

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 52/16/2010 z dnia 23 sierpnia 2010r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania leku dronedaron
(Multaq®) w leczeniu nieutrwalonego (napadowego lub
przetrwałego) migotania przedsionków, z co najmniej jednym
towarzyszącym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego,
jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Multaq® (dronedaron) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieutrwalonym (napadowym lub przetrwałym) migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym towarzyszącym czynnikiem ryzyka sercowo – naczyniowego: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przebyty incydent naczyniowo – mózgowy, niewydolność serca klasy I lub II według NYHA, wiek co najmniej 75 lat.

Uzasadnienie stanowiska

Dronedaron jest lekiem nowym, obiecującym, ale nie do końca przebadanym m.in. pod kątem bezpieczeństwa stosowania oraz nie ma jeszcze ustalonego miejsca w terapii migotania przedsionków. Z opublikowanych dotąd danych wynika, że dronedaron jest mniej skuteczny od amiodaronu w profilaktyce napadów migotania przedsionków oraz może być związany z ryzykiem progresji niewydolności serca. Ponadto, wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego, co rodzi ryzyko niekontrolowanego wzrostu nakładów na ten lek w razie jego finansowania ze środków publicznych.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak: MZ-PL-460-8152-21/JM/10) z dnia 11 maja 2010r.

Problem zdrowotny

Migotanie przedsionków (AF) jest tachyarytmią nadkomorową, polegającą na nieskoordynowanej czynności elektrycznej przedsionków o częstości >350/min., przewodzonej nieregularnie do komór.¹

U 1/3 – 2/3 pacjentów występuje napadowa postać AF (trwająca <7 dni lub ustępująca samoczynnie). Migotanie przedsionków może być przetrwałe (trwające >7 dni lub wymagające umiarowania) lub utrwalone (u pacjentów po nieskutecznej próbie kardiowersji).¹

Objawy AF związane są z szybką czynnością oraz uszkodzeniem mięśnia sercowego. Należą do nich m.in. kołatnia i niemiierowe bicie serca, obniżenie tolerancji wysiłku, duszność. Ok. 70% napadów AF przebiega bezobjawowo.¹

Chorzy z AF znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka udaru niedokrwienne. Indywidualnej ocenie zagrożenia udarem mózgu służy skala CHADS2, gdzie występowanie czynników ryzyka takich jak: niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek >75 lat, cukrzyca, udar mózgu lub TIA w wywiadzie koreluje z ryzykiem wystąpienia powikłań zatorowych w mózgu. Ryzyko to waha się od 1,9% u pacjentów nie obciążonych aż do 18,2% u pacjentów ze wszystkimi czynnikami ryzyka.¹

AF jest najczęstszą tachyarytmią przedsionkową, III pod względem częstości występowania arytmii serca oraz główną przyczyną hospitalizacji z powodu zaburzeń rytmu serca. Częstość występowania w populacji ogólnej: 0,4 – 1%. Ryzyko wystąpienia AF zwiększają choroby układu krążenia, zaburzenia hormonalne oraz wiek pacjenta.¹

Obecna standardowa terapia

Postępowanie w AF zależy od długości czasu trwania napadu. Napady trwające krócej niż 48h można od razu umiarować kardiowersją elektryczną lub farmakologiczną. Napady trwające dłużej wymagają zabezpieczenia pacjenta przed powikłaniami zatorowymi poprzez 4 tyg. terapię doustnym antagonistą wit. K przed przeprowadzeniem kardiowersji.¹

W zapobieganiu napadom AF stosuje się leki antyarytmiczne z gr. IA, IC oraz III (w praktyce zaleca się propafenon, sotalol lub amiodaron) a także ablację przezskórną lub chirurgiczną.^{1,2}

Wszyscy pacjenci cierpiący na AF wymagają ustalenia wskazań do przewlekłego go leczenia pochodnymi hydroksykumaryny, zgodnie ze skalą CHADS2.¹

Proponowana terapia

Dronedaron wykazuje zdolność blokowania licznych kanałów jonowych, hamując przepływ jonów potasowych (włączając IK(Ach), IKur, IKr, IKs), a dzięki temu wydłuża czas trwania potencjału czynnościowego serca i okresu refrakcji (klasa III). Hamuje także przepływ sodu (klasa Ib) i wapnia (klasa IV). Dronedaron w sposób nie konkurencyjny przeciwdziała również aktywacji receptorów adrenergicznych (klasa II). W zależności od zastosowanego modelu zwierzęcego, dronedaron zapobiega AF lub przywraca prawidłowy rytm zatokowy. Zapobiega także częstoskurczom komorowym i migotaniu komór w kilku modelach zwierzęcych.³

Dronedaron zarejestrowany jest w leczeniu dorosłych, stabilnych klinicznie pacjentów z przebyłym lub trwającym obecnie nieutrwalonym AF w celu zapobiegania nawrotom migotania przedsionków, lub zwolnienia częstości rytmu komór.³ Wnioskowanie wskazanie było zawężone w stosunku do rejestracyjnego i obejmowało leczenie nieutrwalonego (napadowego lub przetrwałego) AF z co najmniej jednym towarzyszącym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego: nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, przebyłym incydem sercowo-naczyniowym, niewydolnością serca w kl. I lub II wg NYHA lub wiekiem co najmniej 75 lat.^{3,4}

Zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 400 mg dwa razy na dobę.³

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej obejmowała badania RCT, porównujące dronedaron do placebo lub amiodaronu oraz porównanie pośrednie dronedaron z innymi lekami antyarytmicznymi stosowanymi w AF.⁴

W badaniu ATHENA, najdłuższym RCT, dronedaron okazał się istotnie lepszy od placebo w zakresie złożonego punktu końcowego, czyli czasu do pierwszej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgonu – HR 0,76 (95% CI: 0,69-0,84) NNT 14, ale nie wpływał na ogólną śmiertelność pacjentów. W analizie *post hoc* stwierdzono niższy hazard względny wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia związanego z udarem – HR 0,66 (95% CI: 0,46-0,96) NNT 100. Badanie to charakteryzowało się dużym odsetkiem chorych wycofanych z badania (ponad 30%) co istotnie podważało jego wiarygodność.⁴

W badaniu DIONYSOS, porównującym bezpośrednio dronedaron do amiodaronu, w zakresie złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego – czas do pierwszego nawrotu AF lub wycofania się z badania z powodu braku skuteczności bądź nietolerancji leczenia, dronedaron okazał się istotnie mniej skuteczny od amiodaronu – HR 1,59 (95 %CI: 1,28-1,98).⁴ Ryzyko wycofania się z badania, z powodu braku skuteczności w grupie dronedaronu, było niemal 4 krotnie wyższe niż w grupie amiodaronu – RR 3,88 (95% CI: 2,21-6,80). Wyniki te są zbieżne z danymi literaturowymi.⁵

W porównaniu pośrednim met. Buchera, dronedaron okazał się istotnie mniej skuteczny od amiodaronu oraz propafenonu w zakresie nawrotu AF. W porównaniu pośrednim metodą MTC, amiodaronu nadal okazywał się bardziej efektywny w zakresie kontroli nawrotów AF ale również związany był z wyższym ryzykiem zgonu niż dronedaron.⁴

Badanie ANDROMEDA, przeprowadzone na populacji pacjentów z niewydolnością serca w klasie III lub IV wg NYHA, zostało przerwane po 2 miesiącach obserwacji z powodu zwiększonej śmiertelności w grupie leczonej dronedaronem – 8,1% vs. 3,8%, HR 2,13 (95% CI: 1,07-4,25). Analiza badania wykazała, że zwiększona śmiertelność związana była z progresją niewydolności serca.⁶

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL, stosowanie dronedaronu wiązało się z głównie z wydłużeniem odstępu QT, reakcjami skórnymi oraz dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego.³

W grupie dronedaronu vs. placebo pacjenci istotnie częściej byli wyłączeni z badania ze względu na działania niepożądane – RR 1,57 (95% CI: 1,31-1,86) NNH 21 oraz częściej doświadczali działań niepożądanych wymagających leczenia – RR 1,04 (95% CI: 1,00-1,08) NNH 37. Były to głównie nasilone dolegliwości ze strony serca, skóry oraz układu pokarmowego.⁴

W porównaniu do amiodaronu, dla złożonego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa (main safety endpoint, MSE) nie wykazano statystycznie istotnych różnic między badanymi lekami – HR 0,80 (95% CI: 0,60-1,07). Dopiero rozbicie tego punktu końcowego na poszczególne komponenty wykazało większe bezpieczeństwo dronedaronu w zakresie zaburzeń tarczycowych i neurologicznych. W porównaniu pośrednim, zwrócono również uwagę na mniejsze ryzyko wystąpienia uszkodzenia wątroby i występowania fotodermatoz u pacjentów leczonych dronedaronem.⁴

EMA wydała w 2009 roku dokument zawierający warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego w sprawie dronedaronu, zawierające m.in. informacje o ograniczeniu stosowania leku u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca i ryzyku interakcji lekowych.⁷

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna, przeprowadzona została na podstawie porównania pośredniego a nie badania bezpośrednio porównującego dronedaron do amiodaronu. Interesujące wskaźniki farmakoekonomiczne dronedaronu – ICER/LYG 5,3 tys. złotych, ICUR 6,9 tys. złotych mogą wynikać z przeszacowania w modelu ekonomicznym efektywności klinicznej dronedaronu, który przecież okazał się istotnie mniej skuteczny od amiodaronu w badaniu bezpośrednim.⁴

Analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie dronedaronu na zasadach zaproponowanych przez Producenta, zwiększyłoby wydatki płatnika publicznego odpowiednio o ok. 0,5; 2,2 i 12 mln złotych w kolejnych latach refundacji.⁴

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna uznała za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Multaq® we wnioskowanym wskazaniu, w ramach wykazu leków refundowanych.

Piśmiennictwo:

1. Wielka interna; Kardiologia cz. II z elementami angiologii pod redakcją P. Pruszczyka, T. Hryniewieckiego, J. Drożdża
2. Stanowisko eksperckie [REDAKCYJNA]
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Multaq®
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF.; Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation; J Am Coll Cardiol. 2009 Sep 15;54(12):1089-95.
6. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J; Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med. 2008 Jun 19;358(25):2678-87.
7. Multaq EPAR Aneks IV. Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego, które należy wdrożyć w krajach członkowskich. 16/12/2009