



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 58/2013 z dnia 8 kwietnia 2013

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ritalmex (mexiletinum) kapsułki 200 mg we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu 1 i 2, miotonia typu Thomsena, dystrofia miotoniczna Beckera, pierwotne zaburzenia mięśniowe – choroba Eulenburga, komorowe zaburzenia rytmu serca, nawracające burze elektryczne – stan po implantacji ICD

Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację Ritalmex (mexiletine) kapsułki 200 mg we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu 1 i 2, miotonia typu Thomsena, dystrofia miotoniczna Beckera, pierwotne zaburzenia mięśniowe – choroba Eulenburga, komorowe zaburzenia rytmu serca, nawracające burze elektryczne – stan po implantacji ICD.

Uzasadnienie

Meksyletyna jest lekiem o potwierdzonej skuteczności klinicznej, zmniejszającym napięcie mięśniowe i poprawiającym jakość życia u chorych z zespołami miotonicznymi. Pomimo stosunkowo małej ilości dobrej jakości badań klinicznych, jej stosowanie w tej populacji nie wydaje się budzić większych wątpliwości. U chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu serca istnieje wiele alternatywnych sposobów farmakoterapii i leczenia interwencyjnego, jednak stosowanie meksyletyny znajduje uzasadnienie u bardzo wyselekcjonowanych pacjentów opornych na działanie innych leków antyarytmicznych. Rada zwraca przy tym uwagę na zachowanie szczególnej rozwagi przy stosowaniu meksyletyny u chorych po implantacji ICD, ze względu na doniesienia sugerujące wzrost prognozy defibrylacji pod wpływem tego leku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ritalmex (mexiletinum) kapsułki 200 mg we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu 1 i 2, miotonia typu Thomsena, dystrofia miotoniczna Beckera, pierwotne zaburzenia mięśniowe – choroba Eulenburga, komorowe zaburzenia rytmu serca oraz nawracające burze elektryczne – stan po implantacji kardiowertera-defibrylatora (ICD).

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.).

Problem zdrowotny

Zlecenie MZ dotyczy siedmiu wskazań, z czego pięć, tj. dystrofie miotoniczne typu 1 i typu 2, miotonie wrodzone (choroba Thomsena i choroba Beckera) oraz paramiotonia wrodzona (choroba Eulenburga), należy do tzw. zespołów miotonicznych i było ocenianych wspólnie, a dwa: komorowe zaburzenia rytmu serca i



nawracające burze elektryczne – stan po implantacji ICD, dotyczą problemów zdrowotnych z zakresu kardiologii.

Zespoły miotoniczne są chorobami genetycznymi, których podłożem są mutacje kanałów jonowych lub białek je regulujących. Różne istniejące zespoły miotoniczne należą do kanałopatii: chlorkowych, sodowych, wapniowych i potasowych. Do objawów zespołów miotonicznych należą sztywność mięśni i ich osłabienie, spowodowane nadpobudliwością błony włókna mięśniowego, generującą charakterystyczną czynność bioelektryczną w postaci ciągów miotonicznych. Chorzy odczuwają to zjawisko jako sztywność mięśniową i trudność relaksacji mięśnia. Do kanałopatii chlorkowych należą miotonia wrodzona Thomsena i cięższa klinicznie miotonia Beckera, do kanałopatii sodowych zaś paramiotonia wrodzona (choroba Eulenburga) i dystrofie miotoniczne. Zespoły miotoniczne są chorobami rzadkimi, a częstość ich występowania waha się od 1:25 000 (choroba Beckera) do 1:350 000 (choroba Eulenburga). Szacunkowo, w opinii ekspertów w Polsce dotkniętych poszczególnymi spośród tych schorzeń jest od 100 osób (choroba Eulenburga) do 4 000 (dystrofie mięśniowe), a terapii (w zależności od wskazania i stanu klinicznego) wymaga od 30% do 100% pacjentów.

Terapia zespołów miotonicznych jest leczeniem objawowym, działającym tylko w okresie jego stosowania. W terapii wykorzystuje się m.in. leki przeciwyrtmiczne (meksyletyna, fenytoina, propafenon, itd.), jak również może być stosowana karbamazepina, a także leki zmniejszające napięcie mięśni, np. baklofen lub tyzanidyna, jednak żaden z tych leków nie jest oficjalnie zarejestrowany w analizowanych wskazaniach.

