



## Rekomendacja nr 66/2018

z dnia 6 lipca 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów  
lecniczych: Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki / tabletki á 100 mg;  
Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki á 250 mg, we wskazaniach:  
arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie  
predsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne  
pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne  
pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie  
i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem  
drogi odpływu lewej komory, kardiomiopatia rozstrzeniowa**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki / tabletki á 100 mg; Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki á 250 mg, we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory.

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktów leczniczych: Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki / tabletki á 100 mg; Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki á 250 mg, we wskazaniu: kardiomiopatia rozstrzeniowa.

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki / tabletki á 100 mg; Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki á 250 mg, we wskazaniach: arytmie nadkomorowe



(migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory oraz niezasadne we wskazaniu: kardiomiopatia rozstrzeniowa.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dowody naukowe, w większości słabej lub umiarkowanej jakości, odnoszące się do stosowania dyzopiramidu we wskazaniach obejmujących arytmie nadkomorowe i komorowe oraz kardiomiopatię przerostową z zawężeniem drogi odpływu lewej komory. Natomiast w przypadku wskazania: kardiomiopatia rozstrzeniowa nie odnaleziono badań, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Wyniki oceny skuteczności stosowania dyzopiramidu potwierdzają skuteczność dyzopiramidu w ograniczaniu arytmii nadkomorowych i komorowych u wybranych chorych. Jednakże wyniki przeglądu systematycznego literatury wskazują na ryzyko działania proarytmicznego i możliwy wzrost śmiertelności u chorych otrzymujących leki antyarytmiczne z grupy I, do której należy dyzopiramid.

Wyniki odnalezionych badań wskazują także na skuteczność dyzopiramidu w obniżaniu gradientu przepływu u chorych z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu. Aczkolwiek brak jest danych potwierdzających korzystny wpływ leku na punkt końcowy dotyczący śmiertelności w tej populacji.

Należy podkreślić, że podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych odnoszących się do wszystkich analizowanych wskazań, w tym brak jakichkolwiek badań spełniających warunki włączenia do przeglądu systematycznego w przypadku wskazania: kardiomiopatia rozstrzeniowa. Większość badań uwzględnionych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dyzopiramidu zostało przeprowadzonych w małych grupach pacjentów, a w niektórych badaniach nie przedstawiono informacji nt. okresu obserwacji/leczenia, co wpływa na wiarygodność wnioskowania.

Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają dyzopiramid, jako terapię we wszystkich analizowanych wskazaniach z wyjątkiem wskazania: kardiomiopatia rozstrzeniowa.

Zdaniem eksperta klinicznego, terapia dyzopiramidem powinna być finansowana ze środków publicznych we wnioskowanych wskazaniach u wybranych pacjentów – szczególnie u osób z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu oraz u pacjentów z wagotoniczną postacią migotania przedsionków oraz u osób z migotaniem przedsionków, u których zabieg ablacji podłoża arytmii i/lub inne dostępne w Polsce leki (propafenon, sotalol, amiodaron) są nieskuteczne lub ich stosowanie jest niemożliwe z powodu działań ubocznych.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w analizowanych wskazaniach w latach 2016-2017 wydano łącznie 41 zgód na sprowadzenie produktów leczniczych Rythmodan i Rythmodan Retard w ramach importu docelowego, sprowadzając łącznie 391 opakowań leków, na łączną kwotę 10 863 zł brutto.

Z uwagi na ograniczone stosowanie leku (import docelowy), a także rzadkość występowania niektórych z ww. chorób prawdopodobne jest, że wydatki płatnika publicznego zostaną

utrzymane na podobnym poziomie, aczkolwiek brak jest danych umożliwiających przeprowadzenie stosownych obliczeń.

Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, za stosowaniem leku w ściśle wyselekcjonowanej grupie chorych przemawiają jego szczególne właściwości farmakologiczne i wieloletnie doświadczenie kliniczne.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych: Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki / tabletki á 100 mg; Rythmodan Retard (dyzopiramid), kapsułki á 250 mg, we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory, kardiomiopatia rozstrzeniowa, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

#### Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca

Migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation, AF) jest najczęstszą tachykardią nadkomorową, którą cechuje szybka (350-700/min), nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemierny rytm komór. AF dotyczy od 1% do > 2% osób dorosłych, częściej mężczyzn. Szacuje się, że w Polsce migotanie przedsionków występuje u 600 000-700 000 osób. W populacji ogólnej ok. 85% chorych z migotaniem przedsionków ma >65 lat.

Trzepotanie przedsionków (ang. atrial flutter AFI) jest szybkim, uporządkowanym rytmem przedsionkowym o częstotliwości zwykle 250-350/min. AFI stwierdza się u ok. 10% chorych z tachyarytmią nadkomorową i występuje 2-krotnie częściej u mężczyzn. Całkowita częstość występowania wynosi 0,09%, a u ok. 50% z tych chorych występuje również migotanie przedsionków.

Dodatkowe pobudzenia nadkomorowe (ang. premature ventricular contraction, PVC) powstają poza węzłem zatokowym – w przedsionku, w żyłach uchodzących do przedsionków (żyły płucne, żyły główne, zatoka wieńcowa) lub w łączu przedsionkowo-komorowym (AV) (wyspecjalizowane tkanki wokół węzła AV). Jest to powszechna arytmia u osób zdrowych (liczba pobudzeń < 100-200/d).

Częstoskurcz przedsionkowy (ang. atrial tachycardia, AT) jest napadowym lub ustawicznym częstoskurczem powstającym w przedsionku poza węzłem zatokowym. Jednoogniskowy AT stanowi ok. 10% częstoskurczów nadkomorowych. Wielogniskowy AT jest arytmia rzadką.

Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca stanowią zagrożenie dla życia, gdy występują w sercu uszkodzonym i/lub przebiegają z szybką czynnością komór.

