



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Flekainid w kapsułkach
o przedłużonym uwalnianiu
we wskazaniach:**

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

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.28.2024
(Aneks do opracowania nr:
OT.4211.5.2021)

Data ukończenia: 12 grudnia 2024 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CA	Zatrzymanie krążenia (ang. cardiac arrest)
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
CHPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPVT	Katecholaminergiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy (ang. catecholaminergic polymorphic ventricular-tachycardia)
CR	Przedłużone uwalnianie (ang. controlled release)
CZN	Cena zbytu netto
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD	Kardiowerter-defibrylator (ang. implantable cardioverter-defibrillator)
IR	Natychmiastowe uwalnianie (ang. immediate release)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686, t.j.)
LV	Lewa komora (ang. left ventricular)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PVC	Przedwczesne pobudzenie komorowe (ang. premature ventricular complex)
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
RVOT	Droga odpływu prawej komory (ang. right ventricular outflow tract)
SMVT	Utrwalony monomorficzny częstoskurcz komorowy (ang. sustained monomorphic ventricular tachycardia)
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
SVT	Częstoskurcz nadkomorowy (ang. supraventricular tachycardia)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
VT	Częstoskurcz komorowy (ang. ventricular tachycardia)
ZSMOPL	Zintegrowany System Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi

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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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 – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

²podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	2
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
1.2 Charakterystyka ocenianej technologii.....	6
2. Rekomendacje kliniczne.....	11
3. Wskazanie dowodów naukowych.....	14
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	14
3.2. Opis badań włączonych do analizy	15
3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	15
3.4. Podsumowanie analizy klinicznej.....	16
4. Opinie ekspertów klinicznych	16
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 17	
6. Podsumowanie	21
7. Źródła.....	23
8. Załączniki.....	24
8.1 Strategia wyszukiwania publikacji	24
8.2 Diagram selekcji publikacji: wyszukiwanie aktualizacyjne i dla nowych wskazań	25

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. 2024 poz. 146 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) pismem z dnia 30.07.2024 r., znak pisma: PLD.45340.1542.2024.2.KSz Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe) i arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy). W dalszej części pisma wskazano szczegółowe dane dotyczące refundacji produktów leczniczych Flecaine LP o mocy 100 mg i 150 mg oraz Fleiderina o mocy 100 mg i 150 mg.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.5.2021³, na podstawie którego wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2021⁴ oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 30/2021⁵ w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid (Apocard Retard, Flecaine, Flecaine LP, Flecainid Hexal, Tambocor, Tambocor Mite) we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe) i arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy).

Niniejsza ocena dotyczy zatem produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, podczas gdy poprzednia ocena dotyczyła wskazanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid w postaci tabletek lub kapsułek o standardowym lub przedłużonym uwalnianiu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.1542.2024.2.KSz z dnia 30.07.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację w imporcie docelowym produktów leczniczych Flecaine LP i Fleiderina (kapsułki o przedłużonym uwalnianiu zawierające 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 okresie od stycznia do grudnia 2023 r.

We wskazanym okresie pozytywnie rozpatrzono 89 wniosków dla 70 pacjentów o refundację w ramach importu docelowego łącznie 888 opakowań produktów leczniczych zawierających flekainid we wskazaniu: arytmie komorowe oraz 104 wnioski dla 80 pacjentów o refundację łącznie 998 opakowań we wskazaniu: arytmie nadkomorowe. Łączna kwota zgód na refundację we wskazanym okresie wyniosła 106 953,22 zł netto, w tym 49 932,06 zł w arytmiiach komorowych i 57 021,16 zł arytmiiach nadkomorowych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/014/RPT/5_OT.4211.5.2021_flekainid_arytmie.pdf, data odczytu: 20.11.2024 r

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/014/SRP/U_10_70_08032021_s_30_flecainidum.pdf, data odczytu: 20.11.2024 r.

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/099/REK/2021_07_26_BP_Rekomendacja_95-2021_Calcort_DMD_import_BIP.pdf, data odczytu: 20.11.2024 r.

Tabela 1. Dane przedstawione w zleceniu MZ dotyczące refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid w ramach importu docelowego

Wskazanie	Średnia cena za 1 opakowanie [zł]*	Moc produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]	
Arytmie komorowe	47,75	100 mg	44	53	642	30 655,50	49 932,06
	78,36	150 mg	26	36	246	19 276,56	
Arytmie nadkomorowe	47,75	100 mg	46	59	692	33 043,00	57 021,16
	78,36	150 mg	34	45	306	23 978,16	

Źródło: zlecenie MZ, znak pisma: PLD.45340.1542.2024.2.KSz, *oszacowanie własne analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia ustalone na podstawie liczby zrefundowanych opakowań oraz kwoty refundacji

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ, cena jednego opakowania á 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu poszczególnych produktów leczniczych refundowanych w ramach importu docelowego wynosiła:

- Flecaine LP, 100 mg: 47,75 zł,
- Flecaine LP, 150 mg: 78,36 zł,
- Fleiderina, 100 mg: 71,50 zł,
- Fleiderina, 150 mg: 109,33 zł.

Są to szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL, Flecaine LP – lipiec 2023 r., Fleiderina – lipiec 2024 r.).

Z uwagi na to, iż w zleceniu MZ liczbę zrefundowanych opakowań oraz kwotę zrefundowanych opakowań wskazano wyłącznie w ujęciu dla poszczególnych wskazań oraz mocy produktów leczniczych, z pominięciem nazw handlowych poszczególnych produktów leczniczych, analitycy Agencji oszacowali średnią cenę za jedno opakowanie leku, uwzględniając udział rynkowy poszczególnych produktów leczniczych. Oszacowana cena jest tożsama cenie produktu leczniczego Flecaine LP (47,75 zł za 1 opakowanie o mocy 100 mg i 78,36 zł za opakowanie 150 mg).

1.2 Charakterystyka ocenianej technologii

Ocenianą technologię stanowią produkty lecznicze zawierające substancję czynną flekainid w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu stosowane we wskazaniach:

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

Przykładowe nazwy handlowe produktów leczniczych wskazane w zleceniu MZ to Flecaine LP o mocy 100 mg i 150 mg oraz Fleiderina o mocy 100 mg i 150 mg.

Warto nadmienić, iż Rejestr Produktów Leczniczych zawiera następujące informacje o dopuszczeniu do obrotu następujących produktów leczniczych zawierających octan flekainidu⁶:

- Amarhyton, 50 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, opakowania á 28 lub 30 kapsułek: pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 27063 z dnia 10.05.2022 r. wygasło 29.08.2022 r.;
- Amarhyton, 100 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, opakowania á 28 lub 30 kapsułek: pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 27064 z dnia 10.05.2022 r. wygasło 29.08.2022 r.;
- Flecainide acetate Holsten, tabletki, 50 mg, opakowania á 20, 30, 50 lub 100 tabletek, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 26689 z dnia 28.10.2021 r. ważne do 28.10.2026 r.;

⁶ <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, data odczytu: 6.12.2024 r.

- Flecainide acetate Holsten, tabletki, 100 mg, opakowania á 20, 30, 50 lub 100 tabletek, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 26690 z dnia 28.10.2021 r. ważne do 28.10.2026 r.

Nie odnaleziono informacji dotyczących powodu skrócenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Amarhyton w Polsce. W Czechach jest dopuszczony do obrotu lek Amarhyton o mocy 50 mg lub 100 mg w opakowaniach á 28, 30 lub 60 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu⁷.

Produkt leczniczy Flecainide acetate Holsten nie jest objęty refundacją zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ⁸. Ceny detaliczne kształtują się następująco:

- Flecainide acetate Holsten 50 mg, 30 tabl.: od 73,98 zł do 124,99 zł (dostępny w 16% aptek w Polsce)⁹,
- Flecainide acetate Holsten 100 mg, 30 tabl.: od 90,00 zł do 143,99 zł (dostępny w 18% aptek w Polsce)¹⁰.

Porównanie zapisów ChPL kapsułek o przedłużonym uwalnianiu oraz tabletek

W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące zarejestrowanych wskazań, dawkowania oraz specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dla kapsułek doustnych o przedłużonym uwalnianiu oraz tabletek. Obie Charakterystyki Produktu Leczniczego pochodzą z polskiego Rejestru Produktów Leczniczych.

