowany lub zalecany): dowody naukowe lub ogólna zgoda wskazują na niezalecanie lub niestosowanie analizowanego leczenia lub procedury.</i></p>
<p>HRS 2019 (Świat)</p>	<p>Konsensus dotyczący leczenia osób z <u>arytmogenną kardiomiopatią</u></p> <p>Flekainid w skojarzeniu z β-blokerami w przypadku braku innych leków antyarytmicznych może być racjonalnym wyborem u indywidualnych pacjentów z kardiomiopatią arytmogenną, z wszczepialnym kardiowertorem-defibrylatorem i zachowaniem funkcji lewej i prawej komory w celu kontrolowania arytmii komorowych, które są odporne na inne terapie (COR: IIb, LOE: C-LD).</p> <p><i>COR – klasa (siła) rekomendacji</i></p> <p><i>Klasa I – silna (technologia jest zalecana), IIA – umiarkowana (może być zastosowana), IIB – słaba (może być rozważona), III – brak korzyści (umiarkowana; technologia nie jest zalecana), III – szkodliwa (silna; technologia jest potencjalnie szkodliwa);</i></p> <p><i>LOE – poziom (jakość) dowodów naukowych</i></p> <p><i>Poziom A: wysokiej jakości dowody naukowe z ≥ 1 RCT, metaanaliz wysokiej jakości RCTs lub ≥ 1 RCTs potwierdzone przez wysokiej jakości rejestr; poziom B-R: umiarkowanej jakości dowody z ≥ 1 RCT, metaanaliz umiarkowanej jakości RCTs; poziom B-NR: umiarkowanej jakości dowody z ≥ 1 dobrze zaprojektowanego i przeprowadzonego nierandomizowanego badania, badania obserwacyjnego lub rejestru, metaanalizy ww. badań; poziom C-LD: randomizowane lub nierandomizowane badanie obserwacyjne lub rejestry z ograniczeniami w projektowaniu lub wykonaniu, metaanalizy ww. badań, badania dotyczące fizjologii lub mechanizmów wykonane na ludziach; poziom C-EO: konsensus ekspertów.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
SIGN 2018 (Szkocja)	<p>Zalecenia dotycząca leczenia osób z <u>arytmiami sercowymi</u> i chorobą wieńcową serca</p> <p>Efektywność leków klasy IC w leczeniu migotania przedsionków u osób z ostrym zespołem wieńcowym nie była oceniana w dużych badaniach. Flekainid był związany ze wzrostem śmiertelności u pacjentów z częstym przedwczesnym biciem komory i dysfunkcją w lewej komorze po ostrym zespole wieńcowym. Propafenon nie był oceniany w kontekście ostrych zespołów wieńcowych (poziom dowódów 1++: wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCTs lub RCTs z bardzo małym ryzykiem błędu).</p> <p>Leki antyarytmiczne klasy IC (np. flekainid, propafenon) nie powinny być stosowane u pacjentów z niedokrwinną chorobą serca.</p>
EHRA / ESC / HRS / APHRS / ISCP 2018 (Świat)	<p>Stanowisko dotyczące <u>leków antyarytmicznych</u></p> <p>U właściwie wybranych pacjentów z nawrotowym migotaniem przedsionków samodzielne podawanie flekainidu lub propafenonu poza szpitalem według podejścia „tabletki w kieszeni” (ang. 'pill-in the-pocket') może być stosowane po odpowiedniej edukacji pacjenta i wcześniejszym przetestowaniu leku w warunkach szpitalnych, który wskazuje bezpieczną konwersję rytmu zatokowego, bez jakichkolwiek arytmii. Dodanie β-blokera jest zalecane, aby unknąć konwersji migotania przedsionków w trzepotanie przedsionków z przewodzeniem 1:1 (serce żółte).</p> <p>U pacjentów objawowych z wysokim obciążeniem przedwczesnych uderzeń komór bez strukturalnej choroby serca klasa leków IC antyarytmicznych (np. flekainid, propafenon) i lek klasy IA dyzopiramid mogą być zastosowane, ale ablacja stanowi I rekomendowaną linię terapii (serce żółte).</p> <p>Flekainid, propafenon, β-blokery mogą być stosowane u objawowych pacjentów bez strukturalnej choroby serca z częstym przedwczesnym uderzeniem przedsionków i niepodtrzymaną tachykardią przedsionków (serce żółte).</p> <p><i>Poziomy zaleceń wymieniono przy opisie konsensusu EHRA / EAPCI / ACCA 2019.</i></p>
EHRA / HRS / APHRS / SOLAECE 2017 (Świat)	<p>Stanowisko dotyczące leczenia osób z <u>arytmiami nadkomorowymi</u></p> <p>U pacjentów z ogniskowym częstoskurczem przedsionków bez strukturalnej lub niedokrwiennej choroby serca flekainid lub propafenon mogą być zastosowane w doraźnej terapii dla farmakologicznej kardiowersji lub przewlekłej terapii (żółte serce).</p> <p>U chorych z ogniskowym, węzłowym częstoskurczem przedsionków propranolol z/bez prokainamidu, werapamil lub flekainid mogą być rozważone do zastosowania w doraźnej terapii (zielone serce), natomiast β-blokery, a w przypadku braku strukturalnej lub niedokrwiennej choroby serca flekainid lub propafenon, mogą być zastosowane w przewlekłej terapii (żółte serce).</p> <p>U osób z antydromowym częstoskurczem nawrotowym przedsionkowo-komorowym ibutyliid, prokainamid, propafenon lub flekainid mogą być rozważone w doraźnej terapii (żółte serce). U pacjentów z nawrotowym częstoskurczem przedsionkowo-komorowym i/lub preeksydowanym migotaniem przedsionków bez strukturalnej lub niedokrwiennej choroby serca flekainid lub propafenon w skojarzeniu z β-blokerem mogą być rozważone w przewlekłej terapii (żółte serce).</p> <p>U pacjentek w ciąży z częstoskurczem nadkomorowym i dużymi objawami, w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazania do zastosowania β-blokerów można rozważyć zastosowanie flekainidu lub sotalolu (żółte serce).</p> <p>Flekainid nie powinien być stosowany w przewlekłej terapii częstoskurczu nadkomorowego u osób dorosłych z wrodzonymi wadami serca, z czynnościowymi zaburzeniami komorowymi związanymi ze wzrostem ryzyka proarytmii i śmierci (czerwone serce).</p> <p><i>Poziomy zaleceń wymieniono przy opisie konsensusu EHRA / EAPCI / ACCA 2019.</i></p>
AHA / ACC / HRS 2017 (Świat)	<p>Zalecenia dotyczą osób z <u>arytmiami komorowymi</u> w zapobieganiu nagłego zgonu serca</p> <p>U pacjentów z wcześniejszym zawałem leki antyarytmiczne (flekainid i propafenon) nie powinny być stosowane (COR: III – szkodliwy, LOE: B-R).</p> <p>U osób z katecholaminergicznym, polimorficznym częstoskurczem komorowym i nawracającym, utrzymującym się częstoskurczem komorowym lub omdleniem (ang. <i>syncope</i>) podczas otrzymywania właściwego lub maksymalnie tolerowanego β-blokera zaleca się intensyfikację leczenia innymi kombinacjami leków (np. β-blokerem, flekainidem), denerwację nerwu współczulnego lewego serca (ang. <i>left cardiac sympathetic denervation</i>) i/lub wszczepialny kardiowertor-defibrylator (COR: I, LOE: B-NR).</p> <p>U dorosłych pacjentów z wrodzoną chorobą serca i z asymptomatyczną arytmia komorową profilaktyczna terapia antyarytmiczna lekami klasy Ic (np. flekainidem, propafenonem) lub amiodaronem jest potencjalnie szkodliwa (COR: III – szkodliwa, LOE: B-NR).</p> <p><i>Klasy i poziomy dowodów wymieniono przy opisie konsensusu HRS 2019.</i></p>

ACC – American College of Cardiology, ACCA – European Acute Cardiovascular Care Association, AEPC – Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, AHA – American Heart Association, APHRS – Asia-Pacific Heart Rhythm Society, EACTS – European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EAPCI – European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, EHRA – European Heart Rhythm Association, ESC – European Society of Cardiology, HRS – Heart Rhythm Society, ISCP – International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy, SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SOLAECE – Sociedad Latinoamericana de Estimulacio'n Cardiaca y Electrofisiologia

Według odnalezionych wytycznych klinicznych 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.

Przedstawione powyżej zalecenia są zgodne z tymi przedstawionymi w opracowaniu z 2017 r.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego z 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: flekainid w leczeniu arytmii nadkomorowych i komorowych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09-10.02.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 16.11.2017 r, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.6.2017. Dodatkowo w bazie Medline i Embase zastosowano filtr „humans”.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z arytmiami nadkomorowymi (migotaniem przedsionków, trzepotaniem przedsionków, częstoskurczem przedsionków, przedwczesnym pobudzeniem przedsionków) lub arytmiami komorowymi (przedwczesnym pobudzeniem komorowym, częstoskurczem komorowym),

Interwencja: flekainid,

Komparator: bez ograniczeń,

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania flekainidu w analizowanej populacji pacjentów,

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

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

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

Selekcję badań wykonano dwuetapowo, najpierw w oparciu o tytuły i abstrakty, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję badań wykonało dwóch analityków, pracujących niezależnie. Zanotowano 100% zgodność między nimi pod względem włączanych publikacji.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 7 przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy porównujących flekainid:

- z innymi lekami antyarytmicznymi lub placebo/brakiem leczenia w populacji osób z niedawno wykrytym migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków (deSouza 2020), z migotaniem przedsionków (Valembois 2019) lub z ostrym/niedawno wykrytym migotaniem przedsionków bez przeciwwskazań, np. bez strukturalnej choroby serca lub ostrej niewydolności serca (Markey 2017),
- z monoterapią β -blokerem lub standardową terapią (β -blokerem w monoterapii lub w skojarzeniu z werapamilem) w populacji pacjentów z katecholaminergicznym polimorficznym częstoskurczem komorowym (Wang 2019),
- z innymi lekami w populacji kobiet w ciąży z migotaniem przedsionków (Georgiopoulos 2019),
- z innymi lekami stosowanymi w I linii leczenia tachykardii płodu (Hill 2017) oraz płodowej tachykardii nadkomorowej i trzepotaniem przedsionków (Alsaied 2017).