Komorowe zaburzenia rytmu serca to arytmie powstające poniżej rozwidlenia pęczka Hisa: dodatkowe pobudzenia komorowe (ang. atrial extrasystoles), częstoskurcz komorowy (ang. ventricular tachycardia), trzepotanie komór (ang. atrial flutter), migotanie komór (ang. atrial fibrillation). Arytmie komorowe typu pobudzeń dodatkowych zwykle przebiegają bezobjawowo. U chorych mających objawy choroby, arytmia jest określana jako uczucie „uciekania serca do gardła lub żołądka”, klucia w okolicy przedsercowej lub kołatania serca. Wystąpienie częstoskurczu komorowego lub migotania komór powoduje omdlenie lub zatrzymanie czynności serca. Arytmie komorowe są powszechne. Częstość występowania arytmii komorowych wzrasta wraz z wiekiem oraz ze stopniem uszkodzenia

serca. Mogą także występować u osób zdrowych (do 200 na dobę, a u osób starszych nawet do 1 000 pobudzeń na dobę).

Kardiomiopatia przerostowa jest chorobą mięśnia sercowego najczęściej uwarunkowaną genetycznie. Obraz kliniczny jest zróżnicowany. U 10% chorych rozwija się skurczowa niewydolność serca. Częstość występowania 0,02 - 0,23% w populacji osób dorosłych, a roczna śmiertelność wynosi około 1%. W ok. 70% przypadków występuje rodzinie. Blisko 25% chorych dożywa  $\geq$  75 lat.

Kardiomiopatia rozstrzeniowa to choroba mięśnia sercowego charakteryzująca się poszerzeniem lewej i/lub prawej komory, z upośledzeniem czynności skurczowej. Zapadalność szacuje się na 5-8/100 000/rok i stale rośnie. Najczęściej stwierdza się objawy zastoinowej niewydolności serca o różnym nasileniu. Około  $\frac{1}{4}$  chorych umiera w ciągu roku od rozpoznania,  $\frac{1}{2}$  w ciągu 5 lat, a u  $\frac{1}{4}$  chorych następuje samoistna poprawa.

Podobne elektrokardiograficznie arytmie mogą mieć różną przyczynę i różne znaczenie rokownicze.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Według odnalezionych wytycznych klinicznych do opcji terapeutycznych stosowanych w analizowanych wskazaniach należą orpócz ocenianego dyzopiramidu: amiodaron, beta-adrenolityki, chinidyna, digoksyna, diltiazem, dofetylid, dronedaron, flekainid, ibutyliid, meksyletyna, prokainamid, propafenon, ranolazyna, sotalol, werapamil oraz wernakalant. Rekomendowane jest także przeprowadzenie zabiegu ablacji, a w określonych przypadkach wszczepienie kardiowertera-defibrylatora.

Zdaniem eksperta klinicznego technologiami alternatywnymi dla wnioskowanego dyzopiramidu jest zabieg ablacji podłoża arytmii, szczególnie w odniesieniu do wskazań: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcze nadkomorowe) oraz arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór). Natomiast we wskazaniach kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory oraz kardiomiopatia rozstrzeniowa alternatywną technologię stanowi odpowiednio dobrana farmakoterapia, a u wybranych pacjentów implantacja kardiowertera-defibrylatora (ICD).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 r., poz. 129), w Polsce aktualnie refundowane w analizowanych wskazaniach są trzy substancje czynne:

- amiodaron, we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;
- bisoprolol, we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6 roku życia;
- propafenon, we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca - profilaktyka nawrotów; zaburzenia rytmu serca w zespole WPW inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18 roku życia; komorowe zaburzenia rytmu serca inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia.

Ponadto, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 10 listopada 2017 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2295), wśród obecnie finansowanych świadczeń ze środków publicznych w Polsce, finansowane jest wszczepianie kardiowertera-defibrylatora (ICD).

Podsumowując, technologiami alternatywnymi dla dyzopiramidu stosowanego we wnioskowanych wskazaniach są: amiodaron, bisoprolol i propafenon oraz zabieg ablacji podłoża arytmii. Ponadto, u niektórych pacjentów z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu lewej komory lub kardiomiopatią rozstrzeniową alternatywną opcję terapeutyczną może stanowić wszczępienie kardiowertera-defibrylatora (ang. implantable cardioverter defibrillator, ICD).

### Opis wnioskowanego świadczenia

Z uwagi na fakt, iż produkty lecznicze Rythmodan (dyzopiramid) oraz Rythmodan Retard (dyzopiramid) nie są zarejestrowane w Polsce, informacje o ocenianej technologii medycznej przedstawiono na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL), odnalezionych na stronie internetowej eMC (ang. the electronic Medicines Compendium), zawierającej informacje o lekach dopuszczonych do użycia na terenie Wielkiej Brytanii oraz na stronie brytyjskiej agencji Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency.

Zgodnie z ChPL Rythmodan, lek zawiera substancję czynną dyzopiramid i należy do grupy 1 leków antyarytmicznych. Dyzopiramid wpływa na zmniejszenie aktywności błonowej, przedłuża okres efektywnej refrakcji (ang. effective refractory period, ERP), skraca ERP w węźle przedsionkowo-komorowym (węzeł A-V) oraz przedłuża przewodzenie w szlakach dodatkowych. Dyzopiramid jest depresorem mięśnia sercowego, ma działanie cholinolityczne.

Na podstawie ChPL Rythmodan lek jest stosowany w leczeniu arytmii serca, zaś jego wskazania rejestracyjne obejmują:

- Prewencję oraz leczenie arytmii występujących po zawale mięśnia sercowego;
- Utrzymywanie prawidłowego rytmu serca po elektrokonwersji u pacjentów z migotaniem przedsionków, trzepotaniem przedsionków;
- Utrzymujące się dodatkowe skurcze komorowe;
- Kontrolę arytmii po zastosowaniu naporstnicy lub podobnych glikozydów;
- Tłumienie arytmii podczas zabiegów chirurgicznych, np. cewnikowania serca;
- Zapobieganie napadowemu częstoskurczowi nadkomorowemu;
- Inne rodzaje arytmii, np. dodatkowe skurcze przedsionkowe, zespół Wolff-Parkinson-White.

