

## **Rekomendacja nr 25/2018**

**z dnia 30 marca 2018 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów  
lecniczych zawierających substancję czynną meksyletyna  
we wskazaniach: dystrofia mięśniowa Beckera; dystrofia  
miotoniczna typu 1 i 2; miotonia wrodzona Thomsena;  
paramiotonia wrodzona – choroba Eulenburga; porażenie  
okresowe hiperkaliemiczne; zespół Schwartz-Jampela; komorowe  
zaburzenia rytmu serca; napadowe migotanie przedsionków; zespół  
wydłużonego QT**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję meksyletyna:

- Mexiletine hydrochloride, mexiletinum, kapsułki á 100, 150, 200 mg;
- Mexitil, mexiletinum, kapsułki á 50, 100 mg;
- Novo-Mexiletine, mexiletinum, kapsułki á 100 mg,

we wskazaniach:

- dystrofia mięśniowa Beckera;
- dystrofia miotoniczna typu 1 i 2;
- miotonia wrodzona Thomsena;
- paramiotonia wrodzona – choroba Eulenburga;
- porażenie okresowe hiperkaliemiczne;
- zespół Schwartz-Jampela;
- komorowe zaburzenia rytmu serca;
- napadowe migotanie przedsionków;
- zespół wydłużonego QT.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Aktualne wytyczne kliniczne rekomendują meksyletynę jako jedną z opcji terapeutycznych we wskazaniach odnoszących się do dystrofii miotonicznych – w dystrofii miotonicznej typu 2.

Natomiast w przypadku wskazań dotyczących zaburzeń kardiologicznych meksyletyna jest wymieniana jako lek antyarytmiczny, stosowany w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca. Wytyczne kliniczne wskazują także, że meksyletyna jest dodatkowym lekiem, który może być wykorzystany u pacjentów z zespołem długiego QT i nawracającymi wyładowaniami ICD.

Ocena skuteczności meksyletyny na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego została dokonana dla wskazań: dystrofie miotoniczne (w tym dystrofia miotoniczna typu 1) i miotonie niedystroficzne oraz komorowe zaburzenia rytmu serca i zespół wydłużonego QT. Natomiast w przypadku pozostałych analizowanych wskazań nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W analizie klinicznej dotyczącej skuteczności stosowania meksyletyny w terapii dystrofii miotonicznych, w tym typu 1 oraz miotonii niedystroficznych uwzględniono przegląd systematyczny D'Mello 2016. Do przeglądu włączono dwa randomizowane badania kliniczne (Logigian 2010, Statland 2012), które wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść meksyletyny w porównaniu z placebo w zakresie punktów końcowych dotyczących zmniejszenia czasu rozluźnienia chwytu (Logigian 2010) oraz poprawy sztywności zgłaszanej przez pacjenta (Statland 2012).

Do oceny skuteczności meksyletyny we wskazaniach związanych z zaburzeniami kardiologicznymi: komorowe zaburzenia rytmu serca i zespół wydłużonego QT włączono pięć badań retrospektywnych, gdzie skuteczność leczenia meksyletyną porównano z analogicznym okresem przed włączeniem leku (Sobiech 2017, Gao 2013, Badri 2015, Mazzanti 2016, Funasako 2016).

W badaniu Sobiech 2017 leczenie meksyletyną spowodowało istotne statystycznie zmniejszenie liczby epizodów burzy elektrycznej, epizodów częstoskurczu komorowego (ang. Ventricular Tachycardia VT) / migotania komór (ang. ventricular fibrillation VF) oraz interwencji implantacji kardiowertera defibrylatora (ang. implantable Cardioverter Defibrillator ICD) w porównaniu z analogicznym okresem przed włączeniem leku.

Podobnie w badaniu Gao 2013 zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie całkowitej liczby epizodów VT/VF oraz wyładowań w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii, jednak długotrwałą skuteczność leczenia obserwowano tylko u pacjentów, którzy kontynuowali terapię amiodaronem.

Analogicznie w badaniu Badri 2015 leczenie meksyletyną istotnie statystycznie skróciło odstęp QTc, zmniejszyło odstęp pomiędzy szczytem a końcem fali T (interwał Tp-e) oraz stosunek Tp-e/QT w porównaniu z analogicznym okresem przed włączeniem leku. Stosowanie meksyletyny nie miało znaczącego wpływu na czas trwania zespołu QRS.

Badanie Mazzanti 2016 wykazało, że stosowanie meksyletyny istotnie statystycznie skróciło QTc i zmniejszyło: odsetek pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, średnią liczbę zdarzeń arytmicznych na pacjenta oraz roczną częstość występowania zdarzeń arytmicznych w porównaniu z analogicznym okresem przed włączeniem leku.

Z kolei w badaniu Funasako 2016 odstęp QTc uległ istotnie statystycznemu skróceniu po zastosowaniu meksyletyny w obu grupach w porównaniu z wartością wyjściową, a stopień skracania QTc ( $\Delta$ QTc) był istotnie statystycznie większy u pacjentów z LQT3 niż u chorych z LQT1/LQT2. Nie zaobserwowano żadnego zdarzenia arytmii.

Ocena bezpieczeństwa meksyletyny została przeprowadzona w przypadku wskazań: dystrofie miotoniczne (w tym dystrofia miotoniczna typu 1) i miotonie niedystroficzne oraz komorowe zaburzenia rytmu serca.

W przeglądzie systematycznym D'Mello 2016 meksyletyna stosowana u pacjentów w terapii dystrofii miotonicznej typu 1 była na ogół dobrze tolerowana. Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie leczonej meksyletyną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Najczęściej były to łagodne dolegliwości żołądkowo-jelitowe i zawroty głowy.