Zapisy dotyczące zarejestrowanych wskazań do stosowania w głównej mierze pokrywają się dla obu postaci leków. Wyjątek stanowi zapis, iż w leczeniu napadów arytmii przedsionkowych tabletki są wskazane do stosowania u pacjentów z powodującymi niepełnosprawność objawami po kardiowersji, podczas gdy kapsułki o przedłużonym uwalnianiu są wskazane u pacjentów z objawami podmiotowymi po konwersji. Ponadto, tabletki można stosować w celu utrzymania prawidłowego rytmu serca po kardiowersji za pomocą innych metod, podczas gdy zapisy rejestracyjne kapsułek o przedłużonym uwalnianiu pomijają tę kwestię.

W ChPL Amarhyton wśród specjalnych ostrzeżeń podano, iż nabiał może zmniejszać wchłanianie flekainidu, a także, że należy zachować ostrożność i uważnie obserwować pacjenta w przypadku zmiany leczenia flekainidem na inny produkt, ze względu na wąski indeks terapeutyczny, podczas gdy ChPL Flecainide acetate Holsten nie odnosi się do tych kwestii.

Zalecane dawkowanie kapsułek o przedłużonym uwalnianiu jest tożsame z dawkowaniem tabletek, jedynie w przypadku pacjentów w podeszłym wieku ChPL Flecainide acetate Holsten zaleca 50 mg dwa razy na dobę, podczas gdy ChPL Amarhyton jako dawkę początkową zaleca 100 mg na dobę w jednej lub dwóch dawkach podzielonych.

Szczegółowe zapisy z ChPL przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4: Porównanie zapisów rejestracyjnych produktów leczniczych zawierających flekainid w postaci tabletek i kapsułek o przedłużonym uwalnianiu

	Flecainide acetate Holsten, 50 mg, Tabletki	Amarhyton, 50 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu
Zarejestrowane wskazania	<p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nawrotnego węzłowego częstoskurczu przedsionkowo-komorowego, arytmii związanej z zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a i podobnymi chorobami, w których występują dodatkowe drogi przewodzenia w przypadku, gdy inne leczenie było nieskuteczne. • ciężkiej objawowej i zagrażającej życiu napadowej arytmii komorowej, w przypadku której nie uzyskano odpowiedzi na inne rodzaje leczenia lub w przypadku, gdy inne leki nie były tolerowane. 	<p>Flekainid stosowany jest w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstoskurczu nawrotnego w węzle przedsionkowo-komorowym (AVNRT); arytmii związanych z zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a i podobnych zaburzeń związanych z obecnością dodatkowych dróg przewodzenia, jeśli inne leczenie okazało się nieskuteczne, • ciężkiej, objawowej i zagrażającej życiu napadowej arytmii komorowej, która nie zareagowała na inne leczenie lub jeśli inne leczenie nie było tolerowane,

⁷SÚKL - Overview of pharmaceuticals, data odczytu: 9.12.2024 r.

⁸Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r>, data odczytu: 6.12.2024 r.

⁹<https://www.gdziepolek.pl/produkty/117753/flecainide-acetate-holsten-tabletki/apteki?pvid=276159#stacjonarne>, data odczytu: 6.12.2024 r.

¹⁰<https://www.gdziepolek.pl/produkty/117753/flecainide-acetate-holsten-tabletki/apteki?pvid=275966#stacjonarne>, data odczytu: 6.12.2024 r.

	<ul style="list-style-type: none"> • napadowych arytmii przedsionkowych (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków i częstoskurcz) <u>u pacjentów z powodującymi niepełnosprawność objawami po kardiowersji</u>, pod warunkiem, że istnieje wyraźna konieczność leczenia z powodu nasilenia objawów klinicznych, w przypadku, gdy inne leczenie nie było skuteczne. Należy wykluczyć strukturalną chorobę serca i (lub) zaburzenia czynności lewej komory serca z powodu zwiększonego ryzyka działania proarytmicznego. <p><u>Tabletki octanu flekainidu można stosować w celu utrzymania prawidłowego rytmu serca po kardiowersji za pomocą innych metod.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • napadowych arytmii przedsionkowych (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków i częstoskurcz przedsionkowy), u pacjentów z objawami podmiotowymi po konwersji, w przypadku, gdy istnieje konieczność leczenia z powodu nasilenia objawów klinicznych, jeśli inne leczenie nie było skuteczne; pacjentów z organicznymi chorobami serca i (lub) zaburzeniami czynności lewej komory należy wykluczyć ze względu na zwiększone ryzyko proarytmicznego działania produktu.
Dawkowanie	<p><u>Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arytmie nadkomorowe: zalecana dawka początkowa to <u>50 mg dwa razy na dobę</u>. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do maksymalnie 300 mg na dobę. • Arytmie komorowe: zalecana dawka początkowa to <u>100 mg dwa razy na dobę</u>. Maksymalna dawka to 400 mg na dobę i zwykle stosuje się ją u pacjentów dużej postury lub w przypadkach, gdy konieczna jest szybka kontrola arytmii. Po 3 do 5 dniach zaleca się stopniowe dostosowanie dawki do najmniejszej dawki, za pomocą której można utrzymać kontrolę arytmii. Możliwe, że w trakcie długotrwałego leczenia będzie można zmniejszyć dawkę. <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku maksymalna początkowa dawka dobową powinna wynosić <u>50 mg dwa razy na dobę</u>, ponieważ u osób w podeszłym wieku szybkość eliminacji flekainidu z osocza może być zmniejszona. Należy wziąć to pod uwagę podczas dostosowywania dawki. Dawka u pacjentów w podeszłym wieku nie powinna przekraczać 300 mg dobowo (lub 150 mg dwa razy na dobę).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania flekainidu u dzieci. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności i dlatego nie należy stosować flekainidu u dzieci w wieku poniżej 12 lat</p>	<p><u>Dorośli i młodzież (w wieku 13-17 lat)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca: Zalecana dawka początkowa wynosi <u>50 mg dwa razy na dobę</u>. Zwiększenie dawki można rozważyć po 4-5 dobach leczenia. Optymalna dawka wynosi 200 mg na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej, wynoszącej 300 mg na dobę. • Komorowe zaburzenia rytmu: Zalecana dawka początkowa wynosi <u>100 mg dwa razy na dobę</u>. Maksymalna dawka dobową wynosi 400 mg i jest zazwyczaj stosowana u pacjentów o dużej masie ciała lub jeśli konieczna jest szybka kontrola arytmii. Po 3-5 dobach zaleca się stopniowe dostosowywanie dawki, do najmniejszej dawki, która zapewni kontrolę rytmu serca. Możliwe jest zmniejszenie dawki podczas długotrwałego leczenia. <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku maksymalna początkowa dawka dobową powinna wynosić <u>100 mg na dobę w jednej lub dwóch dawkach podzielonych</u>, ponieważ szybkość eliminacji flekainidu z osocza może być zmniejszona u osób w podeszłym wieku. Należy to wziąć pod uwagę podczas dostosowywania dawki.</p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku nie należy stosować dawki większej niż 300 mg na dobę.</p> <p><u>Dzieci w wieku poniżej 12 lat</u></p> <p>Nie zaleca się stosowania flekainidu octanu u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie doustnym flekainidem powinno odbywać się pod bezpośrednim nadzorem szpitalnym lub specjalistycznym u pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> ○ nawrotnym węzłowym częstoskurczem przedsionkowo-komorowym, arytmia związaną z zespołem Wolffa- Parkinsona-White'a i podobnymi chorobami, w których występują dodatkowe drogi przewodzenia. ○ napadowym migotaniem przedsionków u pacjentów z objawami powodującymi niepełnosprawność. • Rozpoczęcie leczenia flekainidem i dostosowanie dawki powinno odbywać się pod nadzorem lekarskim i przy monitorowaniu EKG oraz stężenia w osoczu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie flekainidem podawanym doustnie należy przeprowadzać w szpitalu lub pod nadzorem specjalisty u pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> ○ częstoskurczem nawrotnym w węzle AV, arytmia związaną z zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a oraz z podobnymi zaburzeniami związanymi z obecnością dodatkowej drogi przewodzenia, ○ napadowym migotaniem przedsionków, jeśli występują objawy podmiotowe. • Należy nadzorować rozpoczęcie leczenia flekainidu octanem i zmiany dawkowania, monitorując zapis EKG i stężenie flekainidu w osoczu. W przypadku niektórych pacjentów może