Natomiast, zgodnie z ChPL Rythmodan Retard, lek jest stosowany w prewencji oraz leczeniu różnych rodzajów arytmii serca, a jego wskazania rejestracyjne obejmują:

- Utrzymywanie prawidłowego rytmu serca po konwersji za pomocą farmakoterapii lub elektrokonwersji;
- Prewencję arytmii po zawale serca;
- Leczenie uporczywych skurczów komorowych i przedsionkowych, napadowego częstoskurczu nadkomorowego, zespołu Wolff-Parkinson-White;
- Tłumienie arytmii podczas zabiegów chirurgicznych;
- Kontrolę arytmii po zastosowaniu naporstnicy lub podobnych glikozydów;

Wskazania wnioskowane częściowo korespondują ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia oceniane produkty lecznicze, w okresie 2016-2017 zostały sprowadzone w ramach importu docelowego we wnioskowanych wskazaniach,

z wyjątkiem wskazania kardiomiopatia rozstrzeniowa. Wydano łącznie 41 zgód na refundację 391 opakowań leków.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dyzopiramidu przeprowadzono w poszczególnych wskazaniach na podstawie opisanych poniżej dowodów naukowych:

#### Arytmie nadkomorowe

W wyniku wyszukiwania odnaleziono następujące dowody naukowe:

- Lafuente-Lafuente 2015 – przegląd systematyczny (Cochrane Colaboration), dotyczący pacjentów (> 16 lat) z migotaniem przedsionków, którzy mieli przywracany rytm zatokowy za pomocą leków antyarytmicznych. Do przeglądu włączono 3 badania RCT odnoszące się do stosowania dyzopiramidu u pacjentów z arytmiami nadkomorowymi, z ukrytą alokacją uczestników do interwencji lub placebo (łączna liczba pacjentów wynosiła 230):
  - Karlson 1998 – RCT, podwójnie zaślepienie, pacjenci z przetrwałym migotaniem przedsionków (ang. persistent atrial fibrillation); dyzopiramid 500 mg/d vs. placebo; warfaryna w razie potrzeby; 92 pacjentów;
  - Lloyd 1984 – RCT, podwójnie zaślepienie, pacjenci z przetrwałym migotaniem przedsionków (ang. persistent atrial fibrillation); dyzopiramid 450 mg/d vs. chinidyna 1,4 g/d vs. placebo; warfaryna w razie potrzeby; 82 pacjentów;
  - PRODIS 1996 – RCT, podwójnie zaślepienie, pacjenci z przetrwałym migotaniem przedsionków (ang. persistent atrial fibrillation); dyzopiramid 750 mg/d vs. propafenon 900 mg/d vs. placebo; warfaryna w razie potrzeby; 56 pacjentów.

Oceniano wpływ leczenia lekami przeciwarytmicznymi w odniesieniu do punktów końcowych obejmujących: zgon, udar, zatorowość, działania niepożądane leków i nawroty migotania przedsionków. Okres obserwacji nie był krótszy niż sześć miesięcy. Jakość przeglądu oceniono na 9/11pkt w skali AMSTAR.

- Prystkowsky 1990 – otwarte badanie obserwacyjne, prospektywne, niezaślepienie, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania dyzopiramidu u pacjentów z arytmiami komorowymi i nadkomorowymi. W badaniu nie przedstawiono danych nt. liczby ośrodków, typu hipotezy, okresu obserwacji. Liczba pacjentów: 217. Interwencje: dyzopiramid - początkowa dawka dyzopiramidu 473 ± 177 mg/dzień (zakres 200-1200 mg/dzień), po wypisaniu ze szpitala, dawka dyzopiramidu 491 ± 193 mg/dzień (zakres 100-1200 mg/dzień). Jakość badania oceniono na 7/8 pkt w skali NOS.

- Carrasco 1985 – podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie typu cross-over, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dyzopiramidu z placebo u pacjentów z arytmiami komorowymi i nadkomorowymi. W badaniu nie przedstawiono danych nt. liczby ośrodków, typu hipotezy, okresu obserwacji. Liczba pacjentów: 17. Interwencje: dysopyramid początkowa dawka 7 mg/kg dzień, następnie dawka 300-700 mg/dzień. Jakość badania oceniono na 3/5 pkt w skali Jadad.

#### Arytmie komorowe

- Jonason 1988 – wieloośrodkowe (3), badanie randomizowane, pojedynczo zaślepienie, typu cross-over, dwuramiennie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania propafenonu w porównaniu z dyzopiramidem u pacjentów z przewlekłymi przedwczesnymi pobudzeniami komorowymi (ang. prematureventricularcomplex, PVC) powodującymi kołatanie serca. Okres obserwacji: 4 tyg. Liczba pacjentów: 38. Interwencja: propafenon (150 mg x4/d), dyzopiramid (100 mg x4/d), placebo. Jakość badania oceniono na 2/5 pkt w skali Jadad;
- Libersa 1987 – podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie typu cross-over, dwuramiennie, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo propafenonu z dyzopiramidem u pacjentów z przewlekłymi arytmiami komorowymi. W badaniu nie przedstawiono informacji nt. liczby ośrodków i okresu obserwacji. Liczba pacjentów: 10. Interwencja: dyzopiramid (200 mg), propafenon (300 mg), placebo. Jakość badania oceniono na 3/5 pkt w skali Jadad;
- Naccarella 1985 – podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie typu cross-over, dwuramiennie, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo propafenonu z dyzopiramidem u pacjentów z przewlekłymi arytmiami komorowymi. W badaniu nie przedstawiono informacji nt. liczby ośrodków i okresu obserwacji. Okres obserwacji: 35 dni. Liczba pacjentów: 16. Interwencja: dyzopiramid (200 mg podawany 3xd), propafenon (300 mg podawany 3xd), placebo. Jakość badania oceniono na 3/5 pkt w skali Jadad;
- Carrasco 1985 – badanie opisano w części odnoszącej się do wskazania: arytmie nadkomorowe.

#### Kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem odpływu lewej komory

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 badania:

- Haruki 2014 – badanie retrospektywne, jednoośrodkowe, dwuramiennie, bez randomizacji, w którym porównywano wpływ stosowania flekainidu ze stosowaniem dyzopiramidu na ciśnienie w lewej komorze serca i objawy kardiomiopatii przerostowej. W badaniu nie przedstawiono informacji nt. okresu obserwacji. Liczba pacjentów: 48. Interwencja: flekainid – 15 pacjentów, dyzopiramid – 33 pacjentów. Jakość badania oceniono na 7/8 pkt w skali NOS;
- Hartmann 1992 – badanie kliniczne, typu cross-over, czteroramiennie, bez randomizacji, w którym oceniano wpływ dyzopiramidu i propranolu w porównaniu z placebo na funkcje lewej komory u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, w spoczynku oraz podczas ćwiczeń. W badaniu nie przedstawiono informacji nt. liczby ośrodków. Okres obserwacji: około 8 tyg. Liczba pacjentów: 19. Interwencja: dyzopiramid, propranolol. Jakość badania oceniono na 8/8 pkt w skali NOS.

