



Rekomendacja nr 60/2013

z dnia 27 maja 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

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

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Neo-Gilurytmal (prajmalinum), tabletki a 20 mg we wskazaniu: zaburzenia rytmu serca pod postacią: syndrom Wolffa-Parkinsona-White'a, napadowe migotanie przedsionków, napadowe częstoskurcze nadkomorowe, komorowe zaburzenia rytmu serca.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Neo-Gilurytmal (prajmalinum) tabletki a 20 mg, we wskazaniu: zaburzenia rytmu serca pod postacią: syndrom Wolffa-Parkinsona-White'a, napadowe migotanie przedsionków, napadowe częstoskurcze nadkomorowe, komorowe zaburzenia rytmu serca.

Prajmalina jest lekiem, którego pierwsze dopuszczenie do obrotu miało miejsce w 1968 roku. Dostępne badania kliniczne, uwzględnione w procesie przygotowania rekomendacji, prowadzono w latach obowiązywania standardów prowadzenia badań odmiennych od obecnych. W aktualnych wytycznych postępowania we wnioskowanych wskazaniach nie wymieniono prajmaliny. Eksperti kliniczni również nie widzą potrzeby finansowania przedmiotowego produktu leczniczego ze środków publicznych w leczeniu syndromu Wolffa-Parkinsona-White'a, napadowego migotania przedsionków, napadowe częstoskurcze nadkomorowe i komorowego zaburzenia rytmu serca .

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Neo-Gilurytmal (prajmalinum, PRA) tabletki a 20 mg, we wskazaniu: zaburzenia rytmu serca pod postacią: syndrom Wolffa-Parkinsona-White'a, napadowe migotanie przedsionków, napadowe częstoskurcze nadkomorowe, komorowe zaburzenia rytmu serca. Wnioskowany produkt leczniczy nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych



Dopuszczonych do Obrotu na terytorium PR oraz we wspólnym Rejestrze Produktów Leczniczych.

Produkt ten może jednak być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

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.

Istnienie dodatkowego szlaku przewodzenia, predysponuje do migotania przedsionków, które występuje u ok. 40% takich pacjentów. Pojawia się zwykle u młodych chorych i zazwyczaj jest stanem zagrożenia życia. Pacjenci z syndromem WPW, którzy przeżyli epizod migotania przedsionków, mają bezwzględne wskazania do ablacji dodatkowego szlaku, która powinna być wykonana w trybie pilnym. Lepszym postępowaniem jest zapobieganie tej niebezpiecznej sytuacji i wcześniejsza ablacja dodatkowego szlaku, która pięciokrotnie zmniejsza ryzyko migotania przedsionków, przywracając je do ryzyka poziomu populacyjnego (element strategii kontroli rytmu), a w przypadku występowania arytmii nie stanowi ona już zagrożenia życia (element strategii kontroli częstości rytmu komór). Objawowi pacjenci z zespołem WPW mają wskazania klasy pierwszej do ablacji dodatkowego szlaku, pacjenci bezobjawowi IIa (u wszystkich powinno się dokonać elektrofizjologicznej oceny ryzyka, natomiast u pacjentów niskiego ryzyka można odstąpić od ablacji).

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.

Migotanie przedsionków wiąże się ze zwiększonym odsetkiem zgonów, udarów mózgu oraz innych incydentów zakrzepowo- zatorowych, niewydolności serca i hospitalizacji, obniżeniem jakości życia, zmniejszeniem sprawności fizycznej oraz zaburzeniami funkcji lewej komory serca (LV). Zgony u pacjentów z AF występują 2-krotnie częściej, niezależnie od innych znanych czynników zwiększających śmiertelność. Jedynym czynnikiem obniżającym częstość zgonów związanych z AF jest leczenie przeciwzakrzepowe.

Częstoskurcz nadkomorowy (SVT) to każdy rytm o częstotliwości >100 /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%. Nawrotny częstoskurcz węzłowy arytmia o często łagodnym przebiegu i rzadko stanowi zagrożenie dla życia chorego. Gdy napady są coraz częstsze i nie ustępują samoistnie, jakość życia może się znaczenie pogorszyć i pojawia się konieczność zgłoszenia do lekarza. Arytmia może się pojawić lub nasilić

w podeszłym wieku, co grozi zaburzeniami hemodynamicznymi, wywołaniem zawrotów głowy, utratą przytomności, a także bólami w klatce piersiowej.

Komorowe zaburzenia rytmu serca to arytmie powstające poniżej rozwidlenia pęczka Hisa, które mogą występować w postaci dodatkowych pobudzeń komorowych (VPC) 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.