	<p>W trakcie tych procedur u niektórych pacjentów może być wymagana hospitalizacja, głównie u pacjentów z potencjalnie zagrażającą życiu arytmia komorową.</p> <ul style="list-style-type: none"> Flekainid, tak jak inne leki przeciwaritmiczne, może wywierać działanie proarytmiczne, tj. może prowadzić do wystąpienia cięższych rodzajów arytmii, zwiększyć częstość występowania istniejącej już arytmii lub stopień nasilenia objawów. Należy unikać stosowania flekainidu u pacjentów ze strukturalną chorobą serca lub nieprawidłową czynnością lewej komory. Przed rozpoczęciem stosowania flekainidu należy skorygować zaburzenia gospodarki elektrolitowej (np. hipokaliemię i hiperkaliemię). Hipokaliemia lub hiperkaliemia mogą wpływać na działanie leków przeciwaritmicznych klasy I. Hipokaliemia może wystąpić u pacjentów stosujących leki moczopędne, kortykosteroidy i środki przeczyszczające. Przed rozpoczęciem stosowania flekainidu należy skorygować ciężką bradykardię lub znaczne niedociśnienie tętnicze. Ponieważ u pacjentów z istotnymi zaburzeniami wątroby eliminacja flekainidu z osocza może zachodzić znacznie wolniej, flekainidu nie należy stosować u tych pacjentów, chyba że potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają zagrożenia. W tych sytuacjach stanowczo zaleca się kontrolowanie stężenia w osoczu. Flekainid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 35 ml/min/1,73 m² pc.) i zaleca się kontrolowanie jego stężenia terapeutycznego. U osób w podeszłym wieku szybkość eliminacji flekainidu z osocza może być zmniejszona. Należy wziąć to pod uwagę podczas dostosowywania dawki. Nie zaleca się stosowania flekainidu u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania flekainidu u dzieci. Wiadomo, że flekainid zwiększa wartości progowe stymulacji wsierdca, tj. zmniejsza wrażliwość wsierdca na stymulację. Działanie to jest przemijające i jest bardziej widoczne przy wartości progowej ostrej stymulacji niż przy wartości progowej przewlekłej stymulacji. Zatem flekainid powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u wszystkich pacjentów z wszczepionym na stałe stymulatorem serca lub elektrodami do czasowej stymulacji, i nie należy go podawać pacjentom z istniejącymi wysokimi wartościami progowymi lub nieprogramowalnymi stymulatorami serca, <u>chyba, że dostępne są odpowiednie środki do stymulacji ratunkowej.</u> 	<p>być konieczna hospitalizacja, szczególnie u pacjentów z potencjalnie zagrażającymi życiu komorowymi zaburzeniami rytmu serca.</p> <ul style="list-style-type: none"> Flekainid, podobnie jak inne leki przeciwaritmiczne, może powodować działania proarytmiczne, tj. może prowadzić do pojawienia się cięższych arytmii, zwiększenia częstości istniejącej arytmii lub nasilenia objawów. Należy unikać stosowania flekainidu u pacjentów z organiczną chorobą serca lub zaburzeniami czynności lewej komory. Przed zastosowaniem flekainidu należy wyrównać zaburzenia elektrolitowe (np. hipo- i hiperkaliemię). Hipokaliemia lub hiperkaliemia mogą wpływać na działanie leków przeciwaritmicznych klasy I. Hipokaliemia może wystąpić u pacjentów stosujących leki moczopędne, kortykosteroidy lub środki przeczyszczające. Przed zastosowaniem flekainidu należy wyrównać ciężką bradykardię lub znaczne niedociśnienie tętnicze. Ponieważ eliminacja flekainidu z osocza może być znacznie wolniejsza u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby, nie należy stosować leku Amarylton u tych pacjentów, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Zaleca się monitorowanie stężenia flekainidu w osoczu. Flekainid należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 35 ml/min/1,73 m²) oraz należy monitorować stężenie flekainidu w osoczu. U pacjentów w podeszłym wieku szybkość eliminacji flekainidu z osocza może być zmniejszona. Należy to wziąć pod uwagę podczas dostosowywania dawki. Nie zaleca się stosowania flekainidu u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej. Wiadomo, że flekainid podwyższa próg stymulacji wsierdca, tj. zmniejsza wrażliwość wsierdca na stymulację. To działanie jest odwracalne i jest bardziej wyraźne w przypadku progu stymulacji w ostrej fazie niż w fazie przewlekłej. Z tego powodu, flekainid należy stosować ostrożnie u wszystkich pacjentów ze stałym stymulatorem serca lub czasowo umieszczonymi elektrodami i nie należy go podawać pacjentom z istniejącym stymulatorem o niskim progu lub nieprogramowalnym, <u>chyba że jest dostępny zestaw ratowniczy, umożliwiający stymulację serca.</u>
--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Na ogół, podwojenie szerokości i napięcia impulsów jest wystarczające, aby ponownie uzyskać stymulację, jednak może być trudno uzyskać wartości progowe w komorach poniżej 1 wolta po pierwszym wszczęciu urządzenia w przypadku przyjmowania flekainidu. • Niewielkie negatywne działanie inotropowe flekainidu może mieć znaczenie u pacjentów z predyspozycją do niewydolności serca. Występowały trudności z defibrylacją niektórych pacjentów. W większości zgłaszanych przypadków występowała już choroba serca z powiększeniem mięśnia sercowego, dodatni wywiad w kierunku zawału mięśnia sercowego, miażdżycowej choroby serca i niewydolności serca. • Flekainid należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z nagłym wystąpieniem migotania przedsionków po zabiegu kardiochirurgicznym. Wykazano, że flekainid zwiększa ryzyko umieralności u pacjentów po zawale mięśnia sercowego z bezobjawową arytmia komorową. • W przypadku niepowodzenia leczenia zgłaszano przyspieszenie przewodzenia komorowego w przebiegu migotania przedsionków. • Flekainid wydłuża odstęp QT i poszerza zespół QRS o 12–20%. Wpływ na odstęp JT jest nieistotny. • W wyniku leczenia flekainidem może zostać rozpoznany zespół Brugadów. W przypadku wystąpienia zmian w EKG w trakcie leczenia flekainidem, które mogą wskazywać na zespół Brugadów należy rozważyć przerwanie leczenia. • <u>Sód: Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Ogólnie, podwojenie szerokości lub napięcia impulsu jest wystarczające do przywrócenia rytmu, ale uzyskanie progów komorowych mniejszych niż 1 wolt może być trudne w przypadku początkowej implantacji w obecności flekainidu. • Niewielkie ujemne działanie inotropowe flekainidu może mieć znaczenie u pacjentów predysponowanych do niewydolności serca. Doświadczono trudności w defibrylacji niektórych pacjentów. W większości zgłoszonych przypadków występowała wcześniej istniejąca choroba serca z powiększeniem serca, zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, choroba serca o podłożu miażdżycowym oraz niewydolność serca. • Flekainid należy stosować ostrożnie u pacjentów z nagłym początkiem migotania przedsionków po zabiegu kardiochirurgicznym. Wykazano, że flekainid zwiększa ryzyko śmiertelności u pacjentów po zawale mięśnia sercowego z bezobjawowymi komorowymi zaburzeniami rytmu. • Odnotowano przyspieszenie rytmu komór w przebiegu migotania przedsionków w przypadku niepowodzenia leczenia. Stosowanie flekainidu powoduje wydłużenie odstępu QT i poszerzenie zespołu QRS o 12-20%. Wpływ na odstęp JT jest znikomy. Istnieją jednak doniesienia o wydłużeniu odstępu JT do 4%. <u>Jednakże to działanie jest mniej wyraźne niż obserwowane w przypadku leków przeciwaritmicznych klasy Ia.</u> • Podczas stosowania flekainidu może ujawnić się zespół Brugadów. Jeśli podczas leczenia flekainidem wystąpią zmiany w zapisie EKG podczas leczenia flekainidem, mogące wskazywać na obecność zespołu Brugadów, należy rozważyć przerwanie leczenia. • <u>Nabiał (mleko, mleko w proszku i ewentualnie jogurt) może zmniejszać wchłanianie flekainidu u dzieci i niemowląt. Flekainid nie jest zatwierdzony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Odnotowano toksyczność flekainidu podczas stosowania u dzieci, u których zmniejszono spożycie mleka, jak również u niemowląt, u których wprowadzono karmienie dekstrozą zamiast podawania mleka.</u> • <u>Należy zachować ostrożność i uważnie obserwować pacjenta w przypadku zmiany leczenia flekainidem na inny produkt, ze względu na wąski indeks terapeutyczny.</u>
--	---	---

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 4-6.12.2024 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie nr OT.4211.5.2021. W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od lutego 2021 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (<https://ptkardio.pl/wytyczne>)
- ogólnoeuropejskie: European Society of Cardiology (ESC) (<https://www.escardio.org/Guidelines>)
- inne: American Heart Association (<https://professional.heart.org/en/guidelines-statements>)

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.