#### Kardiomiopatia rozstrzeniowa

Nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dyzopiramidu w leczeniu kardiomiopatii rozstrzeniowej.

## Skuteczność

### Arytmie nadkomorowe

- Lafuente-Lafuente 2015
  - Autorzy przeglądu konkludują, że leki przeciwarytmiczne klasy IA, IC i III, leki klasy II (beta-blokery), są umiarkowanie skuteczne w utrzymaniu rytmu zatokowego po konwersji migotania przedsionków. Jednak uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie.
- Carrasco 1985
  - U 3 z 16 pacjentów (20%) odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie średniej godzinowej częstości występowania dodatkowych skurczów nadkomorowych (ang. supraventricular extrasystoles), przy jednoczesnej supresji częstoskurczów nadkomorowych. U 7 pacjentów (40%) zaobserwowano supresję częstoskurczów nadkomorowych, bez wpływu na częstość występowania dodatkowych skurczów nadkomorowych.

### Arytmie komorowe

- Jonason 1988

#### Liczba PVC

- Liczba PVC w trakcie leczenia dyzopiramidem lub propafenonem w porównaniu do okresu przed leczeniem została zmniejszona odpowiednio o 63,5% w przypadku dyzopiramidu vs 91,4% w przypadku propafenonu. Różnice w skuteczności leczenia pomiędzy lekami były istotne statystycznie;
- Liczba PVC została zmniejszona u 14% (5 pacjentów) w czasie stosowania dyzopiramidu i u 24% (9 pacjentów) w czasie stosowania propafenonu, przy czym odnotowane różnice nie były istotne statystycznie;
- 80% redukcję liczby PVC osiągnęło 43% (16 pacjentów) w czasie stosowania dyzopiramidu i 59% (22 pacjentów) w czasie stosowania propafenonu. Wyniki nie były istotne statystycznie;
- U 3 pacjentów zaobserwowano wzrost liczby PVC w czasie stosowania dyzopiramidu, natomiast w czasie leczenia propafenonem u 1 pacjenta.

#### Arytmie komorowe

- Spośród 32 pacjentów z epizodami bigemiii, 90% redukcję epizodów stwierdzono u 19 pacjentów po leczeniu dyzopiramidem oraz u 23 pacjentów po zastosowaniu propafenonu, przy czym różnice nie były istotne statystycznie. U jednego pacjenta w trakcie leczenia dyzopiramidem liczba bigemiii wzrosła 20. krotnie;
- Spośród 22 pacjentów z parą pobudzeń komorowych (ang. couplets) w okresach badania, w których podawano placebo, supresję par pobudzeń komorowych o co najmniej 90% stwierdzono u 16 pacjentów w czasie stosowania dyzopiramidu oraz u 18 pacjentów w czasie stosowania propafenonu. Odnotowane różnice nie były istotne statystycznie. W trakcie stosowania dyzopiramidu, u 2 pacjentów stwierdzono zwiększenie liczby par pobudzeń komorowych;
- Krótkie i nietrwałe arytmie komorowe zaobserwowano u 9 pacjentów w okresie podawania im placebo, poprzedzającym zastosowanie dyzopiramidu: u 5 spośród tych pacjentów zaobserwowane arytmie zostały zniesione poprzez leczenie



dyzopiramidem. W odniesieniu do propafenonu było to odpowiednio 11 pacjentów i 8 pacjentów. Zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. U jednego pacjenta liczba arytmii wrosła z 8 do 626/d w czasie stosowania propafenonu. U 2 pacjentów bez epizodów arytmii komorowych w czasie stosowania placebo, w okresie stosowania dyzopiramidu zaobserwowano arytmie komorowe (odpowiednio 1 i 7 epizodów VT);

#### Zmiany w odstępie PQ

- Przedział PR i czas trwania zespołu QRS były przedłużone w przypadku obu leków, jednakże w przypadku zastosowania dyzopiramidu przedłużenie to było mniej wyraźne niż podczas stosowania propafenonu. Wyniki były istotne statystycznie;

#### Preferencje pacjentów dotyczące leczenia

- Dyzopiramid stanowił preferencyjny lek dla 38% pacjentów (14 osób), 49% (18 pacjentów) preferowało stosowanie propafenonu, natomiast 13% (5 osób) nie wskazało preferowanego leku. Odstęp QT był znacząco wydłużony w przypadku stosowania dyzopiramidu, natomiast pozostał niezmienny podczas stosowania propafenonu. Wyniki były istotne statystycznie.

#### • Libersa 1987

##### Ektopia komorowa

- W przypadku nieuwzględnienia pacjentów, u których wzrosła liczba przedwczesnych pobudeń komorowych, średnie zmniejszenie przedwczesnych pobudeń komorowych w czasie stosowania dyzopiramidu wyniosło 47%, natomiast w czasie stosowania propafenonu wyniosło 91%. Ponad 80% redukcję liczby przedwczesnych pobudeń komorowych uzyskało 2 z 9 pacjentów po zastosowaniu dyzopiramidu, natomiast po zastosowaniu propafenonu: 5 z 9 pacjentów;

W trakcie fazy kontrolnej badania u 8 pacjentów stwierdzono ciężką arytmie. Całkowite ustąpienie arytmii stwierdzono u 2 z 8 pacjentów po zastosowaniu dyzopiramidu i u 5 z 8 pacjentów po zastosowaniu propafenonu. U jednego pacjenta w trakcie leczenia dyzopiramidem wzrosła liczba epizodów arytmii, natomiast w trakcie leczenia propafenonem u żadnego;

##### Przewodzenie

- W trakcie stosowania dyzopiramidu nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian odnoszących się do odcinka RP, QRS lub QT w porównaniu do wartości uzyskanych podczas okresu kontrolnego badania. W trakcie stosowania propafenonu stwierdzono istotny statystycznie wzrost interwału PR o 15% oraz QRS o 19%.

