



Rekomendacja nr 143/2014

z dnia 2 czerwca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Kiniduron (Chinidinum) tabletki a 200 mg we wskazaniach: arytmia i napadowe migotanie przedsionków przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dla produktu leczniczego Kiniduron (Chinidinum) tabletki a 200 mg we wskazaniach: arytmia i napadowe migotanie przedsionków przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Kiniduron (Chinidinum) tabletki a 200 mg we wskazaniach: arytmia i napadowe migotanie przedsionków przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Dostępne dane naukowe wskazują na zasadność stosowania chinidyny w niektórych rzadkich kanałopatiach takich jak: zespół krótkiego QT czy zespół Brugadów. Wskazanie arytmia jest zbyt szerokim określeniem obejmującym liczną i różnorodną grupę zaburzeń rytmu serca, również tych, w których lek ten nie powinien być stosowany.

Chinidyna ma potwierdzoną skuteczność w terapii migotania przedsionków, porównywalną do innych leków antyarytmicznych.

Liczne doniesienia dotyczące bezpieczeństwa stosowania chinidyny, w szczególności ze względu na obawy dotyczące jej działania proarytmicznego oraz związanego z jej stosowaniem możliwego wzrostu liczby zgonów, przede wszystkim u chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu/uszkodzeniem mięśnia lewej komory wskazują na potrzebę stosowania leku w ścisłej kontroli lekarskiej. Istnieją doniesienia o lepszym



profilu bezpieczeństwa stosowania chinidyny z werapamilem w leczeniu migotania przedsionków.

Refundacja leku jest zasadna u starannie wyselekcjonowanych chorych, pozostających pod opieką ośrodków referencyjnych, pod warunkiem, że wykorzystano dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, a chory został poinformowany o możliwym ryzyku związanym ze stosowaniem leku.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy zasadności wydawania zgód na produktu leczniczego Kiniduron (Chinidinum) tabletki a 200 mg we wskazaniach: arytmia i napadowe migotanie przedsionków przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Produkt leczniczy Kiniduron (Chinidinum) tabletki a 200 mg nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski, może być jednak sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2010 r., Nr 136, poz 914 z późn. zm.). Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego produktu leczniczego na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Problem zdrowotny

Arytmia, czyli inaczej zaburzenia rytmu serca, dysrytmia i niemiarywość serca to schorzenie charakteryzujące się zmianą regularności albo tempa skurczów mięśni sercowych. Arytmie zaliczają się do szerszej grupy chorób zaburzeń rytmu serca i przewodzenia. Główny podział wyróżnia rytmy wolne (bradyarytmie) i rytmy szybkie (tachyarytmie) dzielące się dwie grupy: arytmie nadkomorowe i arytmie komorowe. Grupy te obejmują kilkanaście jednostek chorobowych różniących się przebiegiem, przyczyną zaburzenia, oraz stopniem zagrożenia życia - od minimalnie groźnych do zagrażających nagłą śmiercią chorego.

Migotanie przedsionków (łac. fibrillatio atriorum, ang. atrial fibrillation, AF) to najczęstsza forma tachyarytmii nadkomorowej, cechująca się szybkim (350-700/min) nieuporządkowanym rytmem przedsionków, prowadzącym do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy również niemiarywy rytm komór. Migotanie przedsionków jest następstwem innych chorób serca i układu krwionośnego: nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, kardiomiopatii, wad wrodzonych serca, zapalenia mięśnia sercowego i osierdza, zespołu preekscytacji, nowotworów serca, zespołu chorego węzła zatokowego, a także przebytych operacji serca. Przyczyny mogą być również pozasercowe: nadczynność tarczycy, ostre zakażenia, znieczulenie ogólne, guz chromochłonny, interakcja z lekami, alkohol, kofeina, tlenek węgla, oraz choroby płuc. Przetrwale i utrwalone AF związane jest zazwyczaj z chorobami organicznymi, natomiast napadowe AF inicjowane jest przez pobudzenia powstające w żyłach płucnych, żyłę głównej wrotnej, żyłę Marshalla czy zatoce wieńcowej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Kiniduron (Chinidinum) to lek antyarytmiczny stosowany w zaburzeniach rytmu serca.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 23 kwietnia 2014 roku w Polsce we wskazaniach: arytmia i napadowe migotanie przedsionków, refundowane są trzy substancje lecznicze: amiodaron, bisoprolol, i propafenon.