W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono 4 dokumenty:

- Konsensus Grupy Roboczej ds. Arytmii Austriackiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczący ostrej opieki nad pacjentami z arytmiami komorowymi (ÖKG 2021),
- Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca oraz zapobiegania nagłej śmierci sercowej (ESC 2022),
- Wytyczne opracowane przez American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the American College of Clinical Pharmacy (ACCP) oraz the Heart Rhythm Society (HRS) dotyczące diagnostyki i leczenia w migotaniu przedsionków (ACC/AHA/ACCP/HRS 2023),
- Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Stowarzyszenia Torakochirurgów (EACTs) dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków (ESC/EACTs 2024).

Żaden z odnalezionych dokumentów nie odnosi się do postaci doustnej o przedłużonym uwalnianiu flekainidu. Kwestię postaci farmaceutycznej flekainidu poruszają jedynie wytyczne ESC/ EACTs 2024, różniąc postać dożylną od postaci doustnej. Pozostałe dokumenty odnoszą się do flekainidu jako substancji czynnej.

Flekainid jako substancja czynna jest zalecany zarówno w arytmiach komorowych, jak i nadkomorowych (ESC 2022, ACC/AHA/ACCP/HRS 2023, ESC/EACTs 2024), a odnalezione wytyczne są zbieżne z wytycznymi opisanymi w raporcie nr OT.4211.5.2021.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Rekomendacje kliniczne dotyczące zastosowania flekainidu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ÖKG 2021 (Austria)</p> <p><u>Finansowanie:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> <u>brak</u></p>	<p>Konsensus Grupy Roboczej ds. Arytmii Austriackiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczący ostrej opieki nad pacjentami z arytmiami komorowymi</p> <p>Wytyczne kliniczne nie odnoszą się do postaci farmaceutycznej flekainidu.</p> <p>Poruszają kwestie diagnostyki, wyboru urządzenia, ablacji i strategii ratunkowych.</p> <p>Flekainid jako substancja czynna został wymieniony jedynie w części opisowej rekomendacji, jako jeden z leków przeciwaritmicznych.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> nie dotyczy</p>
<p>ESC 2022 (Europa)</p> <p><u>Finansowanie:</u> brak finansowania zewnętrznego</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca oraz zapobiegania nagłej śmierci sercowej</p> <p>Wytyczne kliniczne nie odnoszą się do postaci farmaceutycznej flekainidu, a jedynie do flekainidu jako substancji czynnej. Poniżej przedstawiono zalecenie dotyczące stosowania flekainidu.</p> <p><u>Katecholaminergiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z CPVT po CA zaleca się wszczepienie ICD w połączeniu z beta-adrenolitykiem i flekainidem (klasa I, poziom C) • U pacjentów z katecholaminergicznym wielokształtnym częstoskurczem komorowym (catecholaminergic polymorphic ventricular-tachycardia, CPVT) po zatrzymaniu krążenia (cardiac arrest, CA) zaleca się wszczepienie kardiowertera-defibrylatora (implantable cardioverter-defibrillator, ICD) w połączeniu z beta-adrenolitykiem i flekainidem (klasa I, poziom C).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z CPVT, u których występują nawracające omdlenia, wielokształtny/dwukierunkowy częstoskurzcz komorowy (ventricula tachycardia VT) lub utrzymujące się, wysiłkowe PVC, pomimo stosowania beta-adrenolityku w najwyższej tolerowanej dawce, należy rozważyć zastosowanie flekainidu (klasa IIa, poziom C). <p><u>Idiopatyczne przedwczesne pobudzenie komorowe/częstoskurzcz komorowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U objawowych pacjentów z idiopatycznym VT/PVC pochodzącym z drogi odpływu prawej komory (right ventricular outflow tract, RVOT) lub z wiązek lewej odnogi pęczka Hisa, należy rozważyć zastosowanie beta-adrenolityków, niedihydropirydynowych blokerów kanałów wapniowych lub flekainidu, jeśli ablacja cewnikowa jest niedostępna, niepożądana lub wiąże się ze szczególnie wysokim ryzykiem (klasa IIa, poziom B). • U objawowych pacjentów z idiopatycznym VT/PVC o pochodzeniu innym niż RVOT lub wiązki lewej odnogi pęczka Hisa, należy rozważyć ablację cewnikową lub flekainid (klasa IIa, poziom C). <p><u>Leczenie w fazie ostrej utrwalonego częstoskurczu komorowego z utrwalonym VT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z hemodynamicznie tolerowanym SMVT i bez istotnej SHD, można rozważyć zastosowanie flekainidu, ajmaliny lub sotalolu (klasa IIb, poziom C). <p><u>Zespół Andersen-Tawila:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z zespołem Andersen-Tawila w terapii VA należy rozważyć stosowanie beta-adrenolityków i/lub flekainidu z lub bez acetazolamid (klasa IIa, poziom C). <p><u>Komorowe zaburzenia rytmu serca w trybie ostrym u pacjentek ciężarnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W celu uzyskania powrotu rytmu zatokowego w trybie ostrym w przypadku hemodynamicznie tolerowanego utrwalonego monomorficznego częstoskurczu komorowego (sustained monomorphic ventricular tachycardia, SMVT) w trakcie ciąży należy rozważyć beta-adrenolityk, sotalol, flekainid, prokainamid lub stymulację komorową typu overdrive (klasa IIa, poziom C). <p><u>Klasa rekomendacji:</u> <i>Klasa I: Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne (interpretacja rekomendacji: Jest zalecane lub jest wskazane).</i> <i>Klasa IIa Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu (interpretacja rekomendacji: Należy rozważyć).</i><i>Klasa IIb Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (interpretacja rekomendacji: Można rozważyć).</i> <i>Klasa III Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe (interpretacja rekomendacji: Nie zaleca się).</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>Poziom A: Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz.</i> <i>Poziom B: Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji.</i> <i>Poziom C: Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ACC/AHA/ACCP/HRS 2023 (Świat)</p> <p><u>Finansowanie:</u> autorzy zgłosili zewnętrzne źródła finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne opracowane przez American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the American College of Clinical Pharmacy (ACCP) oraz the Heart Rhythm Society (HRS) dotyczące diagnostyki i leczenia w migotaniu przedsionków</p> <p>Wytyczne kliniczne nie odnoszą się do postaci farmaceutycznej flekainidu, a jedynie do flekainidu jako substancji czynnej. Poniżej przedstawiono zalecenie dotyczące stosowania flekainidu.</p> <p><u>Kardiowersja farmakologiczna w migotaniu przedsionków:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z nawracającym migotaniem przedsionków występującym poza szpitalem, podejście „pill in the pocket” z pojedynczą doustną dawką flekainidu lub propafenonu z towarzyszącym środkiem blokującym węzeł przedsionkowo – komorowy jest uzasadnione jeżeli wcześniej zostało sprawdzone w warunkach monitorowanych (klasa IIa, poziom A). <p><u>Specyficzna farmakoterapia w celu długotrwałego utrzymania rytmu zatokowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z migotaniem przedsionków i bez przebytego zawału serca lub ze znaną lub podejrzaną znaczną strukturalną chorobą serca, bliźną lub włóknieniem komór, rozsądne jest stosowanie flekainidu lub propafenonu w celu długotrwałego utrzymania rytmu zatokowego (klasa IIa, poziom A). U pacjentów z przebyłym zawałem serca i (lub) znaczną strukturalną chorobą serca, w tym HFrEF (LVEF \leq40%), nie należy podawać flekainidu i propafenonu ze względu na ryzyko pogorszenia HF, potencjalnego działania proarytmicznego i zwiększonej śmiertelności (klasa III, B-R) <p><u>Rozpoczynanie terapii lekami antyarytmicznymi w warunkach szpitalnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z migotaniem przedsionków, u których rozpoczyna się dawkowanie PITP flekainidu i propafenonu z równoczesnym lekiem blokującym węzeł przedsionkowo-komorowy, uzasadnione jest przyjęcie pierwszej dawki w placówce, która może zapewnić ciągły monitoring elektrokardiograficzny, biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia proarytmii (klasa IIa, B-NR) <p><u>Okres ciąży:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U kobiet w ciąży z migotaniem przedsionków i bez strukturalnej choroby serca, leki przeciwararytmiczne, których stosowanie w czasie ciąży jest bezpieczne (np. flekainid i sotalol) są uzasadnione w celu utrzymania rytmu zatokowego (klasa II a, poziom C-LD). <p><u>Klasa rekomendacji:</u></p> <p><i>I: silna (technologia rekomendowana).</i> <i>IIa: umiarkowana (technologia może być zastosowana).</i> <i>IIb: słaba (technologia może być rozważona).</i> <i>III: umiarkowana (technologia nie jest zalecana).</i> <i>IV: silna (technologia jest potencjalnie szkodliwa).</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>A: wysokiej jakości dowody naukowe z \geq1 RCT, metaanaliz wysokiej jakości RCTs lub \geq1 RCTs potwierdzone przez wysokiej jakości rejestr.</i> <i>B-R: umiarkowanej jakości dowody z \geq1 RCT, metaanaliz umiarkowanej jakości RCTs.</i> <i>B-NR: umiarkowanej jakości dowody z \geq1 dobrze zaprojektowanego i przeprowadzonego nierandomizowanego badania, badania obserwacyjnego lub rejestru, metaanalizy ww. badań.</i> <i>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.</i> <i>C-EO: konsensus ekspertów.</i></p>
<p>ESC/EACTS 2024 (Europa)</p>	<p>Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Stowarzyszenia Torakochirurgów (EACTS) dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków</p> <p>Wytyczne kliniczne nie odnoszą się do flekainidu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu, ale różnicują postać farmaceutyczną na dożylną i doustną. Poniżej przedstawiono zalecenie dotyczące stosowania flekainidu.</p> <p><u>Kardiowersja farmakologiczna migotania przedsionków:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dożylny flekainid jest rekomendowany do farmakologicznej kardiowersji migotania przedsionków o niedawnym początku, za wyjątkiem pacjentów z poważną hipertrofią lewej komory, niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF), lub chorobą wieńcową (klasa I, poziom A). Pojedyncza samodzielnie podana doustna dawka flekainidu („pill in the pocket”) powinna być rozważana jako kardiowersja prowadzona przez pacjenta u wybranych pacjentów z rzadkim napadowym migotaniem przedsionków, po ocenie skuteczności i bezpieczeństwa oraz z wyłączeniem osób z ciężkim przerostem lewej komory, HFrEF lub chorobą wieńcową (klasa IIa, poziom B). <p><u>Długotrwałe utrzymywanie rytmu zatokowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Flekainid jest zalecany u pacjentów z migotaniem przedsionków wymagających długotrwałej kontroli rytmu w celu zapobiegania nawrotom i progresji migotania przedsionków, z wyłączeniem osób z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory, ciężkim przerostem lewej komory albo chorobą wieńcową (klasa I, poziom A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych flekainidem lub propafenonem należy rozważyć jednoczesne stosowanie beta-blokerów, diltiazemu lub werapamilu, aby zapobiec przewodzeniu 1:1, jeśli ich rytm zostanie przekształcony w trzepotanie przedsionków (klasa IIa, poziom C). <p><u>Okres ciąży:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Można rozważyć dożylną podanie flekainidu w celu przerwania migotania przedsionków u stabilnych ciężarnych z strukturalnie prawidłowym sercem w celu poprawy wyników płodu (klasa IIb, poziom C) Można rozważyć zastosowanie flekainidu w celu długoterminowej kontroli rytmu w ciąży, jeśli są nieskuteczne lub nie są tolerowane, w celu zmniejszenia objawów i poprawy wyników u matki i płodu (klasa IIb, poziom C) <p><u>Klasa rekomendacji:</u> <i>I: Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne (interpretacja rekomendacji: Jest zalecane lub jest wskazane).</i> <i>IIa: Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu (interpretacja rekomendacji: Należy rozważyć).</i> <i>IIb: Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinii (interpretacja rekomendacji: Można rozważyć).</i> <i>III: Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe (interpretacja rekomendacji: Nie zaleca się).</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>A: Dane pochodzące z liczych badań z randomizacją lub z metaanaliz.</i> <i>B: Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji.</i> <i>C: Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</i></p>