#### • Naccarella 1985

##### Częstość PVC

- Stosowanie dyzopiramidu w porównaniu z placebo spowodowało istotną statystycznie redukcję częstości PVC o  $67 \pm 28\%$ , średnia częstość PVC po zastosowanym leczeniu wyniosła  $228 \pm 271$  epizodów PVC/h (zakres: 5 do 920 PVC/h). W odniesieniu do propafenonu w porównaniu z placebo, terapia propafenonem spowodowała istotną statystycznie redukcję częstości PVC o  $66 \pm 54\%$ . Częstość PVC została zredukowana do  $100 \pm 125$  epizodów PVC/h (zakres: 0 do 423 PVC/h);

- Redukcję liczby PVC o ponad 70% stwierdzono u 56% (9 na 16 pacjentów) podczas terapii dyzopiramidem, a podczas leczenia propafenonem u 68% (11 na 16 pacjentów);
- Ponad 90% redukcję PVC uzyskano u 4 pacjentów podczas leczenia dyzopiramidem i u 9 podczas leczenia propafenonem, a wynik był istotny statystycznie;
- Ponadto, w odniesieniu do tych punktów końcowych, oba leki (dyzopiramid i propafenon) okazały się skuteczne w leczeniu u 7 pacjentów, natomiast u 3 pacjentów obie terapie były nieskuteczne. Dla 2 pacjentów jedynym skutecznym lekiem był dyzopiramid, natomiast propafenon okazał się jedynym skutecznym lekiem dla 4 pacjentów;
- Podczas stosowania dyzopiramidu u 9 z 14 pacjentów redukcji uległy złożone postaci PVC, a podczas stosowania propafenonu: u 11 z 14 pacjentów.
- Carrasco 1985
  - U 12 z 15 pacjentów (80%) odnotowano istotną statystyczną redukcję komorowych zaburzeń rytmu serca (ang. complex ventricular arrhythmias) w okresie podawania placebo, natomiast u 4 z 17 (24%) pacjentów nastąpiła istotna statystycznie redukcja średniej godzinowej częstości występowania przedwczesnych pobudzeń komorowych (ang. premature ventricular contraction);
  - Zgonie z przyjętymi kryteriami skuteczności leków antyarytmicznych uznano, że stosowanie leczenia dyzopiramidem było całkowicie skuteczne u 3 (18%) pacjentów, u 8 (52%) było częściowo skuteczne, u 6 (30%) było nieskuteczne.

#### Kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem odpływu lewej komory

- Haruki 2014

##### Poprawa gradientu ciśnienia oraz objawów

- W grupie leczonej dyzopiramidem gradient ciśnienia w lewej komorze (LVPG) uległ statystycznie istotnemu zmniejszeniu z  $74,5 \pm 26,4$  do  $31,4 \pm 24,8$  mmHg, natomiast w grupie leczonej flekainidem: z  $79,8 \pm 36,6$  do  $39,2 \pm 36,7$  mmHg;
- Procentowa redukcja LVPG była podobna w obu grupach i wyniosła odpowiednio: dyzopiramid:  $-57,1 \pm 33,0\%$ , flekainid:  $-47,9 \pm 43,2\%$ . Wynik nie był istotny statystycznie;

##### Klasa funkcjonalna wg NYHA

- Stwierdzono istotną statystycznie poprawę stanu pacjentów wg klasyfikacji NYHA zarówno po leczeniu dyzopiramidem i po leczeniu flekainidem, natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie tego punktu końcowego dla porównania dyzopiramid vs flekainid.

- Hartmann 1992

##### Parametry odnoszące się do funkcjonowania lewej komory

- 90 minut po przyjęciu 200 mg dyzopiramidu, szczytowa prędkość napełniania lewej komory (ang. peak filling rate, PFR) podczas ćwiczeń wzrosła, jednakże różnica nie była istotna statystycznie. Po długotrwałym stosowaniu dyzopiramidu frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. ejection fraction, LVEF) w czasie spoczynku istotnie statystycznie zmniejszyła się. Szczytowa prędkość opróżniania lewej komory (ang. peak emptying rate, PER) również istotnie statystycznie się zmniejszyła;

- Po zastosowaniu dyzopiramidu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do funkcjonowania lewej komory po wykonaniu ćwiczeń. Po zastosowaniu propranololu wzrosła PER oraz PFR była znacząco mniejsza w porównaniu do wartości początkowych. Wywołany ćwiczeniami czas do osiągnięcia szczytowej prędkości napełniania (ang. time to peak filling rate, TPFRR) był istotnie statystycznie mniejszy po zastosowaniu propranololu;

#### Porównanie dyzopiramid vs. propranolol

- Po zastosowaniu jednorazowej wysokiej dawki dyzopiramid spowodował istotnie statystycznie mniejszą poprawę odnoszącą się do mierzonego tętna w porównaniu do zastosowania propranololu. Po zastosowaniu długotrwałej terapii, tętno spoczynkowe i po ćwiczeniach było wyższe po leczeniu dyzopiramidem niż propranololem. PER oraz PFR mierzone podczas ćwiczeń były istotnie statystycznie wyższe po leczeniu dyzopiramidem niż propranololem, natomiast TPFRR IS niższe.

### Bezpieczeństwo

#### Arytmie nadkomorowe

- Lafuente-Lafuente 2015
  - Odnotowano istotnie statystycznie więcej zgonów w grupie pacjentów stosujących leki przeciwaritmiczne klasy IA (dyzopiramid i chinidyna) w porównaniu z grupą kontrolną;
  - Autorzy przeglądu konkludują, że leki przeciwaritmiczne klasy IA, IC i III, leki klasy II (beta-blokery) wpływają na zwiększanie występowania zdarzeń niepożądanych, proarytmie, a niektóre z nich (m.in. dysopiramid) wpływają na zwiększenie śmiertelności.
- Prystkowsky 1990
  - Spośród 217 pacjentów u 25 osób (12%) odnotowano efekty uboczne (ang. side effects) w wyniku leczenia dyzopiramidem. Nie odnotowano poważnych proarytmii (ang. serious proarrhythmic effects).
- Carrasco 1985
  - Silne działanie antycholinergiczne (ang. anticholinergic side effects) zaobserwowano u 7 pacjentów (41%). U 6 pacjentów odnotowano podrażnienie żołądkowo-jelitowe po podaniu początkowej dawki 7 mg/kg na dobę. U 1 pacjenta pojawił się dyskomfort w nadbrzuszu i nietrzymanie moczu – pomimo zastosowanej niższej dawki 4 mg/kg na dobę objawy te nadal występowały, co było powodem odmowy przez pacjenta kontynuacji leczenia dyzopiramidem. U 1 pacjenta tolerowana dzienna dawka dyzopiramidu wynosiła 5 mg/kg na dobę. Poważne zaburzenia żołądkowo-jelitowe i moczowo-płciowe pojawiły się u 2 pacjentów przy próbie podawania dawek większych niż 7 mg/kg na dobę.

