



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 83/2013 z dnia 27 maja 2013

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Neo-Gilurytmal (prajmalinum) tabletki á 20 mg, we wskazaniu: zaburzenia rytmu serca po postacią: syndrom Wolffa-Parkisona-White'a, napadowe migotanie przedsionków, napadowe częstoskurcze nadkomorowe, komorowe zaburzenia rytmu serca

Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Neo-Gilurytmal (prajmalinum) tabletki á 20 mg, we wskazaniu: zaburzenia rytmu serca po postacią:

- *syndrom Wolffa-Parkisona-White'a,*
- *napadowe migotanie przedsionków,*
- *napadowe częstoskurcze nadkomorowe,*
- *komorowe zaburzenia rytmu serca.*

Uzasadnienie

Neo-Gilurytmal (prajmalinum) jest lekiem archaicznym, nieznajdującym się w żadnych aktualnych wytycznych. Decyzję tę popierają wszyscy eksperci.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Neo-Gilurytmal (prajmalinum) tabletki á 20 mg, we wskazaniu: zaburzenia rytmu serca po postacią: syndrom Wolffa-Parkisona-White'a, napadowe migotanie przedsionków, napadowe częstoskurcze nadkomorowe, komorowe zaburzenia rytmu serca. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.). Wykonano analizę skróconą, ograniczoną do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.

Problem zdrowotny

Syndrom Wolffa-Prakinsona-White'a (WPW) to wrodzona nieprawidłowość, należąca do tzw. zespołów preekscytacji, która polega na obecności pęczka mięśniowego umożliwiającego pobudzenie części komory poza fizjologicznym układem przewodzenia. Za kliniczny zespół Wolffa-Prakinsona-White'a odpowiada pęczek Kenta, łączący przedsionek z komorą poprzez bruzdę przedsionkowo-komorową. Częstość występowania elektrokardiograficznych cech preekscytacji w ogólnej populacji szacuje się na 0,15 – 0,25% w ogólnej populacji.

Migotanie przedsionków (AF) to tachyarytmia nadkomorowa, którą cechuje nieskoordynowane pobudzenie przedsionków prowadzące do upośledzenia ich funkcji mechanicznej. W zapisie EKG nie występują prawidłowe załamki P, a w ich miejsce pojawiają się oscylacje wysokiej częstotliwości lub



fale migotania o różnej amplitudzie, kształcie i szerokości. Napadowym migotaniem przedsionków określa się migotanie trwające ≤ 7 dni lub ustępujące spontanicznie. AF to najczęstsza forma zaburzeń rytmu serca w praktyce klinicznej, będąca przyczyną około 1/3 hospitalizacji z powodu arytmii.

Częstoskurcz nadkomorowy (SVT) to każdy rytm o częstotliwości $>100/\text{min}$, który powstaje powyżej pęczka Hisa. Częstoskurcz nadkomorowy może być napadowy lub ustawiczny ($>50\%$ czasu doby). Szacuje się, że częstość występowania SVT w populacji ogólnej wynosi 0,2-0,35%.

Komorowe zaburzenia rytmu serca to arytmie powstające poniżej rozwidlenia pęczka Hisa, które mogą występować w postaci dodatkowych pobudzeń komorowych lub złożonych pobudzeń dodatkowych (RVPC). Arytmie komorowe występują powszechnie i mogą pojawiać się u osób z lub bez chorób serca. Częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem i uszkodzeniem serca.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Neo-Gilurytmal (prajmalinum) tabletki á 20 mg (grupa farmakoterapeutyczna: preparaty przeciwaritmiczne należące do klasy IA, kod ATC: C01BA) zawiera substancję czynną prajmalinę będącą (pochodna ajmaliny), zaliczana do leków antyarytmicznych grupy IA. Prajmalina hamuje szybki dokomórkowy prąd sodowy, przez co zwalnia szybkość depolaryzacji w fazie 0 potencjału czynnościowego. W rezultacie prajmalina zmniejsza szybkość przewodzenia przedsionkowego oraz komorowego. Czas trwania potencjału czynnościowego oraz refrakcji kardiomiocytów przedsionków i komór zostaje wydłużony. Prajmalina wpływa także na wydłużenie czasu depolaryzacji we włóknach układu bodźcowo-przewodzącego, hamując powstawanie pobudzeń samoistnych. Prajmalina znacznie zwiększa falę pobudzenia ze sztucznego rozrusznika serca.

Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu na Węgrzech, w Czechach, Austrii i Niemczech (wskazania: objawowe tachyarytmie nadkomorowe wymagające leczenia: napadowe migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy powiązany z zespołem WPW, tachykardie węzłowe oraz ciężki częstoskurcz komorowy, o ile w ocenie klinicznej jest stanem zagrożenia życia).

Alternatywne technologie medyczne

Według opinii ekspertów:

- Komparatory w leczeniu Syndromu Wolffa–Parkinsona–White’a: brak aktywnego leczenia, amiodaron, prokainamid, beta adrenolityki oraz zabieg ablacji.
- Komparatory w leczeniu napadowego migotania przedsionków: amiodaron, dronedaron, dizopiramid, flekainid, prokainamid, propafenon, tokainid oraz karbamazepinę.
- Komparatory w leczeniu napadowych częstoskurczów nadkomorowych: beta-adrenolityki, sotalol, amiodaron, wszczepienie kardiowertera-defibrylatora, ablacja RF.
- Komparatory w terapii komorowych zaburzeń rytmu serca: amiodaron, biosotal, beta adrenolityki, wszczepienie kardiowertera-defibrylatora oraz zabieg ablacji.

Dodatkowo, przegląd literatury wskazuje na możliwość stosowania innych leków przeciwaritmicznych, takich jak amiodaron, chinidyna, dizopiramid, flekainid, prokainamid, propafenon, sotalol oraz tokainid. Niemniej – część z tych leków jest wycofana z obrotu (efekty niepożądane), a dostępne (amiodaron, sotalol) stosowane są głównie w stanach ostrych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Skróconą analizę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na 5 randomizowanych badaniach klinicznych (z 2 badań wykorzystano wyłącznie abstrakt) oraz 6 publikacjach odnoszących się do badań obserwacyjnych oceniających efektywność i bezpieczeństwo stosowania prajmaliny w terapii zaburzeń rytmu serca.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również 1 przegląd systematyczny Cochrane, którego celem była ocena wpływu długotrwałego leczenia z wykorzystaniem leków antyarytmicznych u pacjentów z

migotaniem przedsionków (w przeglądzie nie uwzględniono badań dotyczących stosowania prajmaliny).

Nie odnaleziono żadnych badań wysokiej jakości oceniającej stosowanie prajmaliny w leczeniu zespołu Wolffa–Parkinsona–White’a.

W związku z faktem, że prajmalina (PRA) wprowadzana została do obrotu w roku 1968, gdy nie wdrożono jeszcze obecnych standardów wykazywania efektywności klinicznej, odnalezione badania są niskiej jakości.

W badaniu Schwartzkopff 1983 (randomizowane, podwójnie zaślepione, 20 pacjentów) porównującym skuteczność tokainidu i prajmaliny w leczeniu arytmii komorowych, odnotowano istotną statystycznie redukcję średniej częstości przedwczesnych pobudzeń komorowych na godzinę (VPC/h) w grupie prajmaliny (397 VPC/h) i tokainidu (524 VPC/h) w porównaniu do placebo. Odnotowano ponad 75% redukcję średniej ilości VPC’s w porównaniu do placebo u 5 pacjentów (84,4% dla tokainidu, 93,9% dla prajmaliny). Odnotowano również redukcję stopnia arytmii wg skali Lowna oraz redukcję częstości występowania salw pobudzeń oraz częstoskurczu komorowego zarówno po podaniu prajmaliny jak i tokainidu.

Randomizowane badanie porównawcze (Chiarello 1983) oceniające skuteczność prajmaliny w porównaniu do dyzopiramidu na populacji 13 pacjentów wskazało na porównywalny poziom redukcji częstoskurczu komorowego u pacjentów stosujących zarówno dyzopiramid jak i prajmalinę. EKG wykazało istotną statystycznie redukcję przedwczesnych pobudzeń komorowych podczas stosowania prajmaliny ($56,7 \pm 12,8\%$, $p < 0,05$), podczas stosowania dyzopiramidu $62,1 \pm 14,1\%$ ($p < 0,01$) w porównaniu do placebo. Dodatkowo stwierdzono przejście objawów arytmii na niższy poziom w skali Lowna u 8 pacjentów leczonych PRA i 9 leczonych DYZ. Wg autorów badania dwa badane leki mogą być z powodzeniem stosowane w redukcji przedwczesnych pobudzeń komorowych i leczeniu tachykardii komorowych.