Skróty: CA – zatrzymanie krążenia (ang. cardiac arrest), CPVT - katecholaminergiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy (ang. catecholaminergic polymorphic ventricular-tachycardia), HFrEF - zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. heart failure with reduced ejection fraction), ICD - kardiowerter-defibrylator (ang. implantable cardioverter-defibrillator), LV – lewa komora (ang. left ventricular), OT – droga odpływu (ang. outflow track), PVC - przedwczesne pobudzenie komorowe (ang. premature ventricular complex), RVOT - droga odpływu prawej komory (ang. right ventricular outflow tract), SHD - strukturalna choroba serca (ang. structural heart disease), SMVT - utrwalony monomorficzny częstoskurcz komorowy (ang. sustained monomorphic ventricular tachycardia), VA – komorowe zaburzenia rytmu serca (ang. ventricular arrhythmia), VT częstoskurcz komorowy (ang. ventricular tachycardia)

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniu 26.11.2024 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe) i arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 09.02.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu Nr: OT.4311.5.2021. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

Tabela 3. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> arytmie nadkomorowe: <ul style="list-style-type: none"> o migotanie przedsionków, o trzepotanie przedsionków, o częstoskurcz przedsionkowy, o przedwczesne pobudzenie przedsionkowe; arytmie komorowe: 	Populacja inna niż zdefiniowano.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ przedwczesne pobudzenie komorowe, ○ częstoskurcz komorowy 	
Interwencja	Flekainid w postaci kapsułek lub tabletek o przedłużonym uwalnianiu.	Inna niż wskazano.
Komparatory	Nie ograniczono.	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż zdefiniowano, np. doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/ metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA, dotyczące skuteczności klinicznej, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, • badania przekrojowe, • opisy przypadków. 	Badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, analizy ekonomiczne, artykuły pogładowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje pełnotekstowe • publikacje w języku polskim lub angielskim, • publikacje opublikowane po 9.02.2021 r. 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych, • publikacje w językach innych niż polski i angielski

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 8.1 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonych wyszukiwań nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia, tj. dotyczących flekainidu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu.

3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Równoważność farmakodynamiczna flekainidu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR) i o kontrolowanym uwalnianiu (CR)

Badanie Coumel 2003 było podwójnie zaślepieniem randomizowanym badaniem klinicznym mającym na celu ocenę równoważności farmakodynamicznej dwóch postaci flekainidu u pacjentów z epizodami napadowego migotania przedsionków. W badaniu wzięło udział N=58 dorosłych pacjentów, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 100 mg flekainidu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR) dwa razy dziennie (n=25) lub 200 mg flekainidu w postaci o kontrolowanym uwalnianiu (CR) raz dziennie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas trwania zespołu QRS w 8 tyg. leczenia. Wyniki wskazują na brak IS różnic pomiędzy grupami (początkowe mediany QRS: flekainid IR 102 ms vs flekainid CR 100,1 ms; mediany QRS w 8 tyg.: flekainid IR 103,15 ms vs flekainid CR 99 ms).

Średnie stężenia minimalne flekainidu w osoczu w 8. tygodniu wynosiły 381,3 (104,8) ng/ml dla flekainidu IR i 381,4 (123,8) ng/ml dla flekainidu CR. Szacowany stosunek stężeń IR/CR [90% CI] wyniósł 1,01 [0,85; 1,20], wskazując na równoważność znormalizowanych stężeń minimalnych flekainidu między preparatami IR i CR. Ponadto, zmiany dobowe QRS u pacjentów stosujących flekainid IR charakteryzowały się pojawieniem się szczytu wzrostu QRS występującego po każdym z dwóch dawek przyjmowanych dziennie, podczas gdy nie obserwowano tego wzorca u pacjentów stosujących postać CR.

Kołatanie serca odnotowano u 2 pacjentów (4,9%) w grupie IR i 1 pacjenta (2,9%) w grupie CR, a „dodatkowe skurcze” odnotowano u 1 pacjenta (2,9%) w grupie CR, ze spontanicznym powrotem we wszystkich przypadkach. Brakowało zapisu EKG podczas objawów, dlatego przypadki te uważano za potencjalne skutki proarytmiczne, chociaż nawrót podstawowej arytmii jest wysoce prawdopodobny z klinicznego punktu widzenia. Przejściowe zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego odnotowano u 2 pacjentów w grupie IR (odpowiednio drżenie i zawroty głowy) i u 2 pacjentów w grupie CR (odpowiednio drżenie i dysestezja), a 1 pacjent w grupie IR doświadczył odwracalnego epizodu niewyraźnego widzenia.