#### Arytmie komorowe

- Jonason 1988
  - Dwóch pacjentów wymagało zmniejszenia dawki dyzopiramidu z powodu wystąpienia działań niepożądanych: jeden z powodu zaburzenia mikiacji i suchości w ustach, drugi z powodu bólów głowy, wzdęć i parestezji w klatce piersiowej.
- Libersa 1987

- Podczas stosowania dyzopiramidu u 1 pacjenta stwierdzono światłowstręt, u 4 pacjentów stwierdzono wystąpienie zdarzeń niepożądanych: zaburzenia widzenia, uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, zmiany w odczuwaniu smaków, bloki przedsionkowo-komorowe z pogorszeniem funkcji zatokowej w porównaniu z okresem przed zastosowaniem leczenia.
- Żaden pacjent nie wymagał zmniejszenia stosowanej dawki leku lub przerwania stosowania leku. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.
- Naccarella 1985
  - W czasie stosowania dyzopiramidu, u 3 pacjentów stwierdzono łagodne zdarzenia niepożądane, nie wymagały one zaprzestania terapii;
  - Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 5 pacjentów: u 2 spośród nich konieczne było zmniejszenie dawki dyzopiramidu, natomiast u pozostałych 3 pacjentów przerwano terapię dyzopiramidem;
  - W czasie stosowania propafenonu łagodne zdarzenia niepożądane stwierdzono u 2 pacjentów, jednakże nie spowodowały one przerwania terapii. Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono również u 2 pacjentów, pacjentom tym zmniejszono dawkę podawanego leku.

#### Kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem odpływu lewej komory

- Haruki 2014
  - U jednego pacjenta leczonego dyzopiramidem stwierdzono miękkością spowodowaną niepowodzeniem redukcji LVPK. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do korygowania odcinków QT (dyzopiramid  $465 \pm 47$  ms; flekainid:  $462 \pm 36$  ms;  $p=0,871$ ) oraz tętna ambulatoryjnie mierzonego za pomocą echokardiogramu (dyzopiramid:  $69,3 \pm 12,7$ /min.; flekainid:  $62,6 \pm 10,2$ /min.).

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia nie odnaleziono dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii (przeszukiwano m.in. strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejskiej Agencji Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencji ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA).

Według ChPL Rythmodan oraz ChPL Rythmodan Retard działania niepożądane związane ze stosowaniem leków to:

- Zaburzenia kardiologiczne:
  - podobnie, jak w przypadku wszystkich leków przeciwaritmicznych, dyzopiramid może nasilać lub wywoływać arytmie – wystąpienie tego działania jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z hipokaliemią, u pacjentów z ciężką strukturalną chorobą serca z wydłużeniem odstępu QT;
  - zaburzenia przewodzenia wewnątrzsercowego;
  - inne rodzaje arytmii: bradykardia, blok zatokowy, migotanie komór, częstoskurcz komorowy, torsade de pointes;
  - epizody ciężkiej niewydolności serca, wstrząs kardiogeny – szczególnie u pacjentów z ciężką strukturalną chorobą serca;

- Inne działania niepożądane:
  - efekt atropinopodobny:
    - ✓ układ moczowy: dysuria, retencja moczu;
    - ✓ wzrok: zaburzenia akomodacji, diplopia;
    - ✓ układ pokarmowy: suchość w jamie ustnej, ból brzucha, nudności, wymioty, anoreksja, biegunki, zaparcia;
    - ✓ impotencja;
    - ✓ zaburzenia poznawcze;
    - ✓ zaburzenia psychiczne;
  - reakcje skórne: wysypka;
  - hipoglikemia, w niektórych przypadkach ciężka hipoglikemia powodująca śpiączkę;
  - żółtaczka cholestatyczna;
  - ból głowy; zawroty głowy,
  - neutropenia;
  - agranulocytoza.

#### *Ograniczenia analizy klinicznej*

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych, które pozwoliłyby na wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianych produktów leczniczych we wszystkich analizowanych wskazaniach.

W przypadku wskazania: kardiomiopatia rozstrzeniowa nie odnaleziono żadnych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Natomiast w pozostałych analizowanych wskazaniach ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych leków oparto głównie na podstawie badań przeprowadzonych na małoczylnych populacjach. W niektórych badaniach nie wskazano okresu obserwacji/lечения.

Powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania i nie umożliwiają pełnej oceny analizowanych produktów leczniczych.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Nie odnaleziono danych pozwalających w sposób wiarygodny przeprowadzić ocenę ekonomiczną, która byłaby zgodna ze zleceniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Na podstawie danych przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia szacunkowy średni koszt za 1 opakowanie á 40 kapsułek / tabletek leku Rythmodan, kapsułki / tabletki, 100 mg, wynosi 26,50 zł brutto, zaś średni koszt za 1 opakowanie á 20 kapsułek leku Rythmodan Retard, kapsułki, 250 mg, wynosi 45,15 zł brutto.

Przyjmując średnie ceny brutto za opakowanie leków Rythmodan (26,5 zł á 40 kapsułek) i Rythmodan Retard (45,15 zł á 20 kapsułek) oraz dawkowanie zgodne z ChPL Rythmodan (300-800 mg/d czyli 3-8 kapsułek/d) i ChPL Rythmodan Retard (500-750mg/d czyli 2-3 kapsułki/d) oraz uwzględniając marżę apteczną do przedstawionych w zleceniu MZ cen za opakowanie leków, średni roczny koszt na 1 pacjenta wyniesie odpowiednio:

- dla Rythmodanu: 902,69-2 407,16 zł,
- dla Rythmodanu Retard: 1 977,02-2 965,53 zł.