Randomizowane badanie porównujące skuteczność magnezu i prajmaliny w zapobieganiu napadowym tachyarytmii nadkomorowym (Dłużniewski 1994, populacja 60 pacjentów) wykazało, iż prajmalina ma wyższą skuteczność (60%) niż magnez (30%), natomiast terapia skojarzona wykazała podobną skuteczność (65%), jak sama prajmalina, przy niższych dawkach leku i rzadszym występowaniu objawów złej tolerancji (10% vs 20%).

Wszystkie uwzględnione badania obserwacyjne wskazują na dużą efektywność prajmaliny w leczeniu częstoskurczu komorowego i nadkomorowego (skuteczna redukcja dodatkowych pobudzeń przedwczesnych i dodatkowych, zarówno komorowych, jak i nadkomorowych). Jedno badanie wskazuje też na skuteczność prajmaliny w napadowym migotaniu przedsionków.

Należy jednak pamiętać, że uwzględnione badania prowadzone były w większości latach 80. i 90., dlatego też ich jakość i metodologia odbiegają od aktualnie obowiązujących standardów

Bezpieczeństwo

Uwzględnione badania oraz dowody naukowe wskazują na występowanie następujących działań niepożądanych: ujawnienie lub nasilenie niewydolności krążenia, zaburzeń rytmu serca, w migotaniu przedsionków - gwałtowne przyspieszenie rytmu komorowego, bradykardia zatokowa różnego stopnia, blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy. Stosunkowo rzadko obserwowano wystąpienie cholestazy wewnątrzwątrobowej – ustępującej po odstawieniu leku, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, utrata łaknienia), uderzenia gorąca i bóle głowy, przemijający wzrost aktywności aminotransferaz, zmiany obrazu morfologicznego krwi (leukopenia, trombocytopenia). Bardzo rzadko objawy immunologiczne ze strony innych narządów: zmiany skórne, bóle stawowe, kłębuszkowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, hemoliza, zahamowanie czynności szpiku, podwyższenie poziomu IgE, IgG, IgM oraz przeciwciał przeciwmitochondrialnych i przeciwdądrowych. Wyjątkowo rzadko donoszono o zaburzeniach widzenia (widzenie podwójne, nieostre), które wykazują zależność dawki i ustępują całkowicie po jej zredukowaniu bądź odstawieniu leku.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie dotyczy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

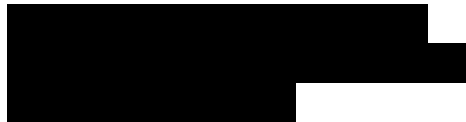
Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną dotyczącą terapii chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu serca, 6 rekomendacji dotyczących leczenia migotania przedsionków, 2 rekomendacje dotyczące leczenia częstoskurczów nadkomorowych oraz jedną odnoszącą się do leczenia chorób serca u kobiet w ciąży. Z tego, w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego (ACC) oraz Amerykańskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego (AHA) dotyczących leczenia migotania przedsionków i częstoskurczu nadkomorowego nie odnaleziono odniesień do przedmiotowej technologii medycznej. Wytyczne ACC/AHA/ESC 2006 dotyczące komorowych zaburzeń rytmu serca wskazują, że w Europie dopuszcza się zastosowanie ajmaliny (prajmalina (podanie doustne) stanowi lepiej przyswajalną pochodną ajmaliny (podanie dożylnie)) w leczeniu nawrotowego częstoskurczu nadkomorowego oraz utrwalonego częstoskurczu komorowego jako leku kolejnego wyboru.

Odnaleziono 1 rekomendację ekspercką z 1998 r. dopuszczającą doustne stosowanie prajmaliny w ostrych napadach tachyarytmii przy współistniejącym zespole preekscytacji.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-OT-0431-4/2013, "Neo-Gilurytmal (prajmalinum) tabletki á 20 mg, we wskazaniu: zaburzenia rytmu serca po postacią: syndrom Wolffa-Parkisona-White'a, napadowe migotanie przedsionków, napadowe częstoskurcze nadkomorowe, komorowe zaburzenia rytmu serca", maj 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.