Na podstawie uzyskanych wyników autorzy badania Coumel 2003 uznali, że obie formy flekainidu okazały się farmakodynamicznie równoważne, ale zwrócili również uwagę na widoczne różnice w postaci okołodobowej amplitudy załamków w odcinku QRS (występowanie takiego wzorca w przypadku flekainidu IR, brak w przypadku flekainidu CR).

3.4. Podsumowanie analizy klinicznej

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak odnalezionych badań wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo flekainidu w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu. Odstąpiono od włączania do analizy klinicznej dowodów dla flekainidu jako substancji czynnej, ponieważ zlecenie MZ dotyczy wyłącznie flekainidu w postaci o przedłużonym uwalnianiu, ponadto od 28.10.2021 r. w Polsce dostępny jest flekainid w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

W raporcie nr OT.4211.5.2021 przedstawiono dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa flekainidu jako substancji czynnej: do analizy klinicznej włączono wówczas 7 przeglądów systematycznych dotyczących flekainidu, w tym 3 odnoszące się do jego efektywności w migotaniu przedsionków lub trzepotaniu przedsionków, 1 w migotaniu przedsionków u ciężarnych, 2 w tachykardii płodowej oraz 1 w katecholaminergicznym, polimorficznym częstoskurczu komorowym.

Randomizowane badanie kliniczne Coumel 2003 miało na celu ocenę równoważności farmakodynamicznej dwóch postaci flekainidu u dorosłych pacjentów z epizodami napadowego migotania przedsionków. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej 100 mg flekainidu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR) dwa razy dziennie (n=25) lub 200 mg flekainidu w postaci o kontrolowanym uwalnianiu (CR) raz dziennie (n=23). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas trwania zespołu QRS w 8 tyg. leczenia. Wyniki wskazują na brak IS różnic pomiędzy grupami. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy badania Coumel 2003 uznali, że obie formy flekainidu okazały się farmakodynamicznie równoważne, ale zwrócili również uwagę na widoczne różnice w postaci okołodobowego wzorca odcinka QRS (występowanie takiego wzorca w przypadku flekainidu IR, brak w przypadku flekainidu CR). Profil bezpieczeństwa obu postaci był zbliżony.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na fakt, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano zmian analizowanych wskaźników, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie.

W raporcie nr OT.4211.5.2021 wykorzystano 4 opinie eksperckie, pozyskane w toku prac nad opracowaniem nr OT.4311.6.2017. Według wszystkich wówczas ankietowanych 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. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.1542.2024.2.KSz z dnia 30.07.2024 r.) w 2023 r. w ramach importu docelowego zrefundowano produkty lecznicze zawierające flekainid w następujących ilościach:

- we wskazaniu arytmie komorowe: 642 opakowania produktów leczniczych zawierających flekainid o mocy 100 mg dla 43 pacjentów i 246 opakowań o mocy 150 mg dla 26 pacjentów, łączna kwota refundacji wyniosła ok. 50 tys. zł;
- we wskazaniu: arytmie nadkomorowe: 692 opakowania o mocy 100 mg dla 46 pacjentów i 306 opakowań o mocy 150 mg dla 34 pacjentów, łączna kwota refundacji wyniosła ok. 57 tys. zł.

Na podstawie powyższych danych oszacowano, że średnia liczba opakowań produktów leczniczych zawierających flekainid przypadająca na rok terapii jednego pacjenta wynosi w zależności od wskazania: 15-15,6 opakowań o mocy 100 mg oraz 9-9,5 opakowań o mocy 150 mg. Oszacowano również średnią cenę za jedno opakowanie leku, uwzględniając udział rynkowy poszczególnych produktów leczniczych (dane przekazane w zleceniu MZ przedstawiono wyłącznie w ujęciu dla poszczególnych wskazań oraz mocy produktów leczniczych, z pominięciem nazw handlowych poszczególnych produktów leczniczych). Oszacowana cena jest tożsama z ceną produktu leczniczego Flecaine LP, dlatego dalsze obliczenia przygotowano w dwóch wariantach:

- minimalnym, zakładającym refundację produktu leczniczego Flecaine LP u wszystkich pacjentów;
- maksymalnym, zakładającym refundację produktu leczniczego Fleiderina u wszystkich pacjentów.

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Dane ze zlecenia MZ dotyczące zrefundowanych opakowań produktów leczniczych zawierających flekainid w ocenianych wskazaniach w 2023 r.

Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy zawierający flekainid**	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Średnia liczba opakowań/pacjenta na rok*, ***	Cena za opakowanie jednostkowe netto [zł]*	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]	
Arytmie komorowe	100 mg	44	53	642	15,6	47,75	30 655,50	49 932,06
	150 mg	26	36	246	9,5	78,36	19 276,56	
Arytmie nadkomorowe	100 mg	46	59	692	15	47,75	33 043,00	57 021,16
	150 mg	34	45	306	9	78,36	23 978,16	

Źródło: dane MZ, *oszacowanie własne analityków Agencji, **produkt leczniczy zawierający flekainid ***średnia liczba opakowań zakłada wykorzystanie tej samej ilości preparatu przez każdego pacjenta, w rzeczywistości zaś dawkowanie należy indywidualnie dostosowywać w zależności od diagnozy, ciężkości choroby oraz reakcji i tolerancji pacjenta.

Oszacowane ceny dla płatnika poszczególnych produktów leczniczych wynoszą 53,83 zł i 87,50 zł w przypadku produktu leczniczego Flecaine LP o mocy 100 mg i 150 mg oraz 79,95 zł i 120,10 zł dla produktu leczniczego Fleiderina odpowiednio o mocy 100 mg i 150 mg.

Szczegółowe oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Oszacowanie cen produktów leczniczych zawierających flekainid w ocenianych wskazaniach

Produkt leczniczy	CHB [zł]*	CD [zł]	WDŚ [zł]	Cena dla płatnika [zł]
Flecaine LP 100 mg	47,75	57,03	3,20	53,83
Flecaine LP 150 mg	78,36	90,70	3,20	87,50
Fleiderina 100 mg	71,50	83,15	3,20	79,95

Fleiderina 150 mg	109,33	123,30	3,20	120,10
-------------------	--------	--------	------	--------

Skróty: **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna, **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; *zgodnie z pismem MZ (PLD.45340.1690.1542.2024.2.KSz) jest to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta we wskazaniu arytmie komorowe wyniesie w zależności od mocy stosowanego produktu leczniczego ok. 830-840 zł przy założeniu, że pacjent stosuje produkt leczniczy Flecaine LP (wariant minimalny) lub ok. 1 140-1 247 zł przy założeniu, że pacjent stosuje produkt leczniczy Fleiderina.

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta we wskazaniu arytmie nadkomorowe wyniesie w zależności od mocy stosowanego produktu leczniczego ok. 787-807 zł przy założeniu, że pacjent stosuje produkt leczniczy Flecaine LP (wariant minimalny) lub ok. 1 081-1200 zł przy założeniu, że pacjent stosuje produkt leczniczy Fleiderina.

Średni roczny koszt terapii całej populacji pacjentów we wskazaniu arytmie komorowe wyniesie między ok. 58,5 tys. zł (wariant minimalny, przy założeniu, że wszyscy chorzy stosują Flecaine LP) a 84,5 tys. zł (wariant maksymalny, przy założeniu, że wszyscy pacjenci stosują lek Fleiderina).

Średni roczny koszt terapii całej populacji pacjentów we wskazaniu arytmie nadkomorowe wyniesie między ok. 63,9 tys. zł (wariant minimalny, przy założeniu, że wszyscy chorzy stosują Flecaine LP) a 91,9 tys. zł (wariant maksymalny, przy założeniu, że wszyscy pacjenci stosują lek Fleiderina).

Całkowity roczny koszt terapii pacjentów w obu wskazaniach będzie wynosić odpowiednio między 122,4 tys. zł (przy zastosowaniu Flecaine LP u całej populacji pacjentów) i ok. 176,4 tys. zł (przy zastosowaniu leku Fleiderina w całej populacji).

