



**Uchwała nr 50/14/2008 z dnia 2 października 2008 r.
w sprawie finansowania w ramach listy leków refundowanych
iwabradyny (Procoralan®)
w leczeniu objawowej przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej
u pacjentów z prawidłowym rytmem zatokowym
i przeciwwskazaniami lub nietolerancją beta-adrenolityków**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia¹ niefinansowanie ze środków publicznych iwabradyny (Procoralan®) w leczeniu objawowej przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u pacjentów z prawidłowym rytmem zatokowym i przeciwwskazaniami lub nietolerancją beta-adrenolityków, w ramach listy leków refundowanych, ponieważ brak jest podstaw do rekomendowania finansowania powyższej technologii medycznej ze środków publicznych.

Uzasadnienie rekomendacji

1. Przedstawione Radzie dokumenty i analizy nie spełniają wymagań AOTM, stawianych przedstawianym do oceny wnioskom (w zakresie oceny efektywności klinicznej niespełnionych jest 25 z 31 wymagań krytycznych, w zakresie oceny efektywności ekonomicznej w 10 na 15).
2. Nie ma dowodów naukowych wskazujących na większą efektywność kliniczną iwabradyny w stosunku do atenololu. Nie ma również dowodów na większą efektywność kliniczną iwabradyny w stosunku do amlodypiny, w przypadku przeciwwskazań do stosowania beta-adrenolityków lub nietolerancji leków z tej grupy.
3. Działania niepożądane iwabradyny są znamienne częstsze niż komparatorów.
4. Opublikowane ostatnio duże badanie „BEAUTIFUL” dotyczyło innej populacji niż we wnioskowanym i zarejestrowanym wskazaniu.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Pana Marka Twardowskiego - Podsekretarza Stanu w Ministerstwie Zdrowia (pismo MZ-PL-460-5227-120/JO/08) z dnia 26 września 2008 roku, na podstawie materiałów przekazanych AOTM przy tym piśmie, zawierających kopię wniosku o umieszczenie w wykazach oraz ustalenie ceny urzędowej dla produktu

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.



lecniczego Procoralan® (iwabradyna) w leczeniu objawowej przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u pacjentów z prawidłowym rytmem zatokowym i przeciwwskazaniami lub nietolerancją beta-adrenolityków.

Problem zdrowotny

Choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów w większości krajów rozwiniętych. Choroba niedokrwienna serca jest jedną z najczęstszych postaci klinicznych chorób układu krążenia i jest najczęstszą w krajach UE pojedynczą przyczyną zgonów – jest przyczyną ok. 17% zgonów mężczyzn oraz 16% zgonów kobiet.

Stabilna dławica piersiowa stanowi pierwszy objaw choroby niedokrwiennej serca u prawie połowy pacjentów. Jest także przyczyną upośledzenia codziennej aktywności chorych, a jej występowanie niesie za sobą ryzyko progresji choroby niedokrwiennej do wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego. Objawy dławicy pojawiają się wówczas, gdy istnieje brak równowagi pomiędzy przepływem w mięśniu sercowym oraz zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen, w związku z wysiłkiem lub stresem emocjonalnym. Podłoże patologiczne stanowi zwykle miażdżycowe zwężenie tętnic wieńcowych.

Duże znaczenie w patofizjologii dławicy piersiowej ma częstość akcji serca, która jest przypuszczalnie najważniejszym pojedynczym czynnikiem wpływającej na zużycie tlenu przez mięsień serca. Badania kliniczne wskazują, iż istnieje odwrotna proporcjonalność pomiędzy częstością akcji serca a spodziewanym przeżyciem. Dlatego jednym z podstawowych celów leczenia dławicy jest zwolnienie przyspieszonej akcji serca towarzyszącej wysiłkowi lub stresowi psychicznemu.

Obecna standardowa terapia

Celem leczenia w stabilnej dławicy jest zniesienie lub zminimalizowanie dolegliwości oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, niewydolności serca i zgonu. Służą temu leki, interwencje rewaskularyzacyjne, leczenie chorób współistniejących, zmiana stylu życia. W terapii farmakologicznej zastosowanie mają w szczególności nitraty, beta-blokery i blokery kanału wapniowego, które stosuje się w monoterapii i w terapii skojarzonej.