W badaniu Sobiech 2017 u 14 z 17 (82%) pacjentów z nawracającymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca zaobserwowano zadowalającą tolerancję leczenia meksyletyną. Tylko u 3 (18%) chorych wystąpiły nasilone objawy uboczne wymagające odstawienia leku.

Odnosząc się do przeprowadzonej analizy klinicznej, należy mieć na uwadze, że odnalezione dowody naukowe, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa meksyletyny w analizowanych wskazaniach są bardzo nieliczne i nie obejmują pełnego zakresu analizowanych wskazań. Ponadto w badaniach włączonych do analizy klinicznej brały udział mało liczne grupy pacjentów, jak również autorzy większości badań oceniali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania substancji czynnej meksyletyna, nie wskazując nazwy produktu leczniczego. Zatem wnioskowanie przeprowadzone na podstawie odnalezionych dowodów naukowych jest ograniczone.

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania meksyletyny, wydane przez francuski Komitet Przejrzystości Haute Autorité de Santé (HAS) w 2011 r., w wskazaniach dotyczących objawowej terapii zespołów miotonicznych.

W opinii eksperta klinicznego w dziedzinie kardiologii dziecięcej zasadne jest finansowanie ocenianej technologii w przypadku wskazań: komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków, zespół wydłużonego QT, w wyjątkowych przypadkach opornych na inną farmakoterapię zaburzeń rytmu.

Substancja czynna meksyletyna (produkt leczniczy Ritalmex) była przedmiotem oceny Agencji w 2013 r. i otrzymała pozytywne rekomendacje Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości w wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu 1, dystrofia miotoniczna typu 2, miotonia typu Thomsena, dystrofia miotoniczna Beckera, komorowe zaburzenia rytmu serca, nawracające burze elektryczne - stan po implantacji ICD, pierwotne zaburzenia mięśniowe - choroba Eulenburga. W rekomendacji wskazano, że meksyletyna jest lekiem o potwierdzonej skuteczności klinicznej, zmniejszającym napięcie mięśniowe, poprawiającym jakość życia u chorych z zespołami miotonicznymi i 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 w wyselekcjonowanej grupie pacjentów opornych na działanie innych leków antyarytmicznych. Ponadto, zwrócono uwagę na zachowanie szczególnej rozwagi przy stosowaniu meksyletyny u chorych po implantacji kardiowertera-defibrylatora (ang. implantable Cardioverter Defibrillator ICD), ze względu na doniesienia sugerujące wzrost prognozy defibrylacji pod wpływem tego leku.

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 co w latach 2016-2017, kiedy rozpatrzono pozytywnie 510

wniosków o refundację i sprowadzono łącznie 1 794 opakowań ocenianych produktów leczniczych na łączną kwotę 945 320 zł netto.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję meksyletyna:

- Mexiletine hydrochloride, mexiletinum, kapsułki á 100, 150, 200 mg;
- Mexitil, mexiletinum, kapsułki á 50, 100 mg;
- Novo-Mexiletine, mexiletinum, kapsułki á 100 mg,

we wskazaniach:

- dystrofia mięśniowa Beckera;
- dystrofia miotoniczna typu 1 i 2;
- miotonia wrodzona Thomsena;
- paramiotonia wrodzona – choroba Eulenburga;
- porażenie okresowe hiperkaliemiczne;
- zespół Schwartz-Jampela;
- komorowe zaburzenia rytmu serca;
- napadowe migotanie przedsionków;
- zespół wydłużonego QT,

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

Dystrofie mięśniowe (miopatie dystroficzne) cechują się zwyrodnieniem i zanikiem mięśni w następstwie uwarunkowanych genetycznie defektów różnych składników komórek mięśniowych. W obrazie wycinka mięśnia charakterystyczne jest współwystępowanie cech zwyrodnienia i regeneracji, z przeważającym z upływem czasu zanikiem mięśni.

- Dystrofia Beckera (BMD) - Dystrofie mięśniowe Duchenne'a (DMD) i Beckera (BMD) wykazują dziedziczenie sprzężone z chromosomem X i są uwarunkowane mutacjami genu DMD kodującego dystrofinę (jedno z białek odpowiedzialnych za prawidłową kurczliwość włókien mięśniowych). W dystrofii Beckera komórki mięśniowe wytwarzają dystrofinę, ale jest ona nieprawidłowa (najczęstszą przyczyną są delecje powodujące utratę fragmentu białka, ale bez przesunięcia ramki odczytu). Dystrofia Beckera ujawnia się później (5-15 r.ż.) i przebiega znacznie łagodniej niż dystrofia mięśniowa Duchenne'a, a chorzy pozostają dość długo sprawni i mogą mieć potomstwo. Częstość występowania dystrofii Beckera to ok. 1/18 000 żywych urodzeń noworodków płci męskiej.
- Dystrofia miotoniczna to powoli postępujące zwyrodnienie mięśni z towarzyszącą miotonią (trudności w rozluźnieniu mięśni po skurczu) oraz współistniejącymi zaburzeniami czynności wielu innych narządów i układów. Wieloukładowy charakter choroby wynika z patomechanizmu genetycznego: cząsteczki mRNA zmutowanych w dystrofii miotonicznej genów DMPK (typ 1) lub CNBP (typ 2) mają nieprawidłowe właściwości i zaburzają ekspresję innych genów. Choroba jest dziedziczona autosomalnie dominująco. Należy odróżnić dystrofię miotoniczną, w której miotonia jest tylko jednym z objawów wynikającym z wtórnego zaburzenia ekspresji genu kanału chlorkowego CIC-1, od miotonii wrodzonej, w której

nieprawidłowa czynność kanału ClC-1 jest pierwotnym i jedynym zaburzeniem. Częstość występowania dystrofii miotonicznej szacuje się na 2,1-14,3/100 000 osób.

