

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Vernacalant

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5324470	Brinavess	Embalagem de 1 frasco para injectáveis de 25ml de concentrado para solução para perfusão, doseada a 20 mg / ml	Merck Sharp & Dohme, Ltd

Data de indeferimento da autorização de utilização: 17/11/2011

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 3.2.5 – Outros antiarrítmicos

Código ATC: C01BG

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Rápida conversão da fibrilhação auricular de instalação recente em ritmo sinusal, no adulto. Em doentes não submetidos a cirurgia: fibrilhação auricular com ≤ 7 dias de duração e em doentes pós-cirurgia cardíaca: fibrilhação auricular com ≤ 3 dias de duração.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - Todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [infomed](http://infomed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Relativamente a taxas de conversão, numa comparação indirecta com a flecainida o vernacalant não aparenta vantagens sobre a flecainida, e numa comparação directa com a amiodarona, o vernacalant apresenta clara vantagem aos 90 min, alguma vantagem às 4 horas, mas a partir daí não é possível efectuar uma comparação directa, admitindo-se que já não existe vantagem às 8h, e que terá desvantagem às 24 horas.

Em conclusão, numa avaliação comparativa, o vernacalant não demonstra vantagens sobre a flecainida ou sobre a amiodarona.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas

Vernacalant é um medicamento antiarrítmico que actua preferencialmente na aurícula de forma a prolongar o período refractário auricular e retardar, de um modo dependente da frequência, a condução do impulso. Pensa-se que estas

	<p>acções anti-fibrilhatórias sobre os períodos refractários e sobre a condução suprimem a reentrada e são potenciadas nas aurículas durante a fibrilhação auricular. Foi postulado que a selectividade relativa de vernacalant sobre os períodos refractários auriculares versus ventriculares resulta do bloqueio das correntes que são expressas nas aurículas mas não nos ventrículos, bem como da condição electrofisiológica única das aurículas em fibrilhação. Contudo, tem sido documentado um bloqueio de correntes catiónicas, incluindo os canais hERG e os canais de sódio dependentes da voltagem cardíacos, que se encontram presentes nos ventrículos.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador seleccionado	Não aplicável
Valor terapêutico acrescentado	<p>O vernacalant demonstra eficácia contra placebo na conversão da FA para RS, aos 90 min, durante ≥ 1 min, embora no caso de doentes não submetidos a cirurgia cardíaca a eficácia parece ser sobretudo até às 48 h de aparecimento da FA. Não existe clara demonstração de vantagem sobre o placebo na utilização após 48h de aparecimento da FA.</p> <p>O vernacalant poderia ser utilizado na mesma população que faria flecainida, e numa parte da população que faria amiodarona (doença coronária estabilizada, insuficiência cardíaca grau I-II, doentes com hipertensão arterial).</p> <p>Existe um problema de generalização dos resultados dos estudos para a população de doentes com FA de origem recente e sobretudo até às 48 h: o vernacalant não tem indicação na disfunção ventricular esquerda / insuficiência cardíaca grau III-IV, nem na doença coronária não estabilizada (incluindo enfarte de miocárdio ou síndrome coronário agudo), que constituem um grupo importante de doentes com FA de origem recente. A maioria dos casos com FA para os quais o vernacalant tem indicação aprovada apresenta um início insidioso, com dificuldade em determinar o início da FA. Nos estudos com vernacalant também não foram incluídos doentes com FA de tempo indeterminado.</p> <p>A relevância clínica da variável primária dos estudos é questionável, e não existem dados comparativos do vernacalant versus amiodarona após as 4 horas. As taxas comparativas de conversão com a amiodarona: aos 90 min de 17%, entre as 6h – 8h de 56% e às 24 h de 82%. Na comparação às 8h, o vernacalant não tem</p>

demonstração de eficácia superior à amiodarona. Admitindo os dados do ACT-IV, a eficácia do vernacalant às 24 h poderá ser até inferior à da amiodarona.

O AVRO não permitiu comparar a eficácia de conversão no período entre as 6h e as 8 horas, período onde previsivelmente a eficácia da amiodarona será pelo menos idêntica à do vernacalant. Esta questão é importante. Não há evidência clínica robusta que sugira diferenças em outcomes clínicos relativamente a uma conversão nas primeiras duas horas, ou nas 4-6 horas seguintes.

Verificou-se a suspensão prematura de um ensaio (ACT_V) por problema de segurança (dissociação electro-mecânica).

Não existe demonstração de vantagem nas taxas de recorrência de FA sobre os comparadores.

Em conclusão, numa avaliação comparativa, o vernacalant não demonstra vantagens sobre a flecainida ou sobre a amiodarona.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA: Não aplicável

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - RCM Brinavess
- 2 - EPAR Brinavess (disponível no *site* da EMA)
- 3 - Camm et al. A Randomized Active-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Vernakalant to Amiodarone in Recent-Onset Atrial Fibrillation JACC, 2011; 57; 313–21
- 4 - Pratt et al. Usefulness of Vernakalant Hydrochloride Injection for Rapid Conversion of Atrial Fibrillation. Am J Cardiol 2010;106:1277–1283
- 5 - Kowey et al. Vernakalant Hydrochloride for the Rapid Conversion of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009;2:652-659.
- 6 - Roy et al. Vernakalant Hydrochloride for Rapid Conversion of Atrial Fibrillation. A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Circulation. 2008; 117:1518-1525
- 7 - FDA Clinical review, 2007
- 8 - Reisinger J et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. European heart journal 2004; 25; 1318-24
- 9 - Guidelines for the management of atrial fibrillation, SEC, 20105- Cannistra, SA. J Clin Oncol28(19):3101-3103, 2010

-
- 10 - Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;**41**(2):255-262.
- 11 - Letelier L M, Udol K, Ena J, Weaver B, Guyatt G H. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2003;**163**(7):777-785.
- 12 - HAS, compte rendu, 19 janvier 2011.