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.

Nawracające burze elektryczne – stan po implantacji ICD: "Burze elektryczne" to wielokrotne, adekwatne interwencje ICD; występują one u około 10-30% pacjentów w ciągu 13-33 miesięcy po zabiegu wszczepienia ICD. Leczenie pacjentów z „burzą elektryczną” jest wieloetapowe i kosztochłonne. Postępowanie obejmuje zoptymalizowanie programu ICD, wykonanie koronarografii, a w części przypadków angioplastyki wieńcowej – w głębokiej sedacji lub nawet znieczuleniu ogólnym, w połączeniu z podaniem beta-adrenolityków i leków antyarytmicznych, które często są mało skuteczne. Wykonanie zabiegu ablacji prądem o częstotliwości radiowej daje realną szansę na zmniejszenie liczby interwencji ICD i poprawę rokowania.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ritalmex (mexiletinum) kapsułki 200 mg (grupa farmakoterapeutyczna: preparaty przeciwyrtmiczne należące do klasy Ib, kod ATC: C01BB02) zawiera substancję czynną meksyletyna, która jest lekiem antyarytmicznym zaliczanym do grupy Ib wg V. Williama. Jest aminą pierwszorzędową o strukturze chemicznej zbliżonej do lidokainy. Działa miejscowo znieczulająco. W przeciwieństwie do lidokainy może być podawana doustnie. Należy do antagonistów kanałów sodowych.

Mechanizm działania polega na hamowaniu wpływu jonów Na do komórki, w związku z czym zmniejsza szybkość narastania potencjału czynnościowego (fazy 0) i jego amplitudy, bez istotnych zmian potencjału spoczynkowego. Skraca okres skutecznej refrakcji oraz zmniejsza szybkość spoczynkowej depolaryzacji włókien Purkiniego. W mniejszych stężeniach bardziej skraca czas potencjału czynnościowego niż okres skutecznej refrakcji, w większych może wydłużać okres skutecznej refrakcji.

Przedmiotowy produkt leczniczy (we wnioskowanym wskazaniu) nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Produkt leczniczy Ritalmex (mexiletinum) jest zarejestrowany na Węgrzech w terapii arytmii komorowych, arytmii komorowa zagrażających życiu z wyłączeniem pacjentów pozawałowych.

Alternatywne technologie medyczne

Zespoły miotoniczne: W opinii ekspertów technologią alternatywną w terapii zespołów miotonicznych może być karbamazepina, jednak ze względu na niską skuteczność i profil bezpieczeństwa terapia jest przerywana przez pacjentów.

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

Komorowe zaburzenia rytmu serca: Alternatywne terapie obejmują stosowanie farmakoterapii (beta-blokery), jak również zabieg ablacji lub wszczepienie układu kardiowertera-defibrylatora.

Dodatkowo, przegląd literatury wskazuje na możliwość stosowania innych leków przeciwaritmicznych, takich jak amiodaron, chinidyna, dizopiramid, flekainid, prokainamid, propafenon, sotalol oraz tokainid.

Nawracające burze elektryczne – stan po implantacji ICD: W opinii eksperta, do alternatywnych technologii medycznych zaliczyć można stosowanie farmakoterapii (beta-blokery) oraz zabieg ablacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach systematycznego przeszukania baz danych odnaleziono jeden przegląd systematyczny, 4 publikacje odnoszące się do 3 randomizowanych badań klinicznych oraz 4 publikacje raportujące wyniki badań obserwacyjnych odnoszących się do farmakoterapii meksyletyną zespołów miotonicznych. Analizę oparto na wszystkich odnalezionych badaniach.

Systematyczne przeszukanie baz danych pozwoliło odnaleźć tylko 1 publikację odnoszącą się do randomizowanego badania klinicznego, 2 badania niższej jakości (1 jednoramienne i 1 retrospektywne) oraz 11 publikacji odnoszących się do badań obserwacyjnych oceniających stosowanie meksyletyny w terapii komorowych zaburzeń rytmu serca. Do niniejszego raportu włączono badanie RCT, oba badania niższej jakości oraz 6 badań obserwacyjnych, w których terapii meksyletyną poddani byli chorzy z zaburzeniami rytmu serca opornymi na inne leki przeciwaritmiczne.