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta oraz całej populacji z wykorzystaniem produktów leczniczych Flecaine LP lub Fleiderina - oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ

Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy zawierający flekainid**	Cena dla płatnika [zł]	Średnia liczba opakowań/ pacjenta/ rok**	Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta [zł]**	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Średni roczny koszt terapii całej populacji	Średni roczny koszt terapii całej populacji wg wskazania
Wariant minimalny (100 % pacjentów stosuje produkt leczniczy Flecaine LP)							
Arytmie komorowe	Flecaine LP 100 mg	53,83	15,6	839,67	44	36 945,48	58 556,99
	Flecaine LP 150 mg	87,50	9,5	831,21	26	21 611,51	
Arytmie nadkomorowe	Flecaine LP 100 mg	53,83	15	807,38	46	37 139,25	63 913,03
	Flecaine LP 150 mg	87,50	9	787,46	34	26 773,78	
Wariant maksymalny (100% pacjentów stosuje produkt leczniczy Fleiderina)							
Arytmie komorowe	Fleiderina 100 mg	79,95	15,6	1 247,22	44	54 877,68	84 541,52
	Fleiderina 150 mg	120,10	9,5	1 140,92	26	29 663,84	
Arytmie nadkomorowe	Fleiderina 100 mg	79,95	15	1 199,25	46	55 165,50	91 915,03
	Fleiderina 150 mg	120,10	9	1 080,87	34	36 749,53	

Skróty: **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna, **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; *zgodnie z pismem MZ (PLD.45340.1690.1542.2024.2.KSz): *cena leków zawierających substancję czynną flekainid to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową*, **oszacowanie analityków Agencji na podstawie danych ze zlecenia MZ

Należy mieć na uwadze, że obliczenia mają charakter jedynie poglądowy z uwagi na niepewność dotyczącą liczebności populacji, schematu dawkowania flekainidu uzależnionego od stanu pacjenta, wybranego produktu

lecniczego (nazwa handlowa, moc) oraz niepewności dotyczącej rzeczywistego kosztu leków Flecaine LP i Flederina sprowadzanych z zagranicy.

Warto nadmienić, iż w stosunku po poprzedniej ocenie (raport nr OT.4211.5.2021) liczebność populacji pacjentów, dla których refundowano flekainid w ramach importu docelowego zmniejszyła się z 230 do 150, jednakże łączna liczba zrefundowanych opakowań wzrosła z 1 325 do 1 886. Cena leku Flecaine LP utrzymuje się na zbliżonym poziomie (zmiana ceny poniżej 2%: z 48,68 zł do 47,75 w przypadku mocy 100 mg, zmiana z 77,28 do 78,36 zł w przypadku mocy 150 mg).

Szczegóły przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 8. Porównanie danych ze zlecenia MZ w niniejszym raporcie oraz w raporcie nr OT.4211.5.2021 w zakresie liczebności populacji, ceny zbytu netto wskazanej w zleceniu oraz kwoty refundacji w całej populacji

Nazwa produktu (postać, dawka, wielkość opakowania)	Oceniane wskazanie	Liczebność populacji	Liczba zrefundowanych opakowań [szt. opakowań]	Cena 1 opakowania [zł]	Kwota na jaką wydano zgodę na refundację [zł]
Dane ze zlecenia MZ zawarte w raporcie OT.4211.5.2021					
Flecainide Mylan, tabletki á 100 mg, 30 szt. (wytwórca Mylan)	arytmie nadkomorowe	38	328	48,68	15 967,04
Flecaine LP, kapsułki á 150 mg, 30 szt. (wytwórca Mylan)		19	108	77,28	8 346,24
Apocard Retard, kapsułki á 150 mg, 60 szt. (wytwórca Meda Pharma)		4	12	177,76	2 133,12
Tambocor, tabletki á 100 mg, 100 szt. (wytwórca 3 M Medica)		108	430	208,75	89 762
Flecainide Mylan, tabletki á 100 mg, 30 szt. (wytwórca Mylan)	arytmie komorowe	32	320	48,68	15 557,60
Flecaine LP, kapsułki á 150 mg, 30 szt. (wytwórca Mylan)		8	48	77,28	3 709,44
Tambocor, tabletki á 100 mg, 100 szt. (wytwórca 3 M Medica)		21	79	208,75	16 491,25
Łącznie		230	1 325	-	151 966,69
Dane ze zlecenia MZ zawarte w niniejszym raporcie					
Flekaina w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu o mocy 100 mg	arytmie komorowe	44	642	47,75	30 655,50
Flekaina w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu o mocy 150 mg		26	246	78,36	19 276,56
Flekaina w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu o mocy 100 mg	arytmie nadkomorowe	46	692	47,75	33 043,00
Flekaina w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu o mocy 150 mg		34	306	78,36	23 978,16
Łącznie		150	1 886	-	106 953,22

W tabeli poniżej przedstawiono dane ze zlecenia MZ dotyczące innych produktów leczniczych sprowadzanych z zagranicy w ocenianych wskazaniach w ramach importu docelowego w 2023 r. Nie wskazano jednak bardziej szczegółowych informacji (liczba opakowań, ceny, liczebność populacji).

Tabela 9. Produkty lecznicze sprawdzane w imporcie docelowym w 2023 r. dla analizowanych wskazań

Rozpoznanie	Inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego
Arytmie komorowe	Rythmodan (dyzopiramid), Corgard (nadolol) Nadolol (nadolol), Quinidine Sulfate (chinidyna)
Arytmie nadkomorowe	Rythmodan (dyzopiramid), Trandate (lobetalol), Quinidine Sulfate (chinidyna), Mexiletine (meksyletyna)

Źródło: opracowanie własne analityków na podstawie danych MZ, pismo: PLD.45340.1690.1542.2024.2.KSz z dnia 30.07.2024 r.

6. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.5.2021, na podstawie którego wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2021 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 30/2021 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych: Apocard Retard, Flecaine, Flecaine LP, Flecainid Hexal, Tambocor, Tambocor Mite (substancja czynna flekainid) we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe) i arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy).

Niniejsza ocena dotyczy produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, podczas gdy poprzednia ocena dotyczyła wskazanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną flekainid w postaci tabletek lub kapsułek o standardowym przedłużonym uwalnianiu. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Zgodnie z informacją zawartą w piśmie ze zleceniem MZ znak: PLD.45340.1542.2024.2.KSz z dnia 30 lipca 2024 r. cena produktów leczniczych Flecaine LP tabletki 100 mg wynosi 47,75 zł za 30 tabletek, zaś 150 mg - 78,36 zł za 30 tabletek, natomiast Fleiderina tabletki 100 mg wynosi 71,50 zł za 30 tabletek, zaś 150 mg - 109,33 zł za 30 tabletek. Są to szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL, Flecaine LP – lipiec 2023 r., Fleiderina – lipiec 2024 r.).

W 2023 roku w ramach importu docelowego wydano 193 zgody na refundację flekaininy w postaci o przedłużonym uwalnianiu dla 150 pacjentów co obejmuje łącznie 1 886 opakowań po 30 tabletek.

Wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 5-6.12.2024 z wykorzystaniem słów kluczowych: arrhythmia i guideline/management/recommendation/consensus/statement. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji. Szukano wytycznych opublikowanych po zakończeniu prac nad raportem nr OT.4211.5.2021.

W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono 4 dokumenty: Konsensus Grupy Roboczej ds. Arytmii Austriackiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczący ostrej opieki nad pacjentami z arytmiami komorowymi (ÖKG 2021), Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca oraz zapobiegania nagłej śmierci sercowej (ESC 2022), Wytyczne opracowane przez American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the American College of Clinical Pharmacy (ACCP) oraz the Heart Rhythm Society (HRS) dotyczące diagnostyki i leczenia w migotaniu przedsionków (ACC/AHA/ACCP/HRS 2023), Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Stowarzyszenia Torakochirurgów (EACTs) dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków (ESC/EACTs 2024).

Żaden z odnalezionych dokumentów nie odnosi się do postaci doustnej o przedłużonym uwalnianiu flekainidu. Kwestię postaci farmaceutycznej flekainidu poruszają jedynie wytyczne ESC/ EACTs 2024, różnicując postać dożylną od postaci doustnej. Pozostałe dokumenty odnoszą się do flekainidu jako substancji czynnej.

Flekainid jako substancja czynna jest zalecany zarówno w arytmach komorowych, jak i nadkomorowych (ESC 2022, ACC/AHA/ACCP/HRS 2023, ESC/EACTs 2024), a odnalezione wytyczne są zbieżne z wytycznymi opisanymi w raporcie nr OT.4211.5.2021.