Kanałopatie i zaburzenia transportu jonów obejmują defekty kanałów jonowych lub innych białek uczestniczących w transporcie jonów w komórkach mięśniowych. W większości są uwarunkowane genetycznie, ale mogą być również nabyte (związane np. z autoprzeciwciałami przeciwko kanałom jonowym). Cechują się często okresowym lub napadowym występowaniem zaburzeń, niekiedy pod wpływem określonych czynników (np. oziębienie, dotyk, skurcz mięśnia). Między poszczególnymi epizodami chory może nie wykazywać żadnych objawów klinicznych. Pojęcie kanałopatii odnosi się także do innych chorób związanych z nieprawidłową czynnością kanałów jonowych, m.in. padaczek i zaburzeń rytmu serca. Do kanałopatii nabytych należy zespół miasteniczny Lamberta i Eatona. Natomiast kanałopatie uwarunkowane genetycznie to:

- Porażenie okresowe hiperkaliemiczne, które obejmuje napady wiotkiego porażenia mięśni związane ze zwiększonym stężeniem potasu w surowicy (>5 mmol/l lub wzrost o >1,5 mmol/l w czasie napadu), często po zjedzeniu pokarmu bogatego w potas lub w czasie odpoczynku po wysiłku fizycznym. Dziedziczy się autosomalnie dominująco i jest spowodowane mutacjami genu SCN4A, kodującego podjednostkę a zależnego od napięcia kanału sodowego typu IV;
- Miotonia wrodzona, która cechuje się sztywnością mięśni, zmniejszającą się w miarę powtarzania ruchu (objaw „rozgrzewania się”), miotonią (np. trudnościami w rozprostowaniu palców zaciśniętych w pięść) oraz ciągami miotonicznymi i rzekomo miotonicznymi w badaniu EMG. Jest spowodowana mutacjami genu CLCN1, kodującego zależny od napięcia kanał chlorkowy ClC-1; dziedziczy się autosomalnie dominująco (choroba Thomsena) lub recesywnie (choroba Beckera; nie mylić z dystrofią mięśniową Beckera, która jest całkowicie odrębną chorobą mięśni).

Paramiotonia wrodzona (choroba Eulenburga) jest uznawana za bardzo rzadką chorobę. Jej przyczyną jest mutacja typu missense w genie SCN4A z efektami dominującymi na kanał sodowy. Objawy choroby Eulenburga są obecne przy urodzeniu i często pozostają niezmiennione przez całe życie. Głównym objawem jest sztywność mięśni indukowana przez zimno, która narasta przy wysiłku (miotonia paradoksalna). Częstość jej występowania jest generalnie wyższa w populacjach europejskich i niższa w azjatyckich. Szacuje się, że częstość występowania choroby Eulenburga to pomiędzy 1:350 000 i 1:180 000 (szacunki epidemiologiczne zostały przedstawione dla populacji niemieckiej; brak danych dla populacji polskiej).

Zespół Schwartz-Jampela (ang. Schwartz-Jampel syndrome, SJS) to rzadka choroba genetyczna charakteryzująca się miotonią i dysplazją kostną. Przebieg schorzenia może być postępujący. Choroba dziedziczona jest autosomalnie recesywnie i spowodowana mutacjami w genie kodującym perlekan HSPG2 (1p36.1). Fenotyp choroby nie jest jednorodny; wyróżniono: typ 1A z umiarkowaną dysplazją kości, rozpoznawany w dzieciństwie; typ 1B, który charakteryzuje się poważniejszą dysplazją kości, rozpoznawany przy urodzeniu; typ 2 ze znacznym pochyleniem kości długich, ujawnia się przy urodzeniu; typ ten jest teraz identyfikowany jako zespół Stüve-Wiedemanna, genetycznie zróżnicowane i wysoko letalne schorzenie. Zapadalność na SJS jest nieznana, wpływ tego schorzenia na długość życia nie został dokładnie określony. SJS dotyka kobiety i mężczyzn, bez względu na rasę. Główne kliniczne objawy to sztywność mięśni i ich hipertrofia (przerost) - te dysmorfie widoczne są już przy urodzeniu. Osłabienie mięśni powoduje opóźniony rozwój motoryczny, a sztywność i trudności z chodem zwiększają się z wiekiem, szczególnie ze względu na ograniczoną ruchomość kolan. Można także zaobserwować: zwężenie szpar powiekowych i nadmierne owłosienie powiek, spłaszczenie twarzy i jej pomarszczenie, krótką szyję, kifozę oraz nieprawidłowości w budowie kości długich.

#### Zaburzenia kardiologiczne

- Komorowe zaburzenia rytmu serca to arytmie powstające poniżej rozwidlenia pęczka Hisa. Obraz kliniczny arytmii komorowych jest bardzo różnorodny. Elektrokardiograficznie arytmie

mogą mieć różną przyczynę i różne znaczenie rokownicze. Arytmie komorowe typu pobudzeń dodatkowych bardzo często przebiegają bezobjawowo. Czynniki wywołujące lub nasilające występowanie niemiarywości mogą być pochodzenia sercowego i pozasercowego. Wśród czynników sercowych znajdują się różne, praktycznie wszystkie choroby serca, jednak za szczególnie arytmogenne uważa się chorobę niedokrwienną serca i kardiomiopatie. Wystąpienie częstoskurczu komorowego (ang. Ventricular Tachycardia VT) lub migotania komór powoduje omdlenie lub zatrzymanie czynności serca. Arytmie komorowe są powszechne, a częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem i z uszkodzeniem serca.

- Migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation, AF) jest najczęstszą tachyarytmią nadkomorową, którą cechuje szybka (350-700/min), nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemiaryowy rytm komór. AF jest najczęstszą utrwaloną arytmia serca i pod względem częstości hospitalizacji znacznie przewyższa inne rodzaje zaburzeń rytmu serca. AF występuje u ok. 1% osób dorosłych, częściej u mężczyzn. Częstość występowania AF zwiększa się wraz z wiekiem. Badania epidemiologiczne pokazują, że AF dotyczy 4,5 mln mieszkańców Europy. AF, szczególnie u osób z chorobą organiczną serca, obciąża rokowanie, powodując ok. 2-krotne zwiększenie śmiertelności. AF zwiększa również chorobowość (2-krotnie) i częstość hospitalizacji.
- Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT (Long QT Syndrome, LQTS) jest heterogenną, genetycznie uwarunkowaną grupą chorób kanałów jonowych, objawiającą się w EKG wydłużeniem odstępu QT z towarzyszącymi zmianami morfologii załamka T. Prowadzi do niestabilności elektrycznej serca i zagraża nagłą śmiercią w przebiegu tachyarytmii komorowej indukowanej hiperadrenalinemią, najczęściej podczas wysiłku fizycznego lub sytuacji stresowych. Aktualnie szacuje się, że LQTS występuje z częstością 1 na 2000 żywych urodzeń. Przy poszukiwaniu przyczyn wydłużenia odstępu QT należy także zawsze uwzględniać udział czynników nabytych, zarówno zewnętrznych, jak i wewnętrznych. Wśród przyczyn nabytego wydłużenia odstępu QT główną rolę odgrywają leki, które poprzez redukcję prądów potasowych (IKr, IK1) lub wzmacnianie prądu wapniowego (ICa) bądź późnego prądu sodowego (INa) wydłużają czas trwania potencjału czynnościowego kardiomiocytów, stwarzając tym samym ryzyko indukcji złożonej arytmii komorowej.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w latach 2016-2017, w ramach procedury importu docelowego, sprowadzono leki zawierające substancję czynną meksyletyna dla 179 pacjentów (liczba unikalnych peseli we wnioskach), w tym w poszczególnych wskazaniach: dystrofia mięśniowa Beckera – 17 pacjentów; dystrofia miotoniczna typu 1 – 12 pacjentów; dystrofia miotoniczna typu 2 – 16 pacjentów; miotonia wrodzona Thomsena – 25 pacjentów; paramiotonia wrodzona (choroba Eulenburga) – 4 pacjentów; porażenie okresowe hiperkaliemiczne – 1 pacjent; zespół Schwartz-Jampela – 1 pacjent; komorowe zaburzenia rytmu serca – 83 pacjentów; napadowe migotanie przedsionków - 1 pacjent; zespół wydłużonego QT – 19 pacjentów.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Na podstawie wytycznych klinicznych wśród opcji terapeutycznych stosowanych w przypadku wskazania dystrofia miotoniczna typu 2 wymieniane są flekainid lub propafenon.

W przypadku uzupełniającego leczenia w celu skrócenia odstępu QT u pacjentów z LQTS3 i QTc > 500 ms wytyczne sugerują stosowanie flekanidu lub ranolazyny. W celu supresji arytmii komorowej wytyczne kliniczne zalecają stosowanie amiodaronu i sotalolu, natomiast tylko okazjonalne stosowanie meksyletyny, oraz alternatywnie do niej, chinidyny i ranolazyny.

W Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnaleziono informację na temat refundacji wymienianych przez wytyczne amiodaronu, sotalolu oraz

propafenonu, a dodatkowo bisoprololu i metoprololu. Na liście leków refundowanych brak jest flekainidu, ranolazyny oraz chinidyny.

Amiodaron i sotalol refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, które wg charakterystyk produktów leczniczych (ChPL) stanowią w przypadku:

- amiodaronu: zaburzenia rytmu w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a (WPW); migotanie i trzepotanie przedsionków; napadowe tachyarytmie nadkomorowe (częstoskurcz nadkomorowy i węzłowy), gdy inne leki nie mogą być zastosowane; leczenie groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu (częstoskurcz komorowy, migotanie komór), gdy inne leki antyarytmiczne nie są skuteczne;
- sotalolu: zagrażające życiu komorowe zaburzenia rytmu serca; nadkomorowe zaburzenia rytmu (migotanie i trzepotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, częstoskurcz śródwęzłowy i okołowęzłowy); zaburzenia rytmu w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a.

Ponadto niektóre leki są refundowane w następujących pozarejestacyjnych, zbliżonych do wnioskowanych, wskazaniach:

- propafenon: niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; 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;
- bisoprolol: tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia;
- metoprolol: ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia.

Ponadto istnieje możliwość, że w ocenianych wskazaniach refundowane są także inne produkty, jeśli finansowane są „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, a wśród ich wskazań rejestracyjnych wymieniane są wskazania oceniane. Aczkolwiek nie ma możliwości ich identyfikacji na podstawie wspomnianego Obwieszczenia.

W ramach analizy klinicznej, w odnalezionych badaniach, jako komparator przyjęto placebo lub porównywano dane z okresu po włączenia meksyletyny z danymi przed włączeniem leku.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Zgodnie z danymi literaturowymi meksyletyna to lek antyarytmiczny, zaliczany do grupy Ib wg V. Williamsa. Substancja czynna 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.

Nie odnaleziono dokumentów rejestracyjnych i charakterystyk produktów leczniczych ocenianych produktów leczniczych.

Produkty zawierające meksyletynę nie są dopuszczone do obrotu w Polsce.

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration FDA) odnaleziono informację, że wycofane z obrotu zostały produkty zawierające chlorowoderek meksyletyny, produkowane przez IDT Australia LTD Watson Labs Boehringer Ingelheim.