Przeszukiwanie baz bibliograficznych pod kątem badań oceniających skuteczność meksyletyny w terapii nawracających burz elektrycznych u pacjentów poddanych implantacji ICD zwróciło tylko jedno badanie obserwacyjne. Nie odnaleziono żadnych badań wysokiej jakości oceniającej stosowanie meksyletyny w tym wskazaniu.

Zespoły miotoniczne

W badaniu Kwieciński 1992 wskazano na skuteczność meksyletyny (600 mg/dobę) w porównaniu do placebo w łagodzeniu objawów miotonii – zarówno w ocenie subiektywnej pacjentów, jak i ocenie obiektywnej, dokonanej na podstawie pomiarów czasu otwierania oczu i dłoni, testu schodów i czasu relaksacji EMG. Niestety, do wyników badania należy podchodzić z ostrożnością z powodu niejasności metodycznych.

Badanie Logigian 2010 porównywało skuteczność terapii meksyletyną w dawkach 150 i 200 mg/3 x dziennie vs. placebo u pacjentów ze zdiagnozowaną dystrofią miotoniczną typu 1. Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o pomiar czasu relaksacji oraz maksymalnej siły uścisku ręki. W porównaniu do placebo, terapia meksyletyną (w obu dawkach) i.s. zmniejszyła czas relaksacji oraz poprawiła wynik maksymalnej siły uścisku ręki (dawka 150 mg).

Do badania Statland 2012 włączono pacjentów, u których zdiagnozowano miotonie niedystroficzne (zarówno kanałopatie sodowe, jak i chlorkowe). Terapia meksyletyną (w dawce 200 mg/3x dobę) okazała się skuteczniejsza niż placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (sztywności mięśni), jak również pozostałych analizowanych wyników (jakość życia, czas relaksacji, ilościowy pomiar miotonii). Co ciekawe, w pierwszym okresie badania terapia meksyletyną okazała się skuteczniejsza u pacjentów z kanałopatiami chlorkowymi.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

W badaniu Singh 1984, trwającym ≤12 tygodni, porównywano skuteczność meksyletyny i chinidyny w supresji VPC o co najmniej 70%, redukcji par pobudzeń dodatkowych o co najmniej 50% i supresji częstoskurczu komorowego u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami serca. Wyniki badania ukazują zbliżoną skuteczność meksyletyny i chinidyny we wszystkich analizowanych punktach końcowych. Profil bezpieczeństwa obu leków okazał się zbliżony – najczęściej raportowane efekty niepożądane były związane z układem pokarmowym i nerwowym.

Nawracające burze elektryczne – stan po implantacji ICD

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych odnoszących się do farmakoterapii meksyletyną nawracających burz elektrycznych u pacjentów po implantacji ICD.

Uwaga analityka: ograniczeniem analizy klinicznej jest mała liczba włączonych badań, które charakteryzowały się niską lub średnią jakością oraz małą liczebnością populacji, oraz oparcie analizy na badaniach o niższej wiarygodności (badania jednoramienne i studia przypadków).

Analiza bezpieczeństwa stosowania meksyletyny wskazuje, że najczęstszymi efektami niepożądanymi są zaburzenia związane z układem pokarmowym i nerwowym. Nasilenie efektów niepożądanych było często związane z dawką leku, a te związane z układem pokarmowym mogły być złagodzone poprzez podawanie leku z

poślikiem lub substancjami obniżającymi kwasowość w żołądku. Meksyletyna wykazuje umiarkowany profil bezpieczeństwa, a jej stosowanie wymaga regularnych kontroli lekarskich.

Skuteczność praktyczna

Zespoły miotoniczne

Do analizy włączono 4 publikacje będące studiami przypadków, opisującymi stosowanie meksyletyny u pacjentów z miotonią Beckera lub Thomsena. W każdym z opisanych przypadków stosowanie meksyletyny okazało się skuteczne w łagodzeniu objawów miotonii. Przyjmowanie meksyletyny było dobrze tolerowane, nawet w długim okresie czasu (>3 lata) – nie stwierdzono poważnych efektów niepożądanych, zmian w składzie krwi, jak również pomiary EKG nie odbiegały od normy.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

Do analizy włączono 2 publikacje raportujące wyniki badań jednoramiennego i retrospektywnego, związanych ze stosowaniem meksyletyny w terapii komorowych zaburzeń rytmu serca, oraz 6 badań obserwacyjnych, w których terapii meksyletyną poddano pacjentów opornych na działanie innych leków przeciwaritmicznych. Okres terapii meksyletyną wyniósł od 2 do 56 miesięcy. Skuteczność terapii wyniosła od 30 do 95 procent, a meksyletyna była dobrze tolerowana. U części pacjentów po pewnym czasie rozszerzono terapię o dodatkowy lek przeciwaritmiczny, co zwiększyło ogólną skuteczność terapii.