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Opis metodyki i wyników odnalezionych przeglądów systematycznych

Autor i rok	Metodyka	Wyniki																																																																							
<p>deSouza 2020 Źródło finansowania: nie podano</p>	<p>Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa miały na celu pośrednie porównanie i uszeregowanie leków antyarytmicznych testowanych na dorosłych ludziach z niedawno wykrytym migotaniem lub trzepotaniem przedsionków, żeby zidentyfikować najbardziej skuteczny w farmakologicznej kardiowersji na oddziałach ratunkowych.</p> <p>P: dorośli pacjenci z niedawno wykrytym migotaniem lub trzepotaniem przedsionków (epizod, którego początek wystąpił w ciągu 48 h przed włączeniem);</p> <p>I: leki antyarytmiczne, takie jak: prokainamid, amiodaron, flekainid, propafenon, sotalol, dofetylid, dronedaron, ibutyliid, wernakalant i magnez;</p> <p>C: inne leki antyarytmiczne, inne formuły tych samych leków, placebo lub kontrola;</p> <p>O: wskaźnik konwersji do rytmu zatokowego w ciągu 4 h, czas do konwersji, wskaźnik istotnych zdarzeń niepożądanych (zatrzymanie akcji serca, dysarytmia komorowa, trzepotanie przedsionków z przewodzeniem przedsionkowym 1:1, niedociśnienie, bradykardia), wskaźnik zakrzepu z zatorami w ciągu 30 dni;</p> <p>S: RCT;</p> <p>I: badania na ludziach, publikacje w języku angielskim.</p> <p>Przeszukano: Medline, Embase, Web of Science do marca 2019 r. Przeglądano: referencje włączonych badań i przeglądów związanych z tematem, rejestry badań (opengrey.eu, ntis.gov, ClinicalTrials.gov) oraz abstrakty konferencyjne. Konsultowano się z ekspertami, w celu zidentyfikowania trwających lub nieopublikowanych badań.</p>	<p>Włączono 19 RCT (obejmujących 2 154 osoby), w tym 4 dla flekainidu.</p> <p>Synteza ilościowa</p> <table border="1" data-bbox="1010 416 2040 751"> <thead> <tr> <th>flekainid iv/po w porównaniu do:</th> <th>OR [95% CrI] dla konwersji w ciągu 4 h</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ibutyliid iv</td> <td>1,49 [0,92; 2,42]</td> </tr> <tr> <td>amiodaron iv</td> <td>3,29 [1,89; 5,79]</td> </tr> <tr> <td>chinidyna po</td> <td>4,11 [1,76; 9,86]</td> </tr> <tr> <td>pirmenol iv</td> <td>6,10 [0,80; 46,66]</td> </tr> <tr> <td>placebo/kontrola</td> <td>6,09 [2,89; 13,18]</td> </tr> <tr> <td>prokainamid iv</td> <td>8,22 [2,32; 40,77]</td> </tr> <tr> <td>sotalol po</td> <td>17,77 [3,82; 95,06]</td> </tr> <tr> <td>magnez iv</td> <td>20,32 [5,35; 83,40]</td> </tr> </tbody> </table> <p>CrI – przedział wiarygodności (credible interval), iv – dożylnie, po – doustnie.</p> <p>Bayesowska metaanaliza sieciowa (z zastosowaniem modelu efektów losowych) wykazała, że flekainid był związany ze zwiększonym prawdopodobieństwem konwersji w ciągu 4 h w porównaniu do amiodaronu, chinidyny, placebo lub kontroli, prokainamidu, sotalolu i magnezu. Dla pozostałych porównań wykazano niepewność w oszacowanym efekcie leczenia (CrI przeciął 1,0 - efekt zerowy). Ogólna jakość oszacowań była niska, a sieć wykazała niespójność. Nie było wystarczających danych do wykonania oddzielnej metaanalizy dla pacjentów z trzepotaniem przedsionków.</p> <p>Synteza jakościowa</p> <table border="1" data-bbox="1010 1027 2040 1383"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Leczenie</th> <th colspan="3">Skumulowany wskaźnik kardiowersji</th> <th colspan="2">Czas do kardiowersji*</th> </tr> <tr> <th>liczba badań</th> <th>liczba zdarzeń na pacjentów (n/N)</th> <th>wskaźnik [95 CI]</th> <th>liczba badań</th> <th>średnia/mediana/zakres (h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>antazolin iv</td> <td>1</td> <td>26 / 36</td> <td>72,2 [55,9; 84,3]</td> <td>1</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td>prokainamid iv</td> <td>1</td> <td>25 / 40</td> <td>62,5 [47,0; 75,8]</td> <td>1</td> <td>0,5</td> </tr> <tr> <td>flekainid iv/po</td> <td>5</td> <td>193 / 310</td> <td>62,3 [56,7; 67,5]</td> <td>1</td> <td>iv: 0,6</td> </tr> <tr> <td>pirmenol iv</td> <td>1</td> <td>12 / 20</td> <td>60,0 [38,6; 78,2]</td> <td>1</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>wernakalant iv</td> <td>3</td> <td>118 / 201</td> <td>58,7 [51,8; 65,3]</td> <td>3</td> <td>0,2</td> </tr> <tr> <td>butyliid iv</td> <td>4</td> <td>143 / 255</td> <td>56,1 [49,9; 62,0]</td> <td>2</td> <td>0,4-0,6</td> </tr> <tr> <td>tedisamil iv</td> <td>1</td> <td>48 / 94</td> <td>51 [41,1; 60,9]</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	flekainid iv/po w porównaniu do:	OR [95% CrI] dla konwersji w ciągu 4 h	ibutyliid iv	1,49 [0,92; 2,42]	amiodaron iv	3,29 [1,89; 5,79]	chinidyna po	4,11 [1,76; 9,86]	pirmenol iv	6,10 [0,80; 46,66]	placebo/kontrola	6,09 [2,89; 13,18]	prokainamid iv	8,22 [2,32; 40,77]	sotalol po	17,77 [3,82; 95,06]	magnez iv	20,32 [5,35; 83,40]	Leczenie	Skumulowany wskaźnik kardiowersji			Czas do kardiowersji*		liczba badań	liczba zdarzeń na pacjentów (n/N)	wskaźnik [95 CI]	liczba badań	średnia/mediana/zakres (h)	antazolin iv	1	26 / 36	72,2 [55,9; 84,3]	1	0,3	prokainamid iv	1	25 / 40	62,5 [47,0; 75,8]	1	0,5	flekainid iv/po	5	193 / 310	62,3 [56,7; 67,5]	1	iv: 0,6	pirmenol iv	1	12 / 20	60,0 [38,6; 78,2]	1	NR	wernakalant iv	3	118 / 201	58,7 [51,8; 65,3]	3	0,2	butyliid iv	4	143 / 255	56,1 [49,9; 62,0]	2	0,4-0,6	tedisamil iv	1	48 / 94	51 [41,1; 60,9]	0	-
flekainid iv/po w porównaniu do:	OR [95% CrI] dla konwersji w ciągu 4 h																																																																								
ibutyliid iv	1,49 [0,92; 2,42]																																																																								
amiodaron iv	3,29 [1,89; 5,79]																																																																								
chinidyna po	4,11 [1,76; 9,86]																																																																								
pirmenol iv	6,10 [0,80; 46,66]																																																																								
placebo/kontrola	6,09 [2,89; 13,18]																																																																								
prokainamid iv	8,22 [2,32; 40,77]																																																																								
sotalol po	17,77 [3,82; 95,06]																																																																								
magnez iv	20,32 [5,35; 83,40]																																																																								
Leczenie	Skumulowany wskaźnik kardiowersji			Czas do kardiowersji*																																																																					
	liczba badań	liczba zdarzeń na pacjentów (n/N)	wskaźnik [95 CI]	liczba badań	średnia/mediana/zakres (h)																																																																				
antazolin iv	1	26 / 36	72,2 [55,9; 84,3]	1	0,3																																																																				
prokainamid iv	1	25 / 40	62,5 [47,0; 75,8]	1	0,5																																																																				
flekainid iv/po	5	193 / 310	62,3 [56,7; 67,5]	1	iv: 0,6																																																																				
pirmenol iv	1	12 / 20	60,0 [38,6; 78,2]	1	NR																																																																				
wernakalant iv	3	118 / 201	58,7 [51,8; 65,3]	3	0,2																																																																				
butyliid iv	4	143 / 255	56,1 [49,9; 62,0]	2	0,4-0,6																																																																				
tedisamil iv	1	48 / 94	51 [41,1; 60,9]	0	-																																																																				

Leczenie	liczba badań	liczba pacjentów (N)	Liczba zdarzeń (%)				łącznie
			VD	AFL 1:1	N	B	
sotalol po	1	33	4 (12,1)	0	U	U	4 (12,1)
butynib iv	4	278	26 (9,4)	0	2 (0,7)	3 (1,1)	26 (11,2)
tedisamil iv	1	114	2 (1,8)	0	0	9 (7,9)	11 (9,7)
chinidyna po	2	98	8 (8,2)	0	1 (1,0)	0	9 (9,2)
antazolin iv	1	36	0	0	1 (2,8)	2 (5,6)	3 (8,4)
flekainid iv	4	230	1 (0,4)	2 (0,9)	7 (3,0)	2 (0,9)	12 (5,2)
sotalol iv	1	40	0	0	2 (5,0)	0	2 (5,0)
propafenon po	3	224	0	0	7 (3,1)	0	7 (3,1)
amiodaron iv	5	291	2 (0,7)	0	5 (1,7)	1 (0,3)	8 (2,7)
prokainamid iv	1	40	0	0	1 (2,5)	0	1 (2,5)
propafenon iv	2	99	0	0	2 (2,0)	0	2 (2,0)
placebo / kontrola	9	285	1 (0,3)	0	4 (1,4)	0	5 (1,7)
wernakalant iv	3	201	1 (0,5)	0	2 (1,0)	0	3 (1,5)
pirmenol iv	1	20	0	0	0	0	0
amiodaron po	1	40	0	0	0	0	0
magnez iv	2	44	0	0	0	0	0
flekainid po	2	80	0	0	0	0	0

VD – dysarytmia komorowa, AFL 1:1 - trzepotanie przedsionków z przewodzeniem przedsionkowym 1:1, N – niedociśnienie, B – bradykardia, po – doustnie, iv – dożylnie, U – niemożliwe do otrzymania.