Proponowana terapia

Iwabradyna jest lekiem o swoistym działaniu zmniejszającym częstość pracy serca poprzez wybiórcze i swoiste działanie na kanały If węzła zatokowego, którego aktywność reguluje częstość pracy serca. Główne działanie farmakodynamiczne iwabradyny u ludzi polega więc na swoistym, zależnym od dawki zmniejszeniu częstości pracy serca. Wpływ iwabradyny na zwalnianie akcji serca jest tym większy, im szybsza była czynność serca przed leczeniem. Ponadto, zwolnienie akcji serca zwiększa się progresywnie z dawką, ale zależność jest nieliniowa i w wysokich dawkach występuje efekt „plateau”.

Lek działa wyłącznie na węzeł zatokowy i nie ma wpływu na czas przewodnictwa w przedsionkach, węzle przedsionkowo-komorowym lub komorach serca ani na kurczliwość mięśnia sercowego lub repolaryzację komory.

Iwabradyna może mieć wpływ na prąd I_h w siatkówce, który bardzo przypomina prąd I_f w sercu.

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawiona Radzie analiza nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w zakresie 25 z łącznej liczby 31 wymagań krytycznych (3 wymagania dotyczące metaanalizy nie dotyczyły omawianego opracowania). Nie ma ona charakteru przeglądu systematycznego. Brakuje również informacji na temat autorów oraz czasu wykonania przedłożonego opracowania

W badaniach typu „non inferiority” nie wykazano statystycznie zmiennych różnic w zakresie skuteczności klinicznej iwabradyny w porównaniu do atenololu i amlodypiny. [3,4] Badania porównujące skuteczność iwabradyny z placebo obejmują dużą liczbę pacjentów. [1,2] W badaniu

oceniającym skuteczność dwóch dawek iwabradyny podawanej łącznie z amlodypiną vs placebo z amlodypiną u chorych z co najmniej 3-miesięczną stabilną dławicą nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w żadnym z punktów końcowych. [1] Opublikowane w 2008 roku wyniki trwającego nadal badania „Beautiful” porównującego skuteczność iwabradyny z placebo u pacjentów z chorobą wieńcową i z frakcją wyrzutową lewej komory <40%, którego celem była ocena wpływu obniżania ciśnienia przez iwabradynę na zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i chorobowości nie wykazały istotnych statystycznie różnic w całej badanej populacji. Po wyróżnieniu (ex post) grupy z wyjściową częstością akcji serca uzyskano istotność statystyczną w zakresie 3 punktów końcowych związanych z chorobą wieńcową. [1] Kryteria włączenia do tego badania (wskazania) były inne, niż określone we wniosku oraz w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co uniemożliwia wykorzystanie wyników do oceny przedstawionego wniosku.

Bezpieczeństwo terapii

Występowanie ciężkich zaburzeń wieńcowych było częstsze w przypadku iwabradyny niż atenololu, ale niższe w porównaniu z amlodypiną. Ponadto w grupie iwabradyny częstsze były ciężkie arytmie były. Występowanie bradykardii zatokowej było podobne w przypadku iwabradyny i atenololu, ale znacznie częstsze w grupie iwabradyny niż amlodypiny. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było występowanie fosfenów u kilkunastu procent otrzymujących iwabradynę.

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawiona analiza ekonomiczna jest niezgodna z wytycznymi AOTM w 10 na 15 wymagań krytycznych, a analiza wpływu na budżet w zakresie 8 na 10, w związku z czym niemożliwe jest wiarygodne ustalenie realnych kosztów terapii i jej wpływu na budżet. Dane przedstawione przez wnioskodawcę dotyczące wartości sprzedaży dwóch postaci Procoralanu® wskazują na bardzo szybki wzrost w okresie 2007-2008.

Bibliografia:

1. Analiza wnioskodawcy.
2. Fox K et al: Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008, 372:807.
3. Rużyło W: Antianginal Efficacy and Safety of Ivabradine Compared with Amlodipine in Patients with Stable Effort Angina Pectoris. Drugs 2007, 67: 393.
4. Tardiff J-C et al: Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared iwht atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005, 25:2529.