



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  $\leq 7$  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-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 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.