Ocena analityka Agencji wg AMSTAR II: umiarkowana jakość².

propafenon iv/po	4	163 / 323	50,5 [45,0; 55,9]	0	-
amiodaron iv	4	79 / 231	34,2 [28,4; 40,5]	1	NR
chinidyna po	2	24 / 98	24,5 [17,0; 33,9]	0	-
placebo / kontrola	8	40 / 235	17,0 [12,7; 22,4]	2	1,2-2,5
magnez iv	2	6 / 41	14,6 [6,5; 28,8]	1	1,5
sotalol po	1	4 / 33	12,1 [4,2; 27,9]	0	-
amiodaron po	1	0 / 40	0,0 [0,0; 10,4]	0	-

*w ciągu maksymalnie 4 h obserwacji, iv - dożylnie, po – doustnie, NR – nie raportowano, - brak danych, CI – przedział ufności (confidence interval).

² umiarkowana jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jednym ograniczeniem, ale nie są to wady krytyczne. Przegląd umiarkowanej jakości umożliwia wnioskowanie i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

		<p><u>Ograniczenia przeglądu:</u> nieuwzględnianie publikacji w innych językach niż angielski; niedostępność danych z 1 badania (Joseph 2000); tylko 4 badania obejmowały małe próby pacjentów z trzepotaniem przedsionków i na ich podstawie trudno było wyciągnąć wnioski dotyczące awaryjnej kardiowersji u tych chorych; połączono wyniki dla flekainidu iv i po³ oraz propafenonu iv i po⁴ (nie można było wyciągnąć wniosków odnośnie skuteczniejszej kardiowersji ze względu na drogę podania); w 6 badaniach raportowano wystąpienie kardiowersji wcześniej niż w ciągu 4 h, co może zmniejszać oszacowany efekt leczenia flekainidu, propafenonu i amiodaronu iv; w badaniach obserwowano różnice w definicji zdarzeń niepożądanych i miały one krótkie okresy obserwacji (24 h lub krótsze) bez okresu follow-up; tylko 2 badania uczestniczyły w bezpośrednim porównaniu, dlatego pomiar heterogeniczności między badaniami może nie wykrywać potencjalnych różnic i nie być wartościowy; metaanalizę sieciową wykonano na małej liczbie badań, a skumulowany rozmiar prób znacznie się różnił; różnice w ilości badań dla poszczególnych terapii może wpływać na siłę i wiarygodność całkowitej analizy; wśród badań, włączonych do metaanalizy sieciowej ryzyko błędów było w większości niejasne w selekcji pacjentów i wysokie pod względem wcześniejszego ustalenia i adekwatności wielkości próby; łącznie jakość badań była niska; wyniki metaanalizy, w tym oszacowanie efektu leczenia różniły się pod względem precyzji, dlatego efekt kardiowersji może być bardziej lub mniej pewny dla poszczególnych leków; różnice w modyfikatorach (takich jak: trwanie migotania przedsionków, wielkość lewych przedsionków, schemat dawkowania leków i czas oceny rytmu) i podjęcie o połączeniu dróg podania flekainidu i propafenonu prawdopodobnie wpływają na niezgodność sieci i mogą wpływać na uogólnienie wyników; badania były zbyt mało liczne, aby istotnie kontrolować wpływ modyfikatorów; ze względu na brak danych nie wykonano analizy wrażliwości; zbadano efekt niezgodności i wykazano, że nie różni się on od konkluzji; zidentyfikowane ograniczenia mogą powodować niewłaściwą interpretację analizy probabilistycznej.</p>
<p>Valembois 2019 Źródło finansowania: National Institute for Health Research, via Cochrane Infrastructure funding to the Heart Group</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą miał na celu określenie długoterminowej efektywności leków antyarytmicznych na zgon, udar, działania niepożądane związane z leczeniem i nawrót migotania przedsionków u osób z odzyskanym rytmem zatokowym po migotaniu przedsionków.</p> <p>P: dorosłe osoby (>16 lat) z jakimkolwiek migotaniem przedsionków, u których rytm zatokowy przywrócono spontanicznie lub po jakiegokolwiek interwencji;</p> <p>I: leki antyarytmiczne;</p> <p>C: kontrola (brak leczenia, placebo, lek kontrolujący rytm serca) lub inny lek antyarytmiczny;</p> <p>O: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, działania niepożądane (przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, proarytmia), udar z jakiegokolwiek</p>	<p>Włączono 59 RCT, w tym 4 dla flekainidu.</p> <p>Wyniki ogólne</p> <p>Wysokiej jakości dowody z 5 RCT wskazują, że sotalol związany jest z wyższym ryzykiem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu do placebo lub braku leczenia (RR=2,23 [95% CI: 1,03; 4,81], N=1882). NNH dla sotalolu wyniosło 102 (tyle osób trzeba leczyć przez rok, żeby wystąpił dodatkowy zgon). Niskiej jakości dane z 6 RCT sugerują, że ryzyko śmiertelności może być wyższe u osób przyjmujących chinidynę (RR=2,01 [95% CI: 0,84; 4,77], uczestników 1646). Umiarkowanej jakości dowody pokazały wzrost ryzyka względnego w śmiertelności, z szerokimi CI, dla metoprololu (RR=2,02 [95% CI: 0,37; 11,05], 2 RCT, N=562) i amiodaronu (RR=1,66 [95% CI: 0,55; 4,99], 2 RCT, N=444) w porównaniu do placebo.</p> <p>Wykazano brak dużej różnicy w śmiertelności dla dofetylidu (RR=0,98 [95% CI: 0,76; 1,27], umiarkowane dowody) lub dronedaronu (RR=0,86 [95%CI: 0,68; 1,09], wysokiej jakości dowody) w porównaniu do placebo/braku leczenia. Istnieje niewiele danych o śmiertelności dla dyzopyramidu, flekainidu i propafenonu, co uniemożliwia wykonanie oszacowań dla tych leków.</p>

³ W przeglądzie podano, że w publikacji Alp 2000 bezpośrednio porównującej flekainid dożylny z doustnym, raportowano podobne wskaźniki kardiowersji w ciągu 2 h.

⁴ W przeglądzie podano, że w publikacji Madonia 2000 bezpośrednio porównującej propafenon dożylny z doustnym, raportowano większą skuteczność postaci dożylnej odnośnie kardiowersji w ciągu 3 h.

	<p>powodu, nawrót migotania przedsionków, zastosowanie antykoagulantów, niewydolność serca⁵; S: RCT; I: nie określono.</p> <p>Przeszukano: CENTRAL, Medline i Embase do stycznia 2019 r. Przejrzano także rejestry badań (ClinicalTrials.gov i WHO ICTRP) do lutego 2019 r. oraz referencje odnalezionych badań i ostatnio opublikowanych wytycznych, przeglądów i metaanaliz.</p> <p><u>Ocena analityka Agencji wg AMSTAR II:</u> wysoka jakość⁶.</p>	<p>W bezpośrednich porównaniach między lekami antyarytmicznymi nie wykazano różnic w śmiertelności.</p> <p>Wszystkie analizowane leki powodowały wzrost przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w porównaniu do placebo/braku leczenia, tj.: chinidyna (RR=1,56 [95% CI: 0,87; 2,78]), dyzopyramid (RR=3,68 [95% CI: 0,95; 14,24]), propafenon (RR=1,62 [95% CI: 1,07; 2,46]), flekainid (RR=15,41 [95% CI: 0,91; 260,19]), metoprolol (RR=3,47 [95% CI: 1,48; 8,15]), amiodaron (RR=6,70 [95% CI: 1,91; 23,45]), dofetylid (RR=1,77 [95% CI: 0,75; 4,18]), dronedaron (RR=1,58 [95% CI: 1,34; 1,85]), sotalol (RR=1,95 [95% CI: 1,23; 3,11]). Jakość dowodów dla tego punktu końcowego była niska dla dyzopyramidu, amiodaronu, dofetylidu i flekainidu oraz umiarkowana do wysokiej dla pozostałych leków.</p> <p>W bezpośrednim porównaniu między lekami antyarytmicznymi: chinidyna powodowała więcej przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niż flekainid lub inne leki klasy I. Amiodaron wydawał się powodować mniej przerwania leczenia niż połączone leki klasy I, ale nie wykazano różnic w porównaniu do dronedaronu lub sotalolu. Sotalol powodował więcej przerwania leczenia niż dofetylid lub β-bloker.</p> <p>Praktycznie wszystkie badane leki antyarytmiczne w porównaniu do placebo/braku leczenia wykazały wzrost efektu proarytmicznego (łącznie dla tachyarytmii i bradyarytmii związanych z leczeniem), tj.: chinidyna (RR=2,05 [95% CI: 0,95; 4,41]), dyzopyramid (brak danych), flekainid (RR=4,80 [95% CI: 1,30; 17,77]), metoprolol (RR=18,14 [95% CI: 2,42; 135,66]), amiodaron (RR=2,22 [95% CI: 0,71; 6,96]), dofetylid (RR=5,50 [95% CI: 1,33; 22,76]), dronedaron (RR=1,95 [95% CI: 0,77; 4,98]), sotalol (RR=3,55 [95% CI: 2,16; 5,83]), z wyjątkiem propafenonu (RR=1,32 [95% CI: 0,39; 4,47]), dla którego jakość dowodów była bardzo niska, a oszacowany efekt niepewny. Jakość dowodów dla pozostałych leków była od umiarkowanej do wysokiej.</p> <p>W bezpośrednich porównaniach leków antyarytmicznych amiodaron wydawał się powodować mniej proarytmii niż łącznie leki klasy I, ale nie wykazano jasnych różnic w porównaniu do dronedaronu lub sotalolu. Nie wskazano innych różnic między lekami.</p> <p>W 11 badaniach raportowano udar po chinidynie, dyzopyramidzie, flekainidzie, amidaronie, dronedaronie i sotalolu. Wysokiej jakości dowody z 2 RCT sugerują, że dronedaron może być związany z redukcją ryzyka udaru (RR=0,66 [95% CI: 0,47; 0,95], N=5872). Wynik ten jest związany z 1 badaniem dominującym w metaanalizie i nie został jeszcze odtworzony w innych badaniach. Nie było wyraźnego wpływu innych leków antyarytmicznych na wskaźnik udarów.</p> <p>Umiarkowane do wysokich jakości dowody, z wyjątkiem dyzopyramidu, dla którego były one niskie, wykazały, że analizowane leki redukują nawrót migotania przedsionków: chinidyna (RR=0,83 [95% CI: 0,78; 0,88]), dyzopyramid (RR=0,77 [95% CI: 0,59; 1,01]), propafenon (RR=0,67 [95% CI: 0,61; 0,74]), flekainid (RR=0,65 [95% CI: 0,55; 0,77]), metoprolol (RR=0,83 [95% CI: 0,68; 1,02]), amiodaron (RR=0,52 [95% CI: 0,46; 0,58]), dofetylid (RR=0,72 [95% CI: 0,61; 0,85]), dronedaron (RR=0,85 [95% CI: 0,80; 0,91]), sotalol (RR=0,83, 95% CI: 0,80; 0,87)]. Pomimo tej redukcji, migotanie przedsionków pozostaje nawrotowe u 43-67% osób leczonych lekami antyarytmicznymi.</p>
--	--	--

⁵ Wyniki analizowano dla okresu 12 miesięcy, jeżeli w badaniach nie oceniano wyników w tym punkcie czasu, stosowano ten, który był najbliższy (np. w 6. 9 lub 15 miesiącu zamiast w 12 miesiącu).