Skuteczność kliniczna

Odnaleziono trzy badania dotyczące stosowania chinidyny w leczeniu chorób związanych z zaburzeniami rytmu pracy serca.

Kosior 2009

Randomizowane, prospektywne badanie dotyczące porównania skuteczności propafenonu i chinidyny w konwersji napadowego migotania przedsionków (AF). Procent pacjentów, u których konwersja nastąpiła po 24 godzinach był podobny w obu grupach (90,7% w grupie I - propafenon, 91,4% w grupie II –chinidyna), z porównywalnym stopniem występowania łagodnych działań niepożądanych (37,2% kontra 45,7%). Nie stwierdzono działań niepożądanych zagrażających życiu. Porównując działanie leku dla krótszego okresu (pierwsze 8 godzin), o wiele większą skutecznością wykazywał się propafenon (83,3% kontra 54,3%). W związku z tą różnicą w szybkości działania substancji, oraz w związku z praktycznym brakiem konieczności stosowania dawek podtrzymujących, propafenon uznaje się za skuteczniejszą interwencję w leczeniu.

Hemel/Patten 2004

Badanie przeprowadzono na 1033 pacjentach, podzielonych na 4 grupy leczone: niska dawka chinidyny z werapamilem, większą dawkę chinidyny z werapamilem, sotalol i placebo. Wszystkie interwencje okazały się być lepsze od placebo w czasie po jakim nastąpiły ponowne napady migotania przedsionków (AF), ale między sobą niewiele się różniły. Wszystkie trzy terapie okazały się również skuteczne w zmniejszeniu obciążenia AF (czasu trwania napadów). Podczas badania stwierdzono 4 zgony, 13 omdleń i 1 tachykardia komorowa (VT), z czego jedna śmierć i VT związane były z terapią chinidyną z werapamilem.

Połączenie chinidyny z werapamilem i sotalolem są skutecznymi środkami antyarytmicznymi w prewencji migotania przedsionków, zbliżonymi do siebie porównując parametry przyjęte za punkty końcowe badania. Zwraca się jednak uwagę na dużą ilość poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem chinidyny z werapamilem.

Ashino 2011

Badanie kliniczne dotyczyło zastosowania chinidyny w supresji napadów arytmicznych u pacjentów z zespołem Brugada. U dziewięciu pacjentów z tym zespołem zastosowano stymulacje w okolicach dna prawej komory i drogi odpływu prawej komory (RVOT). U wszystkich pacjentów można było zaindukować tachykardię komorową (VT). Jednofazowy potencjał MAP został zarejestrowany przed i po podaniu dożylnym chinidyny u 6 pacjentów i ibutyliidu u 3 pacjentów. W przypadku obu interwencji stwierdzono stabilizację widoczną na zapisie RVOT. 5 na 6 pacjentom, który podano chinidynę, nie można było w następstwie zaindukować VT. Badanie przedstawiło chinidynę jako lek odpowiedni do stosowania w profilaktyce arytmii towarzyszących zespołowi Brugada.

Bezpieczeństwo stosowania

Odnaleziono dwa badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania rozpatrywanej technologii.

Morganroth 1991

Metaanaliza z 1991 roku dotyczy umieralności związanej ze stosowaniem chinidyny w krótko i długotrwałej terapii migotania przedsionków. Przeprowadzona zastała ona na podstawie czterech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, równoległe prowadzonych badaniach klinicznych obejmujących 1009 pacjentów, u których leczono AF za pomocą chinidyny i innych przeciwaritmicznych leków: flekainidu, meksyletyny, tokainidu i propafenonu. Wszystkie cztery badania miały zbliżoną metodologię, różniły się długością czasu podawania leków. Dwanaście na szesnaście zarejestrowanych zgonów wystąpiło w grupach pacjentów, którym podano chinidynę. Wyniki metaanalizy wykazują, że stosowanie chinidyny w porównaniu z pozostałymi lekami przeciwaritmicznymi powoduje wzrost umieralności o 1,6%.