Należy jednak zwrócić uwagę, iż w przedstawionych w zleceniu Ministra Zdrowia danych, zarówno w 2016 i 2017 roku zgodę na refundację leku Rythmodan Retard wydano dla 1 pacjenta, a łączna kwota zgody na refundację tego leku wyniosła w każdym roku to 900 zł brutto (bez marży aptecznej). Ponadto nie wiadomo, czy jeden pacjent będzie stosował tylko jedną postać leku (Rythmodan lub Rythmodan Retard) czy obie (Rythmodan i Rythmodan Retard). Zgodnie z danymi otrzymanymi z Ministerstwa Zdrowia, wskazane ceny leków są to średnie ceny brutto sprzedaży leku z apteki oraz nie zawierają one marży apteki. Dodatkowo, jak wskazano w zleceniu MZ: kwota zgód na refundację w latach 2016-2017 nie stanowi kwoty, którą rzeczywiście poniósł NFZ w związku z jego finansowaniem. Zatem oszacowany średni koszt stosowania leku na pacjenta może być niedoszacowany.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia w ocenianych wskazaniach w latach 2016-2017 wydano łącznie 41 zgód na sprowadzenie ocenianych produktów leczniczych w ramach importu docelowego (w tym 39 dla produktu leczniczego Rythmodan oraz 2 dla Rythmodan Retard). Łączna kwota zgód na refundację ww. produktów leczniczych wyniosła w latach 2016-2017 10 863 zł brutto. Z danych Ministerstwa Zdrowia wynika, że w latach 2016-2017 sprowadzono odpowiednio 351 opakowań leku Rythmodan (dyzopiramid) kapułki / tabletki á 100 mg, opakowanie 40 kapułek / tabletek, na kwotę 9 063 zł brutto oraz 40 opakowań leku Rythmodan Retard (dyzopiramid) kapułki á 250 mg, opakowanie 20 kapułek, na kwotę 1 800 zł brutto.

#### *Ograniczenia analizy*

Podane ceny nie zawierają marży apteki, a oszacowana na potrzeby oceny zbadania zasadności wydawania zgód na refundację przedmiotowego leku kwota zgód na refundację w latach 2016-2017 nie stanowi kwoty, którą rzeczywiście poniósł NFZ w związku z jego finansowaniem.

Nie uzyskano informacji o sprowadzaniu z zagranicy produktów leczniczych możliwych do stosowania jako alternatywne technologie medyczne we wnioskowanych wskazaniach, zatem nie było możliwe porównanie kosztów ich stosowania.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Z uwagi na brak jednoznacznych danych o populacji docelowej, w szczególności ze względu na brak danych odnoszących się do populacji pacjentów z arytmiami komorowymi oraz z kardiomiopatią rozstrzeniową, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

**Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi*

*kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W toku wyszukiwania odnaleziono łącznie 7 wytycznych klinicznych odnoszących się do analizowanych wskazań:

- European Society of Cardiology/Polskie Towarzystwo Kardiologiczne ESC/PTK 2016, 2015, 2014 (Europa, Polska);
- American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rythm Society (HRS) ACC/AHA/HRS 2017, 2015 (USA);
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2014 (Wielka Brytania);
- American Heart Association/American College of Cardiology ACC/AHA 2011 (USA).

Rekomendacje kliniczne zalecają w poszczególnych wskazaniach:

#### Arytmie nadkomorowe

W wytycznych ESC/PTK 2016 zalecane jest stosowanie beta-adrenolityków, digoksyny, diltiazemu lub werapamilu w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z migotaniem przedsionków. Należy rozważyć ablację łącza przedsionkowo-komorowego u pacjentów nieodpowiadających na intensywne leczenie bądź nietolerujących takiej terapii. Lekami antyarytmicznymi, które mogą przywracać rytm zatokowy u pacjentów z AF są: flekainid, propafenon, ibutilid, wernakalant, amiodaron, sotalol. W długoterminowym leczeniu antyarytmicznym, w wytycznych wymieniono następujące leki: amiodaron, dronedaron, flekainid i propafenon, chinidynę i dyzopiramid, sotalol oraz dofetilid. Wytyczne zalecają ablację przezcewnikową objawowego napadowego AF, u pacjentów z objawowymi nawrotami AF, podczas stosowania farmakoterapii antyarytmicznej (amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon, sotalol).

W wytycznych NICE 2014 w leczeniu pierwszego rzutu zalecana jest monoterapia standardowym beta-blokerem (innym niż sotalol) lub blokerem kanału wapniowego. U osób z napadowym migotaniem przedsionków należy rozważyć monoterapię digoksyną. W przypadku niepowodzenia leczenia, należy rozważyć terapię skojarzoną dwoma dowolnymi lekami spośród następujących: beta-adrenolityk, digoksyna, diltiazem. U pacjentów po kardiowersji należy rozważyć amiodaron. W celu długoterminowej kontroli rytmu stosuje się: beta-bloker inny niż sotalol, dronedaron, amiodaron. Zgodnie w wytycznymi u osób z napadowym migotaniem przedsionków należy rozważyć ablację przezcewnikową, natomiast u osób z przetrwałym migotaniem przedsionków – ablację przezcewnikową lub ablację chirurgiczną.

Według wytycznych ACC/AHA/HRS 2015 w leczeniu pacjentów z częstoskurczem nadkomorowym zalecane jest stosowanie adenozyiny. U pacjentów z hemaodynamicznie stabilnym częstoskurczem nadkomorowym skuteczne może być zastosowanie diltiazemu podawanego dożylnie lub werapamilu albo dożylnie podawanych beta-blokerów. W leczeniu ciągłym pacjentów z objawowym częstoskurczem nadkomorowym mogą być doustnie stosowane beta-blokery, diltiazem lub werapamil. W leczeniu częstoskurczu nadkomorowego skuteczna może być także ablacja. U pacjentów, z częstoskurczem nadkomorowym, którzy nie są kandydatami do ablacji lub nie wyrażają zgody na



ablację, oraz u których beta-adrenolityki, diltiazem, flekainid, propafenon lub werapamil są nieskuteczne lub przeciwwskazane, uzasadnione może być zastosowanie dofetylidu.