⁶ wysoka jakość – przegląd nie posiada ograniczeń krytycznych. Przegląd wysokiej jakości dostarcza dokładnych i wyczerpujących danych umożliwiających kompleksowe podsumowanie i wnioskowanie na podstawie wyników z dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

		<p>W bezpośrednich porównaniach między lekami antyarytmicznymi, amiodaron wykazał większą redukcję nawrotu migotania przedsionków niż połączone leki klasy I, dronedaron i sotalol. Nie wykazano innych różnic w porównaniach head-to-head między lekami antyarytmicznymi.</p> <p>Wyniki dla flekainidu</p> <p>W żadnym z 4 RCT po flekainidzie (N=511) nie raportowano śmierci z jakiegokolwiek powodu.</p> <p>Tylko w 1 małym RCT po flekainidzie raportowano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=15,41 [95% CI: 0,91; 260,19], N=73, poziom dowodów – niskie). 7 osób otrzymujących flekainid w porównaniu do żadnej w ramieniu kontroli przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. RR odzwierciedla wysokie ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych po podaniu flekainidu, ale CI był wystarczająco szeroki, żeby zawrzeć brak różnic pomiędzy grupami, a nawet małą szansę na mniejsze ryzyko, ale mała liczba pacjentów w analizie ogranicza użyteczność tych wyników.</p> <p>Ryzyko proarytmii było ponad 4 krotnie wyższe wśród osób przyjmujących flekainid niż placebo lub brak leczenia (RR=4,80 [95% CI: 1,30; 17,77], badania 4, N=511, I²=0%, poziom dowodów: umiarkowany). To odpowiada ryzyku 6 na 1000 osób w grupie placebo lub braku leczenia w porównaniu do ryzyka 30 [95% CI: 8; 112] na 1000 osób w grupie flekainidu. NNT dla flekainidu wyniósł 44 [95% CI: 10; 556] uczestników leczonych przez 1 rok, żeby wystąpiło 1 dodatkowe zdarzenie proarytmii.</p> <p>Analiza wrażliwości sugerowała wzrost ryzyka proarytmii po flekainidzie, ale szerokie CI uwzględniały możliwy brak efektu między grupami.</p> <p>Niskiej jakości dowody wskazały na brak efektu po flekainidzie na wystąpienie udaru w porównaniu do placebo lub braku leczenia (RR=2,04 [95% CI: 0,11; 39,00], 1 badanie, N=362, I²=0%).</p> <p>Wysoka jakość dowodów wykazała, że flekainid redukuje nawrót migotania przedsionków o około 1/3 osób (RR=0,65 [95% CI: 0,55; 0,77], 4 badania, N=511, I²=29%). Odpowiada to wskaźnikowi nawrotów 69,8% u osób nieleczonych lub otrzymujących placebo i 45% [38,4%; 53,8%] u osób otrzymujących flekainid. NNT dla flekainidu wyniósł 4 [95 CI: 3; 6] uczestników leczonych przez 1, aby uniknąć 1 nawrotu. Wyniki analizy wrażliwości nie różniły się znacząco.</p> <p>Ocena GRADE: wysoka jakość – wysoka pewność, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowanego efektu; umiarkowana jakość – umiarkowana pewność, że prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, jak i może się różnić od niego; niska jakość – ograniczona pewność, że prawdziwy efekt może być istotnie różny od oszacowanego; bardzo niska jakość – niewielka pewność, że prawdziwy efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od oszacowanego.</p> <p><u>Ograniczenia przeglądu:</u> brak danych dla niektórych klinicznych punktów końcowych (co wpływało na brak precyzji oszacowań, np. szerokie CI); w wielu badaniach uczestnicy byli obserwowani do wystąpienia nawrotu migotania przedsionków, w związku z czym między tym czasem a rocznym okresem obserwacji mogły nie być uwzględniane wszystkie zdarzenia; populacja w badaniach miała niskie ryzyko wystąpienia zdarzeń (średnio 64 lata i normalną frakcję wyrzutową lewej komory) w związku z czym nie wiadomo czy wyniki te można ekstrapolować na inne populacje pacjentów (np. starszych i tych ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory); w ok 70% badań nie podano informacji o procedurze randomizacji i ukryciu kodu alokacji pacjentów (może to wynikać z faktu, że wiele badań prowadzono w latach 80 i 90-tych, gdy ówczesne standardy raportowania badań były mniej wymagające); ok 60% badań nie miało podwójnego zaślepienia.</p>
--	--	---

<p>Wang 2019</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Przegląd systematyczny w celu odnalezienia badań do wykonania metaanalizy.</p> <p>P: pacjenci z katecholaminergicznym polimorficznym częstoskurczem komorowym;</p> <p>I: flekainid w monoterapii lub skojarzeniu we wszystkich dawkach;</p> <p>C: monoterapia β-blokerami lub standardowa terapia stosowania w badaniach bezpośrednio porównujących;</p> <p>O: wyniki dotyczące skuteczności (wystąpienie: arytmii, objawów, wyniki testów wysiłkowych, wyniki arytmii wywołanej wysiłkiem fizycznym) i bezpieczeństwa (działania niepożądane lub zgon) związane z leczeniem;</p> <p>S: RCT lub retrospektywne badania kohortowe;</p> <p>I: badania z długim okresem obserwacji, publikacje angięzyczne.</p> <p>Przeszukano: Cochrane Library, PubMed, Embase, Web of Science do 1.02.2019 r. Przeglądano referencje właściwych badań.</p> <p><u>Ocena analityka Agencji wg AMSTAR II:</u> niska jakość⁷.</p>	<p>Włączono 8 badań, w tym 1 RCT.</p> <p>Według analizy podgrup zarówno flekainid w monoterapii (RR=0,46 [95% CI: 0,38; 0,56], $I^2=0\%$, $p<0,0001$), jak i w skojarzeniu⁸ (RR=0,29 [95% CI: 0,13; 0,69], $I^2=5\%$, $p=0,005$) w porównaniu do standardowej terapii⁹ był związany z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia arytmii. Dodatkowo monoterapia flekainidem w porównaniu do standardowej terapii redukowała ryzyko zdarzeń arytmii u osób bez mutacji genetycznych (RR=0,45 [95% CI: 0,36; 0,57], $p<0,00001$). Natomiast nie obserwowano różnic znamienych statystycznie w skuteczności między monoterapią flekainidem a terapią skojarzoną ($p=0,70$).</p> <p>Między terapią skojarzoną a monoterapią β-blokerem wykazano istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń objawowych (RR=0,36 [95% CI: 0,20; 0,62], $I^2=0\%$, $p=0,0003$). Dodatkowo terapia skojarzona w porównaniu z monoterapią β-blokerem wykazała redukcję ryzyka zdarzeń objawowych u pacjentów z mutacjami genetycznymi (RR=0,13 [95% CI: 0,02; 0,92], $I^2=0,04$).</p> <p>Między terapią skojarzoną w porównaniu do monoterapii β-blokerem wykazano mniejszą średnią maksymalnego tętna w teście sprawnościowym (MD=-16,81 [95% CI: -28,21; -5,41], $I^2=0\%$, $p=0,004$). Jednak nie wykazano znamienych statystycznie różnic w tętnie spoczynkowym (MD=-1,68 [95% CI: -8,13; 4,78], $I^2=0\%$, $p=0,61$) oraz w rytmie zatokowym na początku arytmii komorowych (MD=0,16 [95% CI: -14,96; 15,27], $I^2=0\%$, $p=0,98$) u osób stosujących terapię skojarzoną w porównaniu do monoterapii β-blokerem. Nie wykazano różnic znamienych statystycznie między monoterapią flekainidem w porównaniu do standardowej monoterapii β-blokerem w: tętnie spoczynkowym (MD=3,38 [95% CI: -1,18; 7,93], $I^2=48\%$, $p=0,15$), maksymalnym tętnie w teście sprawnościowym (MD=-5,53 [95% CI: -12,36; 1,30], $I^2=25\%$, $p=0,11$) oraz rytmie zatokowym na początku arytmii komorowych (MD=3,75 [95% CI: -4,93; 12,44], $I^2=0\%$, $p=0,40$).</p> <p>Wykazano przewagę terapii skojarzonej (MD=-1,87 [95% CI: -2,71; -1,04], $I^2=32\%$, $p<0,0001$) oraz monoterapii flekainidem (MD=-0,39 [95% CI: -0,74; -0,05], $I^2=0\%$, $p=0,03$) nad monoterapią β-blokerem w średniej różnicy dla arytmii spowodowanej ćwiczeniami fizycznymi¹⁰. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między terapią skojarzoną a monoterapią flekainidem ($p=0,67$).</p> <p>Między flekainidem a β-blokerem nie wykazano różnic znamienych statystycznie w ryzyku działań niepożądanych (RR=0,76 [95% CI: 0,42; 1,40], $I^2=25\%$, $p=0,38$). Nie raportowano zgonów po leczeniu flekainidem.</p> <p><u>Ograniczenia przeglądu:</u> większość włączonych badań była retrospektywna, tylko 1 RCT; badania obejmowały małe próby pacjentów; wyniki z testów wysiłkowych, szczególnie arytmii wywołanej ćwiczeniami fizycznymi miały wysoką zmienność (w publikacji Hayashi wskazano, że redukcja w arytmiiach podczas wysiłku nie jest równa redukcji w zdarzeniach klinicznych i że zdolność do</p>
---	--	---

⁷ niska jakość – przegląd posiada jedną wadę krytyczną. Przegląd niskiej jakości może nie zapewnić kompleksowego podsumowania, a co za tym dokładnego wnioskowania na podstawie wyników z dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

⁸ Flekainid podawano w skojarzeniu z β -blokerem.