Lafuente 2012

Przeгляд systematyczny z 2012 roku miał na celu określić efekt długoterminowego stosowania leków antyarytmicznych u pacjentów z przywróconym rytmem zatokowym po przebytych migotaniu przedsionków, głównie pod kątem śmiertelności, zatorów, wylewów, poważnych działań niepożądanych leków i nawrotów AF. Badanie polegało na porównaniu działania leków antyarytmicznych do braku interwencji, zastosowania placebo, lub leczenia wyłącznie w celu kontroli rytmu serca.

Pod uwagę brano wyłącznie zaślepienie randomizowane badania kliniczne, wykluczono również badania skrzyżowane (cross-over) i badania trwające krócej niż 6 miesięcy. Uczestnikami badania byli dorośli (ponad 16 lat) po przebytych migotaniu przedsionków dowolnego typu, z aktualnie przywróconym rytmem zatokowym (samoistnie lub pod wpływem leków). Wykluczono pacjentów po przebytej operacji serca i pacjentów będących w stanie przewidującym maksymalnie rok życia.

Głównymi punktami końcowymi były: śmiertelność (całkowita i związana z przyczynami sercowo-naczyniowymi), zatorowe komplikacje i poważne działania niepożądane (nagła śmierć, nowy typ arytmii, pogłębienie obecnej arytmii, wydłużenie odcinka QT) prowadzące do przerwania leczenia. Drugorzędnymi punktami były konieczność zastosowania antykoagulantów u długoterminowo leczonych pacjentów oraz nawrót migotania przedsionków.

Ostatecznie pod uwagę wzięto 56 badań spełniających kryteria, w których razem wzięto udział 20 771 pacjentów.

Chinidyna na tle innych leków jest substancją przyczyniającą się do większej śmiertelności i występowania większej ilości działań niepożądanych. Wszystkie leki z grupy IA wykazały zwiększoną śmiertelność i nie zaleca się ich stosowania, chyba że chinidyny w niskiej dawce w skojarzeniu z werapamilem, w którym to przypadku substancja wykazała się większym stopniem bezpieczeństwa.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Otrzymane dane z MZ wskazują, że w latach 2012 i 2013 (styczeń-sierpień) udzielono jedenaście razy zgody na sprowadzenie produktu leczniczego Kiniduronu 200 mg w tabletkach, na podstawie siedmiu wniosków. Trzy wnioski dotyczyły napadowego migotania przedsionków, a pozostałe cztery nieokreślonych bliżej przez MZ innych wskazań związanych z leczeniem arytmii. Wartości zgód wydanych na refundację Kiniduronu wyniosły 1190 zł w roku 2012 i 1215 zł w roku 2013. Średnia cena za opakowanie wyniosła 119 zł w 2012 roku i 135 zł w 2013 r.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do wnioskowanych wskazań (Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2010, NICE 2006, European Society of Cardiology 2010, 2011, American Heart Association 2014).

We wszystkich dokumentach zwraca się uwagę na wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w związku z tym stosowanie leku jest zawężone do wyjątkowych przypadków, które obejmują rozpatrywane wskazania.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych Kiniduronu we wnioskowanych wskazaniach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.08.2013r. Ministra Zdrowia (znak: MZ-PLD-460-18536-54/AL/13), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Kiniduron (Chinidinum) tabletki a 200 mg we wskazaniu: arytmia i napadowe migotanie przedsionków przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich, sprowadzanego zgodnie art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r.o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2010 r., Nr 136, poz. 914 z późn. zm.) na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy

z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 169/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Kiniduron (Chinidinum) we wskazaniach: arytmia i napadowe migotanie przedsionków przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 169/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Kiniduron (Chinidinum) we wskazaniach: arytmia i napadowe migotanie przedsionków przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod
2. Raport nr: AOTM-BP-431-17/2014, Kiniduron (Chinidinum) tabletki a 200 mg we wskazaniach: arytmia i napadowe migotanie przedsionków Raport skrócony ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.