Natomiast produkt Mexiletine Hydrochloride teva jest dostępny na receptę.

Zgodnie z odnalezionymi informacjami, decyzją Komisji Europejskiej nr EU/3/13/1126 z dnia 7 czerwca 2013 r., produkty lecznicze zawierające substancję czynną meksyletyna zostały wpisane na listę leków sierocych w Wielkiej Brytanii, we wskazaniu niedystroficzne miotonie. Z kolei decyzją EU/3/13/1189

z dnia 7 października 2013 r. (dla Włoch) oraz EU/3/14/1353 z dnia 19 listopada 2014 r. (dla Niemiec) uzyskały status leków sierocych w schorzeniach miotonicznych. Oceniane wskazania częściowo odpowiadają wskazaniom dla meksyletyny w przypadku leków sierocych w schorzeniach miotonicznych.

### **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 wnioskowanej technologii w analizowanych wskazaniach oparto na następujących dowodach:

- Dystrofie mięśniowe (miopatie dystroficzne) / Kanałopatie i zaburzenia transportu jonów
  - D'Mello 2016 – przegląd systematyczny. Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania meksyletyny w leczeniu w dystrofiach miotonicznych i miotoniach niedystroficznych. Uwzględniono 2 randomizowane badania kliniczne, podwójnie zaślepione, typu cross-over, z grupą kontrolną otrzymującą placebo:
    - ✓ Logigian 2010 – jednośrodkowe, przeprowadzono dwie randomizowane próby, liczba pacjentów w każdej próbie n=20, pierwsza próba: meksyletyna w dawce 150 mg (dwa lub trzy razy na dobę, ang. twice a day or three times a day, TDS) w porównaniu z placebo przez 7 tygodni, po której następuje okres wypłukiwania (washout) wynoszący 4-8 tygodni, a następnie przeciwna interwencja; druga próba: meksyletyna 200 mg (TDS) w porównaniu z placebo przez 7 tygodni, po której następuje okres wymywania (washout) 4-8 tygodni, a następnie interwencja przeciwna;
    - ✓ Statland 2012 – wieloośrodkowe, liczba pacjentów n=59, meksyletyna 200 mg lub placebo (TDS) przez 4 tygodnie, a następnie przeciwna interwencja przez 4 tygodnie, z 1 tygodniowym okresem wypłukania (washout) między interwencjami.

Nie przeprowadzono metaanalizy ponieważ badania nie miały wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic.

Jakość przeglądu została oceniona na 5/11 pkt wg skali AMSTAR.

- Zaburzenia kardiologiczne
  - Sobiech 2017 – badanie retrospektywne, jednośrodkowe. Celem badania była ocena skuteczności i tolerancji leczenia meksyletyną u pacjentów z nawracającymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca i/lub incydentami burzy elektrycznej, u których standardowe strategie terapeutyczne okazały się nieskuteczne w zapobieganiu ich nawrotom. Średni czas leczenia meksyletyną wynosił 8 miesięcy; przedział międzykwartylowy (ang. interquartile range) [IR]: 1–22 miesięcy. Do badania włączono 17 pacjentów. Dawka dobową meksyletyny wyniosła 600 mg u 13 pacjentów



oraz 400 mg u 4 pacjentów. U 4 osób dawka meksyletyny była modyfikowana w trakcie terapii w zakresie od 400 do 600 mg na dobę, w zależności od sytuacji klinicznej;

- Gao 2013 – badanie retrospektywne, kohortowe. Celem badania była ocena skuteczności i tolerancji meksyletyny u pacjentów z wszczepionym defibrylatorem, u których terapia amiodaronem była nieskuteczna lub nietolerowana. Mediana czasu leczenia wynosiła 12 miesięcy (zakres: 3-57). Do badania włączono 29 pacjentów. Terapię meksyletiną rozpoczynano od dawki niskiej (100 mg dwa razy dziennie), a następnie dostosowywano, tak aby osiągnąć minimalną skuteczną dawkę lub maksymalną dawkę tolerowaną (tj. 600 mg/dzień). Mediana dobowej dawki meksyletyny w badaniu wynosiła 300 mg;
- Badri 2015 – badanie obserwacyjne, retrospektywne. Celem badania było przeanalizowanie roli meksyletyny, leku blokującego napływ jonów sodu (INa-L), w przerwaniu zaburzeń rytmu typu torsade de pointes (TdP) opornych na konwencjonalną terapię u pacjentów z nabytym zespołem wydłużonego odstępu QT (LQTS). Pacjentów włączono do badania pomiędzy czerwcem 2011 r. a lutym 2015 r. W badaniu uczestniczyło 12 pacjentów z TdP spowodowanym nabytym LQTS, których leczono meksyletiną po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego (w tym, po zaprzestaniu podawania leków wydłużających odstęp QT, dożylnego podawania magnezu i korekcji nieprawidłowości elektrolitowych w surowicy);
- Mazzanti 2016 – badanie retrospektywne, kohortowe, jednoośrodkowe. Celem badania było określenie, czy stosowanie meksyletyny zapobiega wystąpieniu zaburzeń rytmu serca (omdlenia arytmiczne, przerwanie zatrzymania krążenia lub nagła śmierć sercowa) u pacjentów z LQT3 (zespół wydłużonego QT typu 3). Mediana czasu trwania doustnej terapii meksyletiną wynosiła 36 miesięcy, przy średniej dawce dziennej  $8 \pm 0,5$  mg/kg. Do badania włączono 34 pacjentów;
- Funasako 2016 – badanie obserwacyjne, retrospektywne. Celem badania była ocena przydatności testu infuzji meksyletyny do wykrywania pacjentów z LQT3. W badaniu analizowano odpowiedź mierzoną za pomocą 12-kanałowego EKG podczas rytmu zatokowego u 31 pacjentów z genotypem dodatnim LQT (15 pacjentów LQT3 oraz 16 LQT1/LQT2) przyjmujących infuzję meksyletyny (2 mg/kg). Oceniano zmianę odstępu QTc po meksyletinie pomiędzy grupą LQT3 (n = 15) i innymi pacjentami z LQT (LQT1 n=4, LQT2 n=12).