⁹ Terapię standardowo definiowano jako β -bloker w monoterapii lub w skojarzeniu z werapamilem.

¹⁰ Warto zauważyć, że przy zastosowaniu modelu efektów losowych w niniejszych porównaniach osiągnięto wysoką heterogeniczność (odpowiednio: $I^2=75\%$ i 91%), którą po przeprowadzeniu analizy wrażliwości zdecydowano się rozwiązać poprzez usunięcie 1 badania z każdego porównania i zastosowanie modelu efektów stałych.

		przewidywania arytmii komorowych na podstawie testów wydolnościowych nie była jasna); ważną rolę u osób objawowych lub z uporczywą arytmia odgrywa denerwacja współczulna lewego serca lub wszczepialny kardiowerter-defibrylator, pomimo stosowania terapii skojarzonej; terapia skojarzona nie była właściwie testowana pod względem możliwych działań niepożądanych lub skuteczności, dlatego należy zachować ostrożność przy wyciąganiu wniosków na podstawie tych danych.
Georgiopoulos 2019 Źródło finansowania: nie podano.	Przegląd miał na celu podsumowanie dostępnych dowodów naukowych (i przedstawienie opinii eksperta) dotyczących optymalnego leczenia migotania przedsionków u kobiet w ciąży. P: pacjentki w ciąży z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków; I: diagnostyka i leczenie; C: nie określono; O: nie określono; S: nie określono; I: publikacje w języku angielskim lub z dostępnym abstraktem po angielsku. Przeszukano Medline i Cochrane Library do lutego 2019 r. Przeglądano referencje odnalezionych badań, raporty badań klinicznych lub przeglądy, a także abstrakty z dużych kongresów kardiologicznych oraz rejestr badań klinicznych (Clinical-Trials.gov). <u>Ocena analityka Agencji wg AMSTAR II:</u> krytycznie niska jakość ¹¹ .	Ze względu na opisowe przedstawienie wyników z badań oraz dużą ilość testu, poniżej przedstawiono wyniki odnoszące się tylko do flekainidu. <u>Farmakologiczna kardiowersja w pojedynczej fazie ostrego migotania przedsionków</u> Farmakologiczna kardiowersja lekami antyarytmicznymi klasy IC, takimi jak flekainid, jest stosowana u kobiet w ciąży (Lewis 2015). W ostatnio opublikowanym badaniu retrospektywnym wykazano, że flekainid w monoterapii był skuteczny w konwersji płodowego częstoskurczu nadkomorowego do rytmu komorowego ze wskaźnikiem sukcesu wynoszącym 78,6% (Strizek 2016). To sugeruje, że leki kontrolujące rytm, takie jak β -blokery powinny być podawane razem z lekami antyarytmicznymi klasy IC w trzepotaniu przedsionków, ponieważ mogą one spowolnić szybkość trzepotania i spowodować przewodzenie przedsionkowe 1:1 (Blomstrom-Lundqvist 2003). Brakuje dowodów naukowych przeprowadzonych na ludziach dotyczących bezpieczeństwa stosowania flekainidu u płodów (Regitz-Zagrosek 2018). Obserwowano wystąpienie bradykardii płodowej i zmniejszoną zmienność tętna (Halpern 2019). Ostatnio opublikowana metaanaliza wykazała podobną częstość utraty płodów po flekainidzie w porównaniu do digoksyny (Alsaied 2017), która jest uznana za bezpieczny lek antyarytmiczny (Regitz-Zagrosek 2018). <u>Kontrola rytmu przez całą ciążę</u> U kobiet bez strukturalnej choroby serca flekainid i sotalol są uznane za skuteczne w podtrzymaniu rytmu zatokowego (Kirchhof 2016, Regitz-Zagrosek 2018). <u>Ograniczenia przeglądu:</u> nie przedstawiono.
Hill 2017 Źródło finansowania: National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health poprzez grant numer 8UL1TR000055	Przegląd systematyczny z metaanalizą miał na celu określenie efektywności digoksyny, flekainidu lub sotalolu w konwersji częstoskurczu płodowego. P: osoby z tachykardią płodu; I: digoksyna po lub iv, flekainid po, sotalol w monoterapii w I linii leczenia; C: nie podano; O: nie podano; S: nie podano; I: publikacje anglojęzyczne, obejmujące więcej niż 5 pacjentów.	Włączono 21 badań, w tym 10 dla flekainidu. U pacjentów z jakimkolwiek typem płodowego częstoskurczu (nawrotowy częstoskurcz przedsionkowo-komorowy lub trzepotanie przedsionków) flekainid był skuteczniejszy niż digoksyna w konwersji do rytmu zatokowego (OR=1,4 [95% CI: 1,1; 2,0], $I^2=60,4\%$, $p=0,03$). Flekainid był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż digoksyna zarówno z obrzękiem (ang. <i>hydrops</i>) (OR=5,0 [95% CI: 2,5; 10], $I^2=0\%$, $p<0,001$), jak i bez niego (OR=1,7 [95% CI: 1,1; 3,3], $I^2=22\%$, $p=0,03$). U wszystkich pacjentów sotalol w porównaniu z digoksyną był znamienne statystycznie skuteczniejszy w osiągnięciu konwersji do rytmu zatokowego (OR=1,4 [95% CI: 1,1; 2,0], $I^2=30,3\%$, $p=0,02$). Stratyfikacja ze względu na obecność obrzęku wykazała zbieżność z wynikami dla wszystkich pacjentów, tj. sotalol był skuteczniejszy niż digoksyna (OR=2,5 [95% CI: 1,7; 5,0] $I^2=0\%$, $p<0,001$), w sytuacji braku obrzęku nie wykazano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi lekami (OR=2,6 [95% CI: 0,4; 20,2], $I^2=96\%$, $p=0,3$). U wszystkich pacjentów sotalol był znamienne statystycznie podobny do flekainidu ($I^2=0\%$, $p=0,3$). Nie

¹¹ krytycznie niska jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jedną wadą krytyczną; nie należy opierać wnioskowania na przeglądach krytycznie niskiej jakości; nie zapewniają one kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

	<p>Przeszukano: PubMed (Medline), Web of Science i Scopus w dniu 31.03.2017 r.</p> <p><u>Ocena analityka Agencji wg AMSTAR II:</u> krytycznie niska jakość¹².</p>	<p>obserwowano także różnic pomiędzy ww. lekami pod względem wystąpienia obrzęku (OR=1,3 [95% CI: 0,7; 2,4], I²=0%, p=0,3) lub jego braku (OR=1,1 [95% CI: 0,9; 1,4] I²=0%, p=0,03).</p> <p>Przy ograniczeniu wyników do nawrotowego częstoskurczu przedsionkowo-komorowego (z wyłączeniem trzepotania przedsionków), flekainid był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż digoksyna (OR=1,7 [95% CI: 1,1; 3,3], I²=62%, p=0,03) i sotalol (OR=1,3 [95% CI: 1,1; 1,7], I²=0%, p=0,01) w konwersji do rytmu zatokowego. Nie obserwowano różnic pomiędzy digoksyną a sotalolem (I²=72,6%, p=0,2). Dane były niewystarczające do wykonania oddzielnych analiz dla nawrotowego częstoskurczu przedsionkowo-komorowego z/bez obrzęku czy AF.</p> <p>Ciężkie działania niepożądane u matek wymagające dostosowania dawki lub przerwania leczenia były rzadkie. W badaniach, w których je raportowano dopasowanie dawki lub przerwanie leczenia miało miejsce u 3,9% (6/152) matek leczonych digoksyną, u 3,8% (2/52) otrzymujących flekainid oraz u 2,3% (3/128) leczonych sotalolem. Obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie (p>0,5 dla wszystkich). Po digoksynie powodem ww. zmian w leczeniu były: zmiany widzenia (n=1), zmiany w EEG (n=3) i zaburzenia czynności nerek z powodu zatrucia digoksyną (n=2). Po flekainidzie ww. zmiany leczenia wynikały ze zmian w EEG (n=1) i migotania przedsionków (n=1). Po sotalolu niniejszymi zmianami były: bradykardia (n=1) i nieokreślona przyczyna (n=2).</p> <p>Mniej ciężkie działania niepożądane raportowano częściej, np. nudności i zawroty głowy, obserwowano u 38% pacjentów po digoksynie, u 20% po flekainidzie i 10% po sotalolu. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia widzenia po flekainidzie (14%) i zmęczenie po sotalolu (14%).</p> <p><u>Ograniczenia przeglądu:</u> brak dostępnych danych do włączenia; prawie wszystkie badania były jednoośrodkowe, a tylko niektóre wieloośrodkowe; wszystkie badania były nierandomizowane i retrospektywne; obserwowano różnice w dawkowaniu między badaniami; dla niektórych miar wykazano istotną heterogeniczność za pomocą wartości I²; uwzględnione badania oceniono w zakresie 6-12 punktów¹³.</p>
<p>Alsaied 2017 Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą miały na celu porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancję matczyno- płodową na I linię monoterapii w płodowym częstoskurczu nadkomorowym i trzepotaniu przedsionków.</p> <p>P: pacjentki z płodową tachyarytmią nadkomorową i trzepotaniem przedsionków;</p> <p>I: digoksyna, amidaron, flekainid, sotalol w I linii leczenia;</p> <p>C: jw.;</p>	<p>Włączono 10 badań, w tym 9 dla flekainidu.</p> <p>Wyniki metaanalizy wskazały, że u pacjentów z nadkomorową tachykardią digoksyna w porównaniu z flekainidem osiągnęła istotnie statystycznie mniejszą częstość zakończenia nadkomorowej tachykardii (OR=0,773 [95% CI: 0,605; 0,987], I²=35%). Dla tego punktu końcowego nie wykazano różnic znamienych statystycznie między digoksyną w porównaniu do sotalolu (OR=1,009 [95% CI: 0,515; 1,976], I²=68%) oraz między flekainidem w porównaniu do sotalolu (OR=1,451 [95% CI: 0,996; 2,114], I²=0%).</p> <p>Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnic istotnych statystycznie między digoksyną w porównaniu do sotalolu (OR=0,658 [95% CI: 0,240; 1,803], I²=48%) pod względem zakończenia trzepotania przedsionków. Dla tego punktu końcowego nie było wystarczających danych do wykonania porównania między digoksyną a flekainidem.</p>

¹² krytycznie niska jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jedną wadą krytyczną; nie należy opierać wnioskowania na przeglądach krytycznie niskiej jakości; nie zapewniają one kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

¹³ ryzyko błędu w 6 domenach (udział w badaniu, wykluczenie z badania, pomiar czynników prognostycznych, pomiar wyników, zaburzenia badania, analiza statystyczna i raportowanie) zamieniono na skalę numeryczną (3- wysokie ryzyko błędu, 2- umiarkowane, 1 - niskie) dla każdej domeny z minimalną ilością punktów 6 (najniższe ryzyko błędu) do maksymalnej -18 (najwyższe ryzyko błędu).