Wskazanie dowodów naukowych

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak odnalezionych badań wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo flekainidu w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Odstąpiono od włączania do analizy klinicznej dowodów dla flekainidu jako substancji czynnej, ponieważ zlecenie MZ dotyczy wyłącznie flekainidu w postaci o przedłużonym uwalnianiu, a od 28.10.2021 r. w Polsce dostępny jest flekainid w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

W raporcie nr OT.4211.5.2021 przedstawiono dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa flekainidu jako substancji czynnej: do analizy klinicznej włączono 7 przeglądów systematycznych dotyczących flekainidu, w tym 3 odnoszące się do jego efektywności w migotaniu przedsionków lub trzepotaniu przedsionków, 1 w migotaniu przedsionków u ciężarnych, 2 w tachykardii płodowej oraz 1 w katecholaminergicznym, polimorficznym częstoskurczu komorowym.

Ocena równoważności farmakodynamicznej postaci o natychmiastowym i przedłużonym uwalnianiu była przedmiotem randomizowanego badania klinicznego Coumel 2003. W badaniu wzięli udział dorośli pacjenci z epizodami napadowego migotania przedsionków. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej 100 mg flekainidu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR) dwa razy dziennie (n=25) lub 200 mg flekainidu w postaci o kontrolowanym uwalnianiu (CR) raz dziennie (n=23). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas trwania zespołu QRS w 8 tyg. leczenia. Wyniki wskazują na brak IS różnic pomiędzy grupami. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy badania Coumel 2003 uznali, że obie formy flekainidu okazały się farmakodynamicznie równoważne, ale zwrócili również uwagę na widoczne różnice w postaci okołodobowego wzorca amplitudy załamków w odcinku QRS (występowanie takiego wzorca w przypadku flekainidu IR, brak w przypadku flekainidu CR). Profil bezpieczeństwa obu postaci był zbliżony.

Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na fakt, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano zmian analizowanych wskazań, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie. Eksperci ankietowani na potrzeby raportu nr OT.4311.6.2017 odnieśli się do zasadności refundacji flekainidu jako substancji czynnej.

Wpływ na wydatki z budżetu płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2023 r. w ramach importu docelowego zrefundowano produkty lecznicze zawierające flekainid w postaci o przedłużonym uwalnianiu w następujących ilościach:

- we wskazaniu arytmie komorowe: 642 opakowania produktów leczniczych zawierających flekainid o mocy 100 mg dla 43 pacjentów i 246 opakowań o mocy 150 mg dla 26 pacjentów, łączna kwota refundacji wyniosła ok. 50 tys. zł;
- we wskazaniu arytmie nadkomorowe: 692 opakowania o mocy 100 mg dla 46 pacjentów i 306 opakowań o mocy 150 mg dla 34 pacjentów, łączna kwota refundacji wyniosła ok. 57 tys. zł.

Na podstawie powyższych danych oszacowano, że średnia liczba opakowań produktów leczniczych zawierających flekainid przypadająca na rok terapii jednego pacjenta wynosi w zależności od wskazania: 15-15,6 opakowań o mocy 100 mg oraz 9-9,5 opakowań o mocy 150 mg.

Oszacowane ceny dla płatnika poszczególnych produktów leczniczych wynoszą 53,83 zł i 87,50 zł w przypadku produktu leczniczego Flecaine LP o mocy 100 mg i 150 mg oraz 79,95 zł i 120,10 zł dla produktu leczniczego Fleiderina o mocy 100 mg i 150 mg.

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta we wskazaniu arytmie komorowe wyniesie w zależności od mocy stosowanego produktu leczniczego od ok. 830 zł (preparaty Flecaine LP) do 1 247 zł (preparaty Fleiderina).

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta we wskazaniu arytmie nadkomorowe wyniesie w zależności od mocy stosowanego produktu leczniczego ok. 787 zł (preparaty Flecaine LP) do 1200 zł (preparaty Fleiderina).

Średni roczny koszt terapii całej populacji pacjentów we wskazaniu arytmie komorowe wyniesie między ok. 58,5 tys. zł (wariant minimalny, przy założeniu, że wszyscy chorzy stosują Flecaine LP) a 84,5 tys. zł (wariant maksymalny, przy założeniu, że wszyscy pacjenci stosują lek Fleiderina).

Średni roczny koszt terapii całej populacji pacjentów we wskazaniu arytmie nadkomorowe wyniesie między ok. 63,9 tys. zł (wariant minimalny, przy założeniu, że wszyscy chorzy stosują Flecaine LP) a 91,9 tys. zł (wariant maksymalny, przy założeniu, że wszyscy pacjenci stosują lek Fleiderina).

Całkowity roczny koszt terapii pacjentów w obu wskazaniach będzie wynosić odpowiednio między 122,4 tys. zł (przy zastosowaniu Flecaine LP u całej populacji pacjentów) i ok. 176,4 tys. zł (przy zastosowaniu leku Fleiderina w całej populacji).

7. Źródła

Wytyczne kliniczne	
ÖKG 2021	Martinek M, Manninger M, Schönbauer R et al. Expert consensus on acute management of ventricular arrhythmias - VT network Austria. Int J Cardiol Heart Vasc. 2021 Apr 3;34:100760. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352906721000488 (data dostępu 06.12.2024)
ESC 2022	Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. European Heart Journal, Volume 43, Issue 40, 21 October 2022, Pages 3997–4126. https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Ventricular-Arrhythmias-and-the-Prevention-of-Sudden-Cardiac-Death (data dostępu 06.12.2024)
ACC/AHA/ACCP/HRS 2023	Joglar J, Chung MK, Armbruster AM et al. Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. Circulation. 2024;149:e1–e156. https://equideline.guidelinecentral.com/i/387790-atrial-fibrillation-2023-update/0? (data dostępu 06.12.2024)
ESC/EACTS 2024	Van Gelder I, Rienstra M, Bunting KV et al. ESC 2024 Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). online https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Atrial-Fibrillation (data dostępu 10.12.2024)
Pozostałe publikacje	
ChPL Amarhyton	https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public data odczytu: 06.12.2024r.
ChPL Flecaine LP	https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64645960&typedoc=R , data odczytu: 06.12.2024r.
Coumel, 2003	Coumel P, Maison-Blanche P, Tarral E et al. Pharmacodynamic equivalence of two flecainide acetate formulations in patients with paroxysmal atrial fibrillation by QRS analysis of ambulatory electrocardiogram. J Cardiovasc Pharmacol. 2003 May. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12717109/ (data dostępu 05.12.2024)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r , data odczytu: 6.12.2024 r.
raport nr OT.4211.5.2021	Raport w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych Apocard Retard, Flecaine, Flecaine LP, Flecainid Hexal, Tambocor, Tambocor Mite (flekainid) we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe) i arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy) https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/014/RPT/5_OT.4211.5.2021_flekainid_arytmie.pdf data odczytu: 20.11.2024 r.

8. Załączniki

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 26.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Flecainide	2 884
#2	flecainide[MeSH Terms]	1 871
#3	Arrhythmia	308 803
#4	Dysrhythmia	269 834
#5	irregular heartbeat	308 803
#6	Arrhythmia[MeSH Terms]	246 935
#7	#1 OR #2	2 887
#8	#3 OR #4 OR #5 OR #6	311 790
#9	#7 AND #8	2 435
#10	Search: #7 and #8 Filters: from 2021/2/9 - 2024/11/26	255

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 26.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	flecainide.ab,kw,ti.	2 971
#2	exp flecainide/	8 912
#3	arrhythmia.ab,kw,ti.	80 130
#4	dysrhythmia.ab,kw,ti.	3 025
#5	irregular heartbeat.ab,kw,ti.	200
#6	heart arrhythmia/ or heart atrium arrhythmia/ or heart fibrillation/ or heart preexcitation/ or heart ventricle arrhythmia/ or tachycardia/	232 923
#7	1 or 2	9 207
#8	3 or 4 or 5	83 052
#9	8 or 6	265 656
#10	7 and 9	4 323
#11	10 and 2021:2024.(sa_year).	904
#12	11 and "human" [Subjects]	872

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 26.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(flecainide):ti,ab,kw	452
#2	MeSH descriptor: [Flecainide] explode all trees	234
#3	(Arrhythmia):ti,ab,kw	10 780
#4	MeSH descriptor: [Arrhythmias, Cardiac] explode all trees	13 915
#5	(dysrhythmia):ti,ab,kw	279
#6	(irregular heartbeat):ti,ab,kw	69
#7	#1 OR #2	452
#8	#3 OR #5 OR #6	11 045
#9	#4 OR #8	20 966

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	#7 AND #9 with Cochrane Library publication date from Feb 2021 to Nov 2024	28

8.2 Diagram selekcji publikacji: wyszukiwanie aktualizacyjne i dla nowych wskazań