Idiopatyczne częstoskurcze komorowe: ryzyko nagłej śmierci sercowej (SCD) jest małe. Jednak w rzadkich przypadkach przedwczesny skurcz komorowy (PVC) z drogi odpływu inicjuje wielokształtny częstoskurcz komorowy (VT) lub migotanie komór (VF). Długotrwała liczna arytmia z drogi odpływu może prowadzić do pogorszenia czynności komory i rozwoju kardiomiopatii tachyarytmicznej.

Komorowe zaburzenia rytmu serca po zawale: u chorych ze złośliwą arytmia komorową po zawale serca rokowanie jest poważne, ale nowoczesne leczenie farmakologiczne i nefarmakologiczne zmniejsza ryzyko zgonu. Śmiertelność 2 letnia przy optymalnym leczeniu wynosi ~15%.

Wrodzony zespół długiego QT (wrodzony zespół długiego QT): u chorych, szczególnie nieleczonych prawidłowo, istnieje zwiększone ryzyko nagłego zgonu, sięgające 15-20% rocznie, np. u chorego po przebytym zatrzymaniu czynności serca wzrasta 13-krotnie. Najważniejszymi czynnikami ryzyka są: omdlenia w wywiadzie, wielokształtny VT typu *torsade de pointes* oraz przebycie zatrzymania czynności serca. Postać kliniczna z syndaktylią lub głuchotą także rokuje gorzej. Ryzyko SCD jest zwiększone u chłopców do okresu dojrzewania, natomiast u płci żeńskiej utrzymuje się także w późniejszych okresach życia.

Przybliżona liczebność populacji z zespołami preekscytacji (w tym WPW) na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych dotyczących liczebności ludności w Polsce (38 512 000, Rocznik Statystyczny 2012) wynosi około 57768 – 96280, z napadowym migotaniem przedsionków 96280 - 269584, z częstoskurczem nadkomorowym 77024 – 134792 pacjentów.

Opis wnioskowanego świadczenia

Prajmalina (pochodna ajmaliny przeznaczona do stosowania doustnego) zaliczana jest do leków antyarytmicznych grupy IA wg V. Williama. 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 fałę pobudzenia ze sztucznego rozrusznika serca.

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

Wskazania, których dotyczy wniosek, to zaburzenia rytmu serca pod postacią: syndromu Wolffa - Parkisona - White'a, napadowego migotania przedsionków napadowego częstoskurczu nadkomorowego, komorowego zaburzenia rytmu serca – w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy).

Neo-Gilurytmal (prajmalinum) tabletki á 20 mg, do 16 marca 2009 roku pozostawał na liście leków refundowanych w Polsce, jako dostępny w aptekach, wydawany na receptę, za odpłatnością na poziomie 50% (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2009).

Alternatywna technologia medyczna

Według opinii ekspertów:

- Komparatory w leczeniu zespołu 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 karbamazepina.
- 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 (z powodu efektów niepożądanych), a dostępne (amiodaron, sotalol) stosowane są głównie w stanach ostrych.

Skuteczność kliniczna

Wykonano analizę skróconą, ograniczoną do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa. 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 dodatkowych 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 (dla 84,4% tokainidu, 93,9% dla prajmaliny). Odnotowano redukcję stopnia arytmii według 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. Według 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 tachyarytmiami nadkomorowym (Dłużniewski 1994, populacja 60 pacjentów) wykazało, iż prajmalina ma wyższą skuteczność (60%) niż magnez (30%), natomiast terapia skojarzona wykazała

skuteczność podobną do prajmaliny (65%), 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 pobudeń 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 stosowania

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-predsionkowy 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 przeciwwądrowych. Wyjątkowo rzadko donoszono o zaburzeniach widzenia (widzenie podwójne, nieostre), które wykazują zależność dawki i ustępują całkowicie po jej zredukowaniu bądź odstawieniu leku.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia wskazał, że w ramach importu docelowego leku Neo-Gilurytmal (prajmalinum) tabletki 20 mg, w roku 2012 we wnioskowanych wskazaniach (syndrom WPW, napadowe migotanie przedsionków, napadowe częstoskurcze nadkomorowe, komorowe zaburzenia rytmu serca) rozpatrzono pozytywnie 15 wniosków (odpowiednio 8, 4, 3, 0) na kwotę 12 968 zł a w 2013 roku 9 wniosków (2, 4, 1, 2), na kwotę 6 683 zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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 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 dopuszczającą doustne stosowanie prajmaliny w ostrych napadach tachyarytmii przy współistniejącym zespole preekscytacji.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.02.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-17670-13/JA/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Neo-Gilurytmal (Prajmalinum), tabletki a 20 mg we wskazaniu: zaburzenia rytmu serca pod postacią: syndrom Wolffa-Parkinsona-White'a, napadowe migotanie przedsionków, napadowe częstoskurcze nadkomorowe, komorowe zaburzenia rytmu serca, na podstawie art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004

r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska 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.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nr: AOTM-RK-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.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.