	<p>O: zakończenie tachyarytmii płodowej, śmierć płodu i powikłania u matki związane z zastosowaniem leków; S: badania porównawcze (RCT i obserwacyjne); I: jakiegokolwiek język.</p> <p>Przeszukano bazy: Ovid Medline In-Process and Other Non-Indexed Citations, Ovid Medline, PubMed, Ovid Embase, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews i Scopus do 10.01.2017 r.</p> <p><u>Ocena analityka Agencji wg AMSTAR II:</u> umiarkowana jakość¹⁴.</p>	<p>Digoksyna w porównaniu do flekainidu wykazała istotną statystycznie mniejszą częstość zakończenia tachykardii u płodów bez obrzęku (OR=0,657 [95% CI: 0,447; 0,965], I²=53%). Dla tego punktu końcowego nie obserwowano różnic znamienych statystycznie przy porównaniu digoksyny z sotalolem (OR=0,702 [95% CI: 0,323; 1,523], I²=51%). Digoksyna w porównaniu z flekainidem wykazała mniejszą częstość zakończenia tachykardii u płodów z obrzękiem (OR=0,412 [95% CI: 0,268; 0,632], I²=0%).</p> <p>Nie wykazano różnic znamienych statystycznie między digoksyną a flekainidem w częstości matczynych działań niepożądanych (OR=1,134 [95% CI: 0,129; 9,935], I²=80,79% - wysoka heterogeniczność). Częstość matczynych działań niepożądanych była znamienne statystycznie wyższa w grupie digoksyny w porównaniu z sotalolem (OR=3,148 [95% CI: 1,468; 6,751], I²=0%). Działaniami niepożądanymi raportowanymi po podaniu flekainidu były: nudności, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, podwyższona czujność, wzór Brugada w ECG, ból głowy. Po podaniu digoksyny obserwowano: nudności, zawroty głowy, zaburzenia widzenia i blok przedsionkowo-komorowy I stopnia. Natomiast po podaniu sotalolu raportowano: nudności, zawroty głowy i bradykardię. W większości matczyne działania niepożądane były nieznaczne i nie wymagały zmiany leków. Istotne matczyne działania niepożądane wymagały zmniejszenia dawkowania lub przerwania leczenia i były w większości ograniczone do digoksyny. Nie wykazano różnic znamienych statystycznie między flekainidem w porównaniu do digoksyny w częstości wystąpienia śmierci płodu (OR=0,767 [95% CI: 0,140; 4,197], I²=44% - istotna heterogeniczność)¹⁵. Ze względu na niewystarczające dane nie można było ocenić wpływu leków na wagę urodzeniową lub wiek ciążowy w chwili urodzenia.</p> <p><u>Ograniczenia przeglądu:</u> włączone badania były retrospektywne (ryzyko błędów oceniono jako niskie), a wybór leczenia zależał od dostawcy (prawdopodobny błąd selekcji); niewystarczające dane dla ważnych punktów końcowych (np. kontrola wskaźnika, wskaźnik wcześniactwa, czas do zakończenia arytmii, ograniczenie wzrostu płodu, śmiertelność noworodków), chociaż w żadnym z odnalezionych badań nie obserwowano istotnych różnic między lekami dla tych punktów końcowych; słaba porównywalność grup (ze względu na obecność lub brak obrzęku i niewłaściwą selekcję pacjentów poprzez połączenie migotania i trzepotania przedsionków) rodziły ryzyko błędów; niektóre metaanalizy były nieprecyzyjne (mała liczba zdarzeń) i wykazywały statystyczną heterogeniczność; ograniczona liczba badań powodowała ograniczenia w generalizowaniu wyników na większą populację; nie oceniono błędów publikacji ze względu na małą ilość badań.</p>
<p>Markey 2017 Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Przeгляд systematyczny z metaanalizą miał na celu odpowiedzenie na pytanie: Czy stosowanie flekainidu jest skuteczne i bezpieczne w doraźnej kardiowersji u stabilnych pacjentów z ostrym lub ostatnio wykrytym migotaniem przedsionków bez przeciwwskazań (np. choroby strukturalnej serca)?</p>	<p>Włączono 11 badań.</p> <p>Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że flekainid był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż placebo/werapamil (RR=3,70 [95% CI: 2,59; 5,28], I²=7%, p<0,00001, NNT=1,8 [95% CI: 1,4; 2,6]) oraz inne leki antyarytmiczne¹⁷ (RR=1,50 [95% CI: 1,24; 1,80], I²=59%¹⁸, p<0,0001, NNT=4,3 [95% CI: 3,1; 7,1]) w osiągnięciu kardiowersji w ciągu 2 h.</p>

¹⁴ umiarkowana jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jednym ograniczeniem, ale nie są to wady krytyczne. Przegląd umiarkowanej jakości umożliwia wnioskowanie i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

¹⁵ Na wykresie drzewkowym podano inne wyniki (RR=0,860 [95% CI: 0,132; 5,607], I²=63%) niż w tekście przeglądu, nie wpływało to jednak na zmianę wnioskowania z przeglądu.

¹⁷ W 5 badaniach porównywano flekainid do propafenonu, w 2 do amiodaronu i w pojedynczych do prokainamidu, ibutyliidu i sotalolu.

¹⁸ znaczną heterogeniczność tłumaczono kumulacją kilku różnych leków, różnicami w dawkowaniu leków i różnicami w czasie do kardiowersji.

<p>P: pacjenci z początkiem migotania przedsionków w ciągu 48 h, którzy byli hemodynamicznie stabilni i bez dowodów na obecność ostrego zespołu wieńcowego, zastoinowej niewydolności serca lub strukturalnej choroby serca;</p> <p>I: flekainid iv (2mg/kg przez 10-30 minut);</p> <p>C: placebo, werapamil i inne aktywne leki antyarytmiczne;</p> <p>O: stabilna kardiowersja do rytmu zatokowego w ≤ 2 h od interwencji (w ramach skuteczności), dysrytmia, niedociśnienie i złożona częstość wszystkich występujących działań niepożądanych (w ramach bezpieczeństwa);</p> <p>S: RCT;</p> <p>I: nie podano.</p> <p>Przeszukano: Medline (1946-sierpień 2017 r.), Embase (1971 do sierpnia 2017 r.), zasoby Ovid (1946-sierpnia 2017 r.), rejestr Cochrane CENTRAL (nie podano daty). Przeglądano referencje badań.</p> <p><u>Ocena analityka Agencji wg AMSTAR II:</u> umiarkowana jakość¹⁶.</p>	<p>Nie wykazano różnic znamienych statystycznie między flekainidem w porównaniu do placebo pod względem występowania arytmii serca (RR=1,87 [95% CI: 0,50; 7,00], I²=0%, p=0,35; NNH=50). Wykazano istotnie statystycznie częstsze występowanie niedociśnienia w grupie flekainidu w porównaniu z placebo (RR=3,89 [95% CI: 1,53; 9,86], I²=0%, p=0,004; NNH=12,5). Zwrócono uwagę, że precyzja oszacowania efektu leczenia w ramach bezpieczeństwa jest relatywnie słaba, dając szerokie przedziały ufności, a w przypadku dysrytmii objęcie wartości zerowej.</p> <p>Nie wykazano różnic znamienych statystycznie między flekainidem w porównaniu do innych leków antyarytmicznych pod względem występowania arytmii serca (RR=0,92 [95% CI: 0,59; 1,44], I²=0%, p=0,71, NNH=100) oraz niedociśnienia (RR=1,40 [95% CI: 0,83; 2,36] I²=0%, p=0,21, NNH= 50).</p> <p>W grupie flekainidu w porównaniu z kontrolą znamienne statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane (wszystkie, łącznie) (RR=1,60 [95% CI: 1,14; 2,23], I²=22%, p=0,006, NNH=14,3 [95% CI: 8,3; 50]). Wśród wszystkich badań najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: przemijające zawroty głowy i parestezje. Raportowano także: nudności, ból głowy, niespecyficzną słabość, suchość w jamie istnej i niewyraźne widzenie.</p> <p><u>Ograniczenia przeglądu:</u> w badaniach były relatywnie małe próby pacjentów, istnieje potencjalna obawa o błąd selekcji (niewłaściwie opisane ukrycie kodu alokacji), chociaż porównywane ramiona interwencji i kontroli były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyk wejściowych (trzeba mieć na uwadze, że aktualne standardy raportowania w RCT są bardziej rygorystyczne niż wtedy gdy prowadzono większość badań) oraz obawa o poprawność zaślepienia (szczególnie w kontekście rozpatrywania wyników dla złożonego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa nie można wykluczyć błędu detekcji); żadne z badań nie miało okresu obserwacji dłuższego niż >24 h (co uniemożliwia ocenę trwałość kardiowersji i ryzyk długoterminowych); tylko 1 badanie obejmowało pacjentów z oddziału ratunkowego, a wszyscy pacjenci w badaniach byli ambulatoryjni i przebywali w monitorowanym środowisku (co ogranicza zastosowanie wyników na oddziały ratunkowe); nie ma RCT porównującego flekainid do elektrycznej kardiowersji, która ma wysoką skuteczność i jest szeroko stosowana w przedmiotowym wskazaniu; istnieją ograniczone dowody, że wczesna kontrola rytmu zapobiega komplikacjom w długoletnich migotaniach przedsionków.</p>
--	---

¹⁶ umiarkowana jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jednym ograniczeniem, ale nie są to wady krytyczne. Przegląd umiarkowanej jakości umożliwia wnioskowanie i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ulotki i charakterystyki produktu leczniczego Tambocor¹⁹ (ostatnia data aktualizacji ulotki: lipiec 2019 r., charakterystyki produktu: 29 maja 2019 r.)