#### Arytmie komorowe

W wytycznych ESC/PTK 2015 wskazano, że leczenie jawnej klinicznie arytmii komorowej może się odbywać za pomocą leków antyarytmicznych, wszczepianych urządzeń, ablacji lub leczenia chirurgicznego. W leczeniu komorowych zaburzeń rytmu, w większości krajów europejskich stosuje się: amiodaron, beta-adrenolityki, dyzopiramid, flekainid, meksyletynę, prokainamid, propafenon, chinidynę, ranolazynę, sotalol oraz werapamil. U pacjentów z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem ICD można ostrożnie stosować leczenie skojarzone beta-adrenolitykiem i/lub antagonistę wapnia nienależącego do grupy pochodnych dihydropirydyny. Jeżeli takie leczenie jest nieskuteczne, pomocny może być amiodaron. Jeżeli farmakoterapia lub w wybranych przypadkach ablacja są nieskuteczne, konieczna może być ablacja łącza przedsionkowo-komorowego.

Wytyczne AHA/ACC/HRS 2017 wskazują, iż pacjenci z objawową, niezagrażającą życiu arytmia komorową mogą być leczeni beta-blokerami. U pacjentów z monomorficznym częstoskurczem komorowym, opornym na leki przeciwarytmiczne, można zastosować chirurgiczny zabieg ablacji. U pacjentów z częstoskurczem komorowym/migotaniem i trzepotaniem komór, u których leczenie beta-blokerami, innymi lekami antyarytmicznymi, zastosowanie ablacji jest nieskuteczne, nietolerowane lub niemożliwe do zastosowania, można rozważyć współczulne odnerwienie serca.

#### Kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory

Wytyczne ESC/PTK 2015 wskazują, że lekami antyarytmicznymi w kardiomiopatii przerostowej może być amiodaron, a w leczeniu zawężenia drogi odpływu lewej komory stosuje się dyzopiramid i beta-adrenolityki. Wytyczne zalecają wszczepienie ICD u pacjentów po przebytych nagłym zatrzymaniu krążenia. U pacjentów ze spoczynkowym lub indukowanym zwężeniem drogi odpływu lewej komory, którzy przyjmują beta-adrenolityki (lub werapamil) zaleca się stosowanie dyzopiramidu jako dodatkowe leczenie objawowe. Wytyczne wskazują także, że u pacjentów, którzy nie tolerują beta adrenolityków i werapamilu lub mają przeciwwskazania do ich stosowania, można ostrożnie stosować diuretyki pętlowe lub tiazydowe oraz należy rozważyć leczenie diltiazemem.

Zgodnie z wytycznymi AHA/ACC/HRS 2017 u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, którzy przeszli nagłe zatrzymanie krążenia spowodowane częstoskurczem komorowym lub migotaniem i trzepotaniem komór, lub którzy mają trwałe spontaniczne epizody częstoskurczu komorowego, a spodziewane przeżycie przekracza 1 rok, rekomendowane jest wszczepienie kardiowertera-defibrylatora (ICD). W przypadku niemożliwości wszczepienia ICD, zaleca się stosowanie amiodaronu.

Według wytycznych ACC/AHA 2011 beta-blokery są zalecane w leczeniu pacjentów z obturacyjną lub bezobjawową kardiomiopatią przerostową. U pacjentów, u których leczenie beta-blokerami jest nieskuteczne lub występują działania niepożądane, zaleca się stosowanie werapamilu. Rozsądne jest łączenie dyzopiramidu z beta-blokerami lub werapamilem w leczeniu pacjentów z kardiomiopatią przerostową, którzy nie reagują na leczenie samymi beta-blokerami lub samym werapamilem. U pacjentów z kardiomiopatią przerostową z zaburzeniem odpływu lewej komory należy zachować ostrożność w stosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz w stosowaniu blokerów receptora angiotensyny. U pacjentów, którzy nie tolerują leczenia werapamilem lub którzy mają przeciwwskazania do stosowania werapamilu, można rozważyć zastosowanie diltiazemu. U pacjentów z kardiomiopatią przerostową i z migotaniem przedsionków stosowanie samego dyzopiramidu bez beta-blokerów lub werapamilu jest potencjalnie szkodliwe, gdyż dyzopiramid może nasilać przewodzenie przedsionkowo-komorowe i zwiększać częstość rytmu komorowego podczas epizodów migotania przedsionków.

### Kardiomiopatia rozstrzeniowa

Wytyczne ESC/PTK 2015 zalecają optymalne leczenie zachowawcze inhibitorami konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme, ACE), beta-adrenolitykami i antagonistami receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonist, MRA). Ponadto zalecają wszczepienie ICD u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i nietolerowanym hemodynamicznie VT/VF lub objawową niewydolnością serca. Wytyczne rekomendują ablację przezcewnikową u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i częstoskurczem nawrotnym z odnóg pęczka Hisa opornym na leczenie zachowawcze.

Reasumując, oceniana technologia została wskazana w wytycznych klinicznych w odniesieniu do leczenia arytmii komorowych i nadkomorowych oraz kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu lewej komory. Natomiast wytyczne dotyczące kardiomiopatii rozstrzeniowej nie wymieniają dyzopiramidu wśród zalecanych opcji terapeutycznych.

### Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rythmodan (dyzopiramid).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 23.02.2018 r. (znak pisma: PLD.46434.1045.2018.AP) oraz z dnia 26.05.2018 r. (znak pisma: PLD.46434.1045.2018.2.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych: Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki / tabletki á 100 mg; Rythmodan (dyzopiramid), kapsułki á 250 mg, we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory, kardiomiopatia rozstrzeniowa, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 67/2018 z dnia 2 lipca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków Rythmodan (dyzopiramid) i Rythmodan Retard (dyzopiramid) w różnych wskazaniach.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2018 z dnia 2 lipca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków Rythmodan (dyzopiramid) i Rythmodan Retard (dyzopiramid) w różnych wskazaniach.
2. Rythmodan, Rythmodan Retard (dyzopiramid) we wskazaniach: arytmie nadkomorowe (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy, przedwczesne pobudzenie przedsionkowe), arytmie komorowe (przedwczesne pobudzenie komorowe, częstoskurcz komorowy, migotanie i trzepotanie komór), kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu lewej komory, kardiomiopatia rozstrzeniowa. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4311.16.2018. Data ukończenia: 26 czerwca 2018 r.