Wyniki badań obserwacyjnych potwierdzają częściową skuteczność meksyletyny w terapii komorowych zaburzeń rytmu serca – zarówno w krótkim okresie badania (do 7 dni - terapia ostrych arytmii), jak i długim (do 42 miesięcy); lek był skuteczny u 7 do 71 procent chorych. Częstość występowania efektów niepożądanych zawierała się w przedziale od 9 do 61 procent, a odsetek pacjentów, którzy przegrali terapię z ich powodu, wyniósł od 6 do 40 procent.

Nawracające burze elektryczne – stan po implantacji ICD

W wyniku przeszukiwania bibliograficznych baz danych nie odnaleziono badań najwyższej jakości dotyczących terapii nawracających burz elektrycznych u pacjentów po implantacji ICD. Jedynym odnalezionym badaniem było retrospektywne badanie Blaufox 2012, w którym podawano meksyletynę dzieciom z wszczepionym ICD i diagnozą LQT3. Podawanie meksyletyny spowodowało skrócenie odcinka QTc, na podstawie czego autorzy wnioskują, iż jej stosowanie może być korzystne dla pacjentów.

Dodatkowo, w ramach oceny bezpieczeństwa stosowania meksyletyny u pacjentów z implantowanym ICD, włączono dwa randomizowane badania kontrolne, w których oceniano wpływ terapii meksyletyną i amiodaronem na próg defibrylacji. Wyniki obu badań sugerują brak wpływu meksyletyny na wartość progu defibrylacji. Jednocześnie wyniki innych badań mogą sugerować wzrost wartości progu defibrylacji u chorych leczonych meksyletyną i lidokainą (Cristal 2002, Dopp 2008).

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 rekomendacje z 2011 roku European Neuromuscular Centre (www.enmc.org), odnoszące się do terapii miotonii w dystrofii miotonicznej typu 2, gdzie rekomenduje się podanie meksyletyny w dawce 2x 50mg – 2x 300 mg w sytuacji wystąpienia poważnej i wyłączającej z funkcjonowania sztywności.

Odnaleziono również wykonane w 2006 roku zestawienie rekomendacji American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA) i European Society of Cardiology (ESC), odnoszące się do komorowych zaburzeń rytmu serca, gdzie rekomenduje się podawanie meksyletyny chorym z rozpoznaniem LQT3 i torsades de pointes.

Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do pozostałych zespołów miotonicznych ani do nawracających burz elektrycznych u pacjentów z implantowanym ICD.

W opinii ekspertów, meksyletyna jest lekiem, który nie posiada alternatywy w terapii objawów miotonicznych, natomiast w przypadku komorowych zaburzeń rytmu serca wykazuje skuteczność u pacjentów opornych na działanie innych leków przeciwaritmicznych. Warty podkreślenia jest również fakt, iż meksyletyna wykazuje skuteczność w połączeniu z innymi lekami przeciwaritmicznymi.

Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

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

.....
[Redacted]

[Redacted]

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-0431-3/2013, „Ritalmex (mexiletinum) kapsułki 200 mg, we wskazaniach dystrofia miotoniczna typu 1 i 2, miotonia typu Thomsena, dystrofia miotoniczna Beckera, pierwotne zaburzenia mięśniowe – choroba Eulenburga, komorowe zaburzenia rytmu serca oraz nawracające burze elektryczne – stan po implantacji ICD”, 8 kwietnia 2013.

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

1. Crystal E., Ovsyshcher I.E., i wsp. Mexiletine related chronic defibrillation threshold elevation: case report and review of the literature. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2002 25(4):507-8.
2. Dopp A.L., Miller J.M., Tisdale J.E. Effect of drugs on defibrillation capacity. *Drugs* 2008 68(5):607-30.