Do najpoważniejszych ciężkich reakcji niepożądanych raportowanych wśród pacjentów z arytmiami komorowymi²⁰ 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%).

Do najpoważniejszych ciężkich reakcji niepożądanych raportowanych wśród pacjentów z arytmiami nadkomorowymi²¹ 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, wielośrodowym badaniu randomizowanym przeprowadzonym wśród pacjentów z arytmiami komorowymi i przebyłym zawałem mięśnia sercowego 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).

3.5. Podsumowanie

W aktualnym opracowaniu Agencji odnaleziono 7 przeglądów systematycznych oceniających flekainid u osób z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków, tachykardią płodu lub częstoskurczem komorowym (katecholaminergicznym polimorficznym).

Flekainid wykazał istotną statystycznie przewagę nad innymi lekami antyarytmicznymi lub placebo w uzyskaniu kardiowersji (w ciągu 2 lub 4 h). Flekainid w porównaniu do innych leków antyarytmicznych nie wykazał różnic znamienych statystycznie w zdarzeniach niepożądanych, takich jak: arytmia serca, czy niedociśnienie. Natomiast był związany z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: proarytmii, niedociśnienia oraz mniejszym ryzykiem wystąpienia: nawrotu migotania przedsionków w porównaniu z placebo. Między flekainidem a placebo nie wykazano różnic znamienych statystycznie w przerwaniu leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych czy pod względem wystąpienia arytmii.

Flekainid był związany z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia: arytmii w porównaniu do standardowej terapii, a także zdarzeń objawowych i lepszymi wynikami w arytmii spowodowanej wysiłkiem fizycznym w porównaniu do β -blokerów. Flekainid w skojarzeniu w porównaniu do β -blokerów powodował istotnie statystycznie lepsze wyniki w maksymalnym tętnie w teście sprawnościowym, takich różnic nie osiągnięto dla porównania z monoterapią flekainidem. Flekainid w porównaniu do β -blokerów nie wykazał różnic istotnych statystycznie w: tętnie spoczynkowym, rytmie zatokowym na początku arytmii komorowych oraz w wystąpieniu działań niepożądanych. Po leczeniu flekainidem nie raportowano zgonów.

Flekainid był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż digoksyna oraz porównywalny do sotalolu u pacjentów z jakimkolwiek typem płodowego częstoskurczu oraz skuteczniejszy od obu tych leków u osób z nawrotowym częstoskurczem przedsionkowo-komorowym w konwersji do rytmu zatokowego. Flekainid w porównaniu do digoksyny istotnie statystycznie zwiększał szansę zakończenia: nadkomorowego częstoskurczu płodu oraz częstoskurczu zarówno z, jak i bez obrzęku płodu. Flekainid nie wykazał różnic znamienych statystycznie w nadkomorowym częstoskurczu płodu w porównaniu do sotalolu oraz w wystąpieniu matczyńskich działań niepożądanych i śmierci płodu w porównaniu do digoksyny.

W poprzednim opracowaniu Agencji odnaleziono 3 przeglądy systematyczne oceniające leki, w tym flekainid w arytmii nadkomorowych (napadowych lub nawracających migotaniach przedsionków). Nie wykazano w nich

¹⁹ W trakcie prac odnaleziono ulotki i charakterystyki produktów: Apocard Retard (w jęz. francuskim, holenderskim, niemieckim), Flecaine LP (w jęz. francuskim), Flecainid Hexal, Tambocor Mite (w jęz. niemieckim) i Tambocor (w jęz. angielskim). W niniejszym rozdziale opisano wyłącznie ulotkę i podsumowanie charakterystyki produktu (SmPC), które były dostępne w języku angielskim, tj. produktu Tambocor.

²⁰ Na podstawie badania klinicznego, w którym populację stanowiło 1 224 pacjentów z arytmiami komorowymi zarówno zagrażającymi życiu, jak i niezagrażającymi.

²¹ Na podstawie badania klinicznego, w którym populację stanowiło 225 pacjentów z arytmiami nadkomorowymi.

różnic znamienych statystycznie między flekainidem w porównaniu do propafenonu w częstości występowania: zgonów, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, proarytmii czy nawracającego migotania przedsionków, jak i w porównaniu do sotalolu w częstości występowania: proarytmii i nawracającego migotania przedsionków. Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających flekainid w arytmias komorowych.

4. Opinie ekspertów klinicznych

W niniejszym opracowaniu wykorzystano 4 opinie eksperckie, pozyskane w toku prac nad opracowaniem nr OT.4311.6.2017. Wówczas otrzymano odpowiedzi od prof. Jarosława Kaźmierczaka – Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii, prof. Bożeny Sobkowicz – podlaskiej Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie kardiologii, prof. Hanny Szwed – mazowieckiej Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie kardiologii oraz prof. Jacka Lelakowskiego – (specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych, kardiologii i elektrokardiologii).

Według wszystkich ekspertów 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.

Według 3 z 4 ekspertów 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. Stanowi alternatywę dla nielicznych leków antyarytmicznych, szczególnie w przypadku ich nieskuteczności i/lub ablacji. 1 z 4 ekspertów wskazał, że lek ten nie jest stosowany w arytmii komorowych.

5. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych (w zakresie zaleceń klinicznych i nowych badań oceniających efektywność przedmiotowej technologii lekowej) zawartych w poprzednim opracowaniu Agencji (OT.4311.6.2017) dotyczącym zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe) i arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy) w ramach importu docelowego.

Na podstawie ówczesnego opracowania wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i rekomendację Prezesa w przedmiotowej sprawie.

Rekomendacje kliniczne

W niniejszym opracowaniu uwzględniono 9 wytycznych, stanowisk lub konsensusów, w tym 4 europejskie, 1 szkocką i 4 międzynarodowe.

Według odnalezionych publikacji flekainid jest zalecany do stosowania u osób z migotaniem przedsionków bez strukturalnej choroby serca. Może być stosowany u wybranych chorych z migotaniem przedsionków bez istotnej strukturalnej choroby serca lub niedokrwiennej choroby serca oraz u osób z preekscytowanym migotaniem przedsionków. Powinien być rozważony u ciężarnych z migotaniem przedsionków bez strukturalnej choroby serca lub w przypadku nieskuteczności innego leczenia.

Flekainid może być zastosowany u chorych z częstoskurczem nadkomorowym (ogniskowym) lub częstoskurczem przedsionkowo-komorowym (nawrotowym) po niepowodzeniu innych terapii bądź też bez strukturalnej lub niedokrwiennej choroby serca, gdy nie można zastosować ablacji. Powinien być rozważony w zapobieganiu częstoskurczu nadkomorowego u ciężarnych bez strukturalnej lub niedokrwiennej choroby serca z zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a bądź też 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 opcji, może być racjonalnym wyborem u indywidualnych pacjentów z kardiomiopatią arytmogenną (z wszczepialnym kardiowertorem-defibrylatorem i zachowaną funkcją 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 lub częstoskurczem przedsionkowym z dużych pętli; migotaniem przedsionków i z ostrą niewydolnością serca; arytmia komorową z ostrym zespołem wieńcowym lub z wrodzoną chorobą serca.

Wskazanie dowodów naukowych

W niniejszym opracowaniu uwzględniono 7 przeglądów systematycznych dotyczących ocenianej technologii lekowej, w tym 3 odnoszące się do jego efektywności w migotaniu przedsionków lub trzepotaniu przedsionków, 1 – migotaniu przedsionków u ciężarnych, 2 – tachykardii płodowej oraz 1 – katecholaminergicznym, polimorficznym częstoskurczu komorowym.

W metaanalizie sieciowej deSouza 2020 obejmującej osoby z niedawno wykrytym migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków wykazano, że 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. W oparciu o 4 RCT po flekainidzie skumulowany wskaźnik istotnych zdarzeń niepożądanych wyniósł 5% (12 zdarzeń na 230 osób), w tym najczęściej raportowano niedociśnienie (3%).

W metaanalizie Valembos 2019 obejmującej chorych z migotaniem przedsionków po flekainidzie w porównaniu do placebo/braku leczenia wykazano istotne statystycznie: wyższe ryzyko wystąpienia proarytmii (RR=4,80 [95% CI: 1,30; 17,77], 4 RCT) oraz mniejsze ryzyko wystąpienia nawrotu migotania przedsionków (RR=0,65 [95% CI: 0,55; 0,77], 4 RCT). W 1 RCT po flekainidzie w porównaniu do placebo/braku leczenia nie obserwowano znamienych statystycznie różnic w przerwaniu leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=15,41 [95% CI: 0,91; 260,19]) oraz w wystąpieniu udaru (RR=2,04 [95% CI: 0,11; 39,00]). 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 mniej przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast w innym RCT między ww. lekami nie wykazano takich różnic.

W metaanalizie Markey 2017 obejmującej pacjentów z ostrym/niedawno wykrytym migotaniem przedsionków bez przeciwwskazań (np. bez strukturalnej choroby serca lub ostrej niewydolności serca) 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 większe ryzyko wystąpienia niedociśnienia (RR=3,89 [95% CI: 1,53; 9,86]) oraz brak takich różnic w występowaniu arytmii serca (RR=1,87 [95% CI: 0,50; 7,00]). Między flekainidem w porównaniu do innych leków antyarytmicznych nie wykazano różnic znamienych statystycznie w występowaniu arytmii serca (RR=0,92 [95% CI: 0,59; 1,44]) oraz niedociśnieniu (RR=1,40 [95% CI: 0,83; 2,36]). W grupie flekainidu w porównaniu z kontrolą 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.

Ograniczenia ww. metaanaliz odnoszących się do migotania lub trzepotania przedsionków 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.