Jakość badań włączonych do analizy klinicznej w zakresie wskazań kardiologicznych oceniono jako niską.

### Skuteczność

- Dystrofie mięśniowe (miopatie dystroficzne) / Kanałopatie i zaburzenia transportu jonów
  - przegląd systematyczny D'Mello 2016
    - ✓ Logigian 2010: odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie czasu rozluźnienia chwytu, a więc poprawę miotonii:
      - w grupie meksyletyny w dawce 150 mg w porównaniu z grupą placebo 1,32 vs 2,55; różnica wynosiła -1,23 s; 95%CI (-1,81; -0,64);
      - w grupie meksyletyny w dawce 200 mg w porównaniu z grupą placebo 1,27 vs 2,63; różnica wynosiła -1,36 s; 95%CI (-2.09 to -0.63);
    - ✓ Statland 2012: zaobserwowano istotną statystycznie poprawę sztywności zgłaszanej przez pacjenta w trzecim i czwartym tygodniu każdego okresu

leczenia (okres 1 – okres leczenia interwencją, okres 2 – okres leczenia przeciwną interwencją) za pośrednictwem interaktywnego dziennika odpowiedzi głosowych (ang. interactive voice response, IVR) w skali 1-9 pkt, przy czym 0 oznacza brak oznak sztywności.

- W okresie 1 odnotowano poprawę sztywności – 2,53 pkt w grupie meksyletyny vs 4,21 w grupie placebo; różnica wynosiła -1,68 pkt; 95%CI (-2,66; -0,706);
  - W okresie 2 odnotowano poprawę sztywności – 1,60 pkt w grupie meksyletyny vs 5,27 w grupie placebo; różnica wynosiła -3,68 pkt; 95%CI (-3,85; -0,139);
  - ✓ Autorzy przeglądu, konkludując, zwrócili uwagę, że wymagane są większe, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, w których ocenione zostanie oddziaływanie meksyletyny na punkt końcowy związany z funkcjonalnym efektem miotonii (np. test wchodzenia po schodach) jako główny punkt końcowy badania oraz efekt długotrwałego stosowania leku. Jest to konieczne do ustalenia skuteczności długotrwałego stosowania meksyletyny w leczeniu miotonii.
- Zaburzenia kardiologiczne
    - badanie Sobiech 2017
      - ✓ W okresie po zastosowaniu meksyletyny w porównaniu z analogicznym okresem przed włączeniem leku odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby epizodów burzy elektrycznej (14 epizodów vs. 2 epizody; średnia oraz [IR] dla 17 pacjentów: 1 [0–1] vs 0 [0–0]), epizodów VT/VF (285 vs 74 epizody; średnia oraz IR dla 17 pacjentów: 7 [5–27] vs 0 [0–5]) oraz interwencji ICD (317 vs 9 interwencji; średnia oraz IR dla 17 pacjentów: 10 [5–25] vs 0 [0–2]);
      - ✓ Leczenie meksyletyną pacjentów z nawracającymi częstoskurczami komorowymi i epizodami burzy elektrycznej może być skuteczne w zapobieganiu jej nawrotom;
    - badanie Gao 2013
      - ✓ Zaobserwowano istotną statystycznie redukcję całkowitej liczby epizodów VT/VF (mediana 2 vs 12) oraz wyładowań (mediana 0 vs 2) w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii, jednak długotrwałą skuteczność leczenia obserwowano tylko u pacjentów, którzy kontynuowali terapię amiodaronem;
      - ✓ Autorzy badania wnioskują, iż meksyletyna dodana do leczenia w przypadku nieskuteczności amiodaronu redukuje liczbę epizodów VT/VF u pacjentów z wszczepionym defibrylatorem. Według autorów publikacji randomizowane badanie kliniczne powinno potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo meksyletyny jako terapii uzupełniającej dla amiodaronu;
    - badanie Badri 2015
      - ✓ W ciągu 2 godzin po rozpoczęciu leczenia meksyletyną nie doszło do nawrotu TdP u żadnego z 12 pacjentów. Mikrowoltowa zmienność załamka T (ang. T-wave alternans), której towarzyszyło wydłużenie odstępu QT (tj. elektrokardiograficzny prekursor TdP) obserwowana u 3 pacjentów również została zniesiona przez meksyletynę;