W przeglądzie systematycznym Georgiopoulos 2019 poinformowano, że 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.

W metaanalizie Hill 2017 u pacjentów z jakimkolwiek typem płodowego częstoskurczu (nawrotowy częstoskurcz przedsionkowo-komorowy lub trzepotanie przedsionków) flekainid był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż digoksyna (OR=1,4 [95% CI: 1,1; 2,0]) oraz porównywalny w stosunku do sotalolu ($p=0,3$) w konwersji do rytmu zatokowego. 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. 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).

W metaanalizie Alsaied 2017 wykazano, że 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 (OR=1,45 [95% CI: 0,99; 2,11]). Między flekainidem w porównaniu do digoksyny nie wykazano różnic znamienych statystycznie w częstości: matczynek 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.

Ograniczenia ww. metaanaliz dotyczących częstoskurczu płodowego wynikały głównie z dostępności jedynie badań retrospektywnych oraz niewystarczających danych dla niektórych punktów końcowych (brak danych lub małe liczby zdarzeń uniemożliwiały precyzję w oszacowaniach).

W metaanalizie Wang 2019 obejmującej pacjentów z katecholaminergicznym polimorficznym częstoskurczem komorowym flekainid w monoterapii był związany z istotnie statystycznie: 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]). Pomędzy niniejszymi terapiami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w: tętnie spoczynkowym (MD=3,38 [95% CI: -1,18; 7,93]), maksymalnym tętnie w teście sprawnościowym (MD=-5,53 [95% CI: -12,36; 1,30]) oraz rytmie zatokowym na początku arytmii komorowych (MD=3,75 [95% CI: -4,93; 12,44]). Flekainid w skojarzeniu w porównaniu do standardowej terapii wykazał znamienne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia arytmii (RR=0,29 [95% CI: 0,13; 0,69]). Flekainid w skojarzeniu w porównaniu do β -blokera w monoterapii wykazał istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń objawowych (RR=0,36 [95% CI: 0,20; 0,62], $I^2=0\%$, $p=0,0003$) 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 (MD=-1,68 [95% CI: -8,13; 4,78]) oraz w rytmie zatokowym na początku arytmii komorowych

(MD=0,16 [95% CI: -14,96; 15,27]). Między flekainidem a β -blokerem nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych (RR=0,76 [95% CI: 0,42; 1,40]). Po leczeniu flekainidem nie raportowano zgonów. Główne ograniczenie tej metaanalizy wynikało z oparcia jej o głównie retrospektywne badania.

Opinie ekspertów klinicznych

W ramach niniejszego opracowania nie występowało do ekspertów klinicznych. W poprzednim opracowaniu z 2017 r. (OT.4311.6.2017) przedstawiono opinie czterech ekspertów, którzy opowiedzieli się pozytywnie za zasadnością finansowania flekainidu w arytmii nadkomorowych i komorowych (z wyjątkiem 1 eksperta, który wskazał, że flekainid nie jest stosowany w arytmii komorowych).

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

6. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Alsaied 2017	Alsaied T., et al., First-Line Antiarrhythmic Transplacental Treatment for Fetal Tachyarrhythmia: A Systematic Review and Meta-Analysis, <i>J Am Heart Assoc.</i> 2017;6:e007164.
deSouza 2020	deSouza IS., et al., Pharmacologic Cardioversion of Recent-Onset Atrial Fibrillation and Flutter in the Emergency Department: A Systematic Review and Network Meta-analysis, <i>Annals of Emergency Medicine</i> Volume 76, Issue 1, July 2020, Pages 14-30
Georgiopoulos 2019	Georgiopoulos G. et al., Pharmacotherapeutic strategies for atrial fibrillation in pregnancy, <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> , DOI: 10.1080/14656566.2019.1621290
Hill 2017	Hill GD., et al., Transplacental treatment of fetal tachycardia: A systematic review and meta-analysis, <i>Prenat Diagn.</i> 2017 Nov;37(11):1076-1083
Markey 2017	Markey GC., et al., Intravenous Flecainide for Emergency Department Management of Acute Atrial Fibrillation <i>The Journal of Emergency Medicine</i> Volume 54, Issue 3, March 2018, Pages 320-327
Valembois 2019	Valembois L., et al., Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation (Review), <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2019 Sep 4;9(9):CD005049.
Wang 2019	Wang GMM., et al., Safety and efficacy of flecainide for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. A systematic review and meta-analysis <i>Medicine</i> : August 2019 - Volume 98 - Issue 34 - p e16961

Rekomendacje kliniczne

ACCA / EHRA – ESC 2020	Gorenec B. et al., Atrial fibrillation in acute heart failure: A position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, <i>European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care</i> 2020, Vol. 9(4) 348–357
AHA / ACC / HRS 2017	Al-Khatib SM., et al., 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death, <i>JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY</i> , VOL. 72, NO. 14, 2018
EHRA / EAPCI / ACCA 2019	Kalarus Z., et al., Cardiac arrhythmias in the emergency settings of acute coronary syndrome and revascularization: an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), <i>Europace</i> (2019) 21, 1603–1604
EHRA / ESC / HRS / APHRS / ISCP 2018	Dan GA., et al., Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP), <i>Europace</i> (2018) 20, 731–732
EHRA / HRS / APHRS / SOLAECE 2017	Katritsis DG., et al., European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE), <i>Europace</i> (2017) 19, 465–511
ESC/AEPC 2019	Brugada J., et al., 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia, <i>European Heart Journal</i> (2020) 41, 65572
ESC/EACTS 2020	Hindricks G., et al., 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), <i>European Heart Journal</i> (2020) 42, 373498
HRS 2019	Towbin JA., et al., 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy, <i>Heart Rhythm.</i> 2019 Nov;16(11):e373-e407
SIGN 2018	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Cardiac arrhythmias in coronary heart disease, A national clinical guideline, September 2018

Pozostałe publikacje

OT.4311.6.2017	Leki zawierające substancję czynną flekainidum we wskazaniach arytmie nadkomorowe oraz arytmie komorowe. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, nr OT.4311.6.2017, data ukończenia: 21 grudnia 2017
----------------	--

- RP 24/2013 Rekomendacja nr 24/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Tambocor (flecainidum) tabletki 100mg, we wskazaniu: napadowe migotanie przedsionków (http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/013/REK/RP_24_2013_Tambocor.pdf data dostępu: 5.02.2021 r.)
- RP 95/2017 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 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 wskazaniu: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe); arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy) (https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/158/REK/RP_95_2017_flecainidum.pdf data dostępu: 5.02.2021 r.)
- SmPC Tambocor AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION – TAMBOCOR® (FLECAINIDE ACETATE) 50 mg TABLETS, TAMBOCOR® (FLECAINIDE ACETATE) 100 mg TABLETS & TAMBOCOR® (FLECAINIDE ACETATE) 150 mg/15 mL INJECTION (<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI?OpenForm&t=&q=flecainide>, data dostępu: 24.02.2021 r.)
- SRP 166/2017 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, (http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/158/SRP/U_51_572_stanowisko_166_flecainidum_import_docelowy.pdf data dostępu: 5.02.2021 r.)
- SRP 37/2013 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Tambocor (flecainidum) tabletki 100 mg, we wskazaniu: napadowe migotanie przedsionków ([https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/013/SRP/U_4_56_130204_stanowisko_37_Tambocor\(flekainid\).pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/013/SRP/U_4_56_130204_stanowisko_37_Tambocor(flekainid).pdf) data dostępu: 5.02.2021 r.)
- Ulotka Tambocor Tambocor®, Consumer Medicine Information, This leaflet was updated in July 2019 (<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI?OpenForm&t=&q=flecainide>, data dostępu: 24.02.2021 r.)

7. Załączniki

7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16-22.11.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	flecainide	2 548
#2	flecainide[MeSH Terms]	1 721
#3	Arrhythmia	262 971
#4	dysrhythmia	231 638
#5	irregular heartbeat	229 039
#6	Arrhythmia[MeSH Terms]	213 631
#7	#1 OR #2	2 548
#8	#3 OR #4 OR #5	265 576
#9	#8 OR #6	265 576
#10	#7 AND #9	2 170
#11	#7 AND #9 Filters: from 2017/11/1 - 3000/12/12	191
#12	#7 AND #9 Filters: Humans, from 2017/11/1 - 3000/12/12	124

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 10.02.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16-22.11.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	flecainide.ab,kw,ti.	3 090
#2	exp flecainide/	8 984
#3	arrhythmia.ab,kw,ti.	69 150
#4	dysrhythmia.ab,kw,ti.	2 863
#5	irregular heartbeat.ab,kw,ti.	130
#6	heart arrhythmia/ or heart atrium arrhythmia/ or heart fibrillation/ or heart preexcitation/ or heart ventricle arrhythmia/ or tachycardia/	189 649
#7	1 or 2	9 336
#8	3 or 4 or 5	71 862
#9	8 or 6	220 153
#10	7 and 9	4 624
#11	10 and 2017:2022.(sa_year).	603
#12	11 and "human" [Subjects]	563

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 16-22.11.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(flecainide):ti,ab,kw	405
#2	MeSH descriptor: [Flecainide] explode all trees	195
#3	(Arrhythmia):ti,ab,kw	8 380
#4	MeSH descriptor: [Arrhythmias, Cardiac] explode all trees	9 667

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	(dysrhythmia):ti,ab,kw	225
#6	(irregular heartbeat):ti,ab,kw	45
#7	#1 OR #2	405
#8	#3 OR #5 OR #6	8 587
#9	#4 OR #8	8 587
#10	#7 AND #9 with Cochrane Library publication date from Nov 2017 to present, in Cochrane Reviews, Trials	45

7.2. Dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące refundacji innych produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu

Tabela 7. Zestawienie danych dotyczących refundacji w imporcie docelowym innych produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego w arytmiiach nadkomorowych i komorowych – w zleceniu MZ nie podano z jakiego okresu pochodzą dane [zlecenie MZ]

Produkt	Cena za opakowanie (netto) [PLN]
Mexiletine (meksyletyna) tabletki á 100 mg, 100 kapsulek	457,47
Mexiletine (meksyletyna) tabletki á 200 mg, kapsulek	674,07
Rythmodan (dyzopiramid), kapsułka á 100 mg, 40 kapsulek	23,00
Quinidine (chinidyna), tabletki á 200 mg, 100 tabletek	150,00