- ✓ Leczenie meksyletyną istotnie statystycznie skróciło odstęp QTc z 599 do 514 ms. Odstęp pomiędzy szczytem a końcem fali T (interwał Tp-e) zmniejszył się z 145 do 106 ms. Stosunek Tp-e/QT zmniejszył się z 0,27 do 0,23. Stosowanie meksyletyny nie miało znaczącego wpływu na czas trwania zespołu QRS;
- ✓ Autorzy badania konkludują, że blokada INa-L meksyletyną może być skutecznym podejściem terapeutycznym do przerwania opornego na leczenie TdP u pacjentów z nabytym LQTS;
- badanie Mazzanti 2016
  - ✓ Stosowanie meksyletyny istotnie statystycznie skróciło QTc (o 63 ms) i zmniejszyło odsetek pacjentów z zaburzeniami rytmu serca (z 22% do 3%), średnią liczbę zdarzeń arytmicznych na pacjenta (z 0,43 do 0,03) oraz roczną częstość występowania zdarzeń arytmicznych (z 10,3% do 0,7% );
  - ✓ Autorzy badania wnioskują, iż znaczne skrócenie odstępu QT w przypadku stosowania meksyletyny może ułatwić badanie genetyczne u pacjentów z zespołem LQT3;
- badanie Funasako 2016
  - ✓ Wyjściowy odstęp RR, QT i QTc nie różnił się między 2 grupami (odpowiednio 981 vs 1023 ms, 550 vs 524 ms i 556 vs 520 ms). Odstęp QTc uległ istotnemu statystycznie skróceniu po zastosowaniu meksyletyny w obu grupach w porównaniu z wartością wyjściową, stopień skracania QTc ( $\Delta$ QTc) był istotnie większy w LQT3 niż u pacjentów z LQT1/LQT2 (99 vs 48 ms). Czułość, specyficzność i dokładność testu infuzji meksyletyny dla różnicowania LQT3 od LQT1/LQT2 wynosiły odpowiednio 86,7%, 81,3% i 81,3%, a optymalna wartość graniczna dla  $\Delta$ QTc wynosiła 69 ms. Nie zaobserwowano żadnego zdarzenia arytmii.

### Bezpieczeństwo

- Dystrofie mięśniowe (miopatie dystroficzne) / Kanałopatie i zaburzenia transportu jonów
  - przegląd systematyczny D'Mello 2016
    - ✓ Logigian 2010: meksyletyna była na ogół dobrze tolerowana i nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych zarówno w dawce 150 mg jak i 200 mg. Zdarzenia niepożądane były łagodne, częściej występowały w grupie leczonej meksyletyną w porównaniu z placebo, były to łagodne dolegliwości żołądkowo-jelitowe i zawroty głowy;
    - ✓ Statland 2012: odnotowano jedno poważne zdarzenie niepożądane uznane za niezwiązane z badaniem (odstawienie narkotyku). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanim było zapalenie żołądkowo-jelitowe (9 w grupie meksyletyny, 1 w grupie placebo). Zgłoszono 2 niepożądane zdarzenia sercowe, które przypadkowo stwierdzono w badaniu EKG pod koniec 4 tygodnia: u jednego pacjenta wystąpiła bradykardia (w grupie meksyletyny), która ustąpiła po kolejnym badaniu EKG; drugi pacjent miał przedwczesne kompleksy komorowe (w grupie placebo). Nie było konieczności wyłączenia pacjentów z badania;
    - ✓ Autorzy przeglądu wnioskują, że wymagane są większe, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. Jest to konieczne do ustalenia bezpieczeństwa długotrwałego stosowania meksyletyny w leczeniu miotonii.

- Zaburzenia kardiologiczne
  - badanie Sobiech 2017
    - ✓ U 14 z 17 chorych (82%) zaobserwowano zadowalającą tolerancję leczenia meksyletyną. U 3 z 17 pacjentów (18%) wystąpiły nasilone objawy uboczne wymagające odstawienia leku;
    - ✓ Zdaniem autorów badania, meksyletyna jest bezpiecznym i zadowalająco tolerowanym lekiem antyarytmicznym w terapii złożonych komorowych zaburzeń rytmu serca w badanej populacji w okresie krótkoterminowym.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Podsumowując wnioski z analizy bezpieczeństwa z uprzedniego opracowania Agencji z 2013 r., które dotyczyło zasadności wydawania zgód na refundację innego produktu leczniczego zawierającego meksyletynę (Ritalmex), w podobnych wskazaniach jak obecnie analizowane, można wskazać, że najczęstsze działania niepożądane ze strony:

- układu pokarmowego to: zgaga, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha;
- układu nerwowego to: drżenia, ataksja, szumy uszne, dyskinezja, utrata słuchu.

Działania niepożądane były związane z dawką leku i ustępowały po jego odstawieniu lub zmniejszeniu dawkowania.

Objawy ze strony układu pokarmowego były niwelowane poprzez podawanie leku z posiłkiem i/lub stosowanie substancji obniżającej kwasowość w żołądku.

Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych kształtowało się na poziomie od 0 do 50% pacjentów. Dostępne dowody dotyczące wpływu meksyletyny na próg defibrylacji u osób z implementowanym ICD są niejednoznaczne – część z nich (badania RCT: Jung 1992; Jung 1993) wskazuje na brak takiego wpływu, jednakże istnieją badania (Cristal 2002; Dopp 2008) pokazujące taki wpływ.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency – EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianych leków zawierających meksyletynę.

Nie odnaleziono dokumentów rejestracyjnych (ChPL).

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- Należy podkreślić, iż nie odnaleziono badań odnoszących się w sposób szczegółowy do skuteczności stosowania ocenianej technologii we wszystkich analizowanych wskazaniach:
  - Odnalezione publikacje dotyczyły oceny skuteczności meksyletyny w leczeniu dystrofii miotonicznych oraz komorowych zaburzeń rytmu serca i leczeniu zespołu wydłużonego QT. Nie odnaleziono badań odnoszących się stricte do wskazań: dystrofia mięśniowa Beckera; miotonia wrodzona Thomsena; paramiotonia wrodzona – choroba Eulenburga; porażenie okresowe hiperkaliemiczne; zespół Schwartz-Jampela; napadowe migotanie przedsionków;
  - W zakresie analizy bezpieczeństwa odnaleziono badania tylko w przypadku wskazań odnoszących się do dystrofii miotonicznych oraz komorowych zaburzeń rytmu serca;

- Badania (pierwotne i wtórne) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania meksyletyny charakteryzują się niską jakością, są mało liczne, co także ogranicza możliwość uogólnienia wniosków.

### **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 zł (3 x 44 838 zł).*

*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.*

Odnalezione dowody naukowe nie umożliwiły modelowania efektów zdrowotnych w ramach analizy ekonomicznej, wobec czego poniżej przedstawiono wyłącznie koszty związane z ocenianą technologią medyczną.

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2017 rozpatrzono pozytywnie 510 wniosków o refundację i sprowadzono łącznie 1 794 opakowań zawierających meksyletynę na łączną kwotę 945 320 zł netto (w poszczególnych wskazaniach: dystrofia mięśniowa Beckera – 39 wniosków, 173 opakowania; dystrofia miotoniczna typu 1 – 15 wniosków, 54 opakowania; dystrofia miotoniczna typu 2 – 23 wnioski, 80 opakowań; miotonia wrodzona Thomsena – 50 wniosków, 206 opakowań; paramiotonia wrodzona (choroba Eulenburga) – 23 wnioski, 46 opakowań; porażenie okresowe hiperkaliemiczne – 3 wnioski 12 opakowań; zespół Schwartz-Jampela – 4 wnioski, 8 opakowań; komorowe zaburzenia rytmu serca – 286 wniosków, 1 019 opakowań; napadowe migotanie przedsionków – 2 wnioski, 6 opakowań; zespół wydłużonego QT – 65 wniosków, 190 opakowań).

### **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. 2017 poz. 1844);**

*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 danych o populacji docelowej nie jest możliwe oszacowanie wpływu finansowania ocenianej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Liczba pacjentów o unikalnych numerach PESEL, dla których w latach 2016-2017 sprowadzono oceniane produkty lecznicze wyniosła 179, a koszt refundacji leków dla tych pacjentów wyniósł 945 320 zł netto.

### **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**

Odnaleziono łącznie 3 rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania ocenianej technologii we wskazaniach:

- Dystrofia miotoniczna typu 2

- Wytyczne European Neuromuscular Centre (ENMC 2011) wskazują, że kliniczne objawy miotonii rzadko są poważne lub wyłączone z funkcjonowania, ale ponieważ sztywność miotoniczna łączy się z bólem mięśni, można rozważyć podanie meksyletyny lub alternatywnie flekainidu (2 x 50 mg – 2 x 300 mg) lub propafenonu (2 x 150 mg – 2 x 300 mg);
- Komorowe zaburzenia rytmu serca
  - Wytyczne Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC 2015) wskazują, że meksyletyna została zaliczona do leków antyarytmicznych dostępnych w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu w większości krajów europejskich w częstoskurczu komorowym (VT) oraz zespole długiego QT typu 3 (LQTS3) w dawce 450–900 mg/d. W przypadku terapii zespołu długiego QT można rozważyć leki blokujące kanały sodowe (meksyletyna, flekainid lub ranolazyna) jako uzupełniające leczenie w celu skrócenia odstępu QT u pacjentów z LQTS3 i QTc > 500 ms;
  - Wytyczne American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines/Heart Rhythm Society (AHA/ACC/HRS 2017) wymieniają meksyletynę, w dawce 150-300 mg podawaną co 8 lub co 12 godzin, jako dostępny antyarytmiczny lek w leczeniu komorowych zaburzeń rytmu serca, takich jak: częstoskurcz komorowy, przedwczesne pobudzenie komorowe oraz T (skrót T nie został wyjaśniony w wytycznych). Wytyczne dotyczące arytmii komorowych u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca wskazują, że najbardziej popularne leki antyarytmiczne stosowane w celu supresji arytmii komorowej to amiodaron i sotalol, podczas gdy meksyletyna, chinidyna i ranolazyna są stosowane okazjonalnie. Meksyletyna jest dodatkowym lekiem, który może być wykorzystany u pacjentów z zespołem długiego QT i nawracającymi wyładowaniami ICD (wszczepialny kardiowerter-defibrylator).

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania meksyletyny, wydane przez francuski Komitet Przejrzystości Haute Autorité de Santé (HAS) w 2011 r., we wskazaniach dotyczących objawowej terapii zespołów miotonicznych:

- w terapii dystrofii miotonicznej typu 1 i 2 („SMR faible” i „ASMR IV” – poziom refundacji 15%);
- w terapii miotonii wrodzonych („SMR modere” i „ASMR IV” – poziom refundacji 30%).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 13.11.2017 r. (znak pisma: PLD.46434.5397.2017.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną meksyletyna: Mexiletine hydrochloride, mexiletinum, kapsułki á 100, 150, 200 mg; Mexitil, mexiletinum, kapsułki á 50, 100 mg; Novo-Mexiletine, mexiletinum, kapsułki á 100 mg, we wskazaniach: dystrofia mięśniowa Beckera; dystrofia miotoniczna typu 1 i 2; miotonia wrodzona Thomsena; paramiotonia wrodzona – choroba Eulenburga; porażenie okresowe hiperkaliemiczne; zespół Schwartz-Jampela; komorowe zaburzenia rytmu serca; napadowe migotanie przedsionków; zespół wydłużonego QT, 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 26/2018 z dnia 20 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków Mexiletine hydrochloride, Mexitil, Novo-Mexiletine (mexiletinum) w różnych wskazaniach.

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2018 z dnia 20 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków Mexiletine hydrochloride, Mexitil, Novo-Mexiletine (mexiletinum) w różnych wskazaniach.
2. Opracowanie nr OT.4311.8.2017. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną meksyletyna we wskazaniach: dystrofia mięśniowa Beckera; dystrofia miotoniczna typu 1 i 2; miotonia wrodzona Thomsena; paramiotonia wrodzona – choroba Eulenburga; porażenie okresowe hiperkaliemiczne; zespół Schwartz-Jampela; komorowe zaburzenia rytmu serca; napadowe migotanie przedsionków; zespół wydłużonego QT. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 14 lutego 2018 r.