



## **Rekomendacja nr 79/2021**

**z dnia 25 czerwca 2021 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów  
lecniczych zawierających meksyletynę we wskazaniach: dystrofia  
miotoniczna typu I, dystrofia miotoniczna typu II, zespół  
miotoniczny, komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe  
migotanie przedsionków, nawracające burze elektryczne, miotonia  
Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie  
okresowe hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne,  
zespół wydłużonego QT**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających meksyletynę we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu I, dystrofia miotoniczna typu II, zespół miotoniczny, komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków, nawracające burze elektryczne, miotonia Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne, zespół wydłużonego QT.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających meksyletynę we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu I, dystrofia miotoniczna typu II, zespół miotoniczny, komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków, nawracające burze elektryczne, miotonia Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne, zespół wydłużonego QT.

Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji 25/2018 z dnia 30 marca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych 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. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dla miopatii dystroficznych i niedystroficznych przegląd systematyczny Desaphy 2021 oraz RCT Heatwole 2021, zaś dla zaburzeń kardiologicznych RCT Ma 2020, analizę podgrup RCT Deyall 2018, przegląd Cozma 2019 oraz badanie retrospektywne Bos 2019. W przypadku miopatii dowody naukowe wskazują na znamienne poprawę oceny nasilenia sztywności mięśni po zastosowaniu meksyletyny (Desaphy 2021) oraz istotną statystycznie poprawę w zakresie funkcji dłoni (Heatwole 2021). Analiza dla zaburzeń kardiologicznych wskazuje na redukcję częstości występowania dodatkowych pobudeń komorowych (PVC) i rzadsze zgłaszanie objawów kołatania serca i dyskomfortu w klatce piersiowej (Ma 2020), redukcję liczby epizodów burzy elektrycznej (Cozma 2019) oraz spadek mediany odcinka QT (Bos 2019).

W wytycznych klinicznych dotyczących zespołów miotonicznych meksyletyna jest jedną z najczęściej zalecanych terapii. Inne stosowane terapie wymieniane w wytycznych oparte są na pozostałych blokerach kanałów sodowych (lamotrygina, ranolazyna, prokainamid), inhibitorach anhidrazy węglanowej (acetazolamid, dichlorofenamid), trójcyklicznych lekach przeciwdepresyjnych (klomipramina, imipramina, amitryptylina) oraz antagonistach kanału wapniowego (nifendypina). W przypadku zaburzeń kardiologicznych wskazywana jest możliwość stosowania meksyletyny w leczeniu zespołu wydłużonego QT, w tym stosowanie w połączeniu z beta-blokerem. Wytyczne CCS 2020 rekomendują zastosowanie meksyletyny w połączeniu z amiodaronem w II lub III linii leczenia częstoskurczu/migotania komór u pacjentów, u których terapia sotalolem, amiodaronem lub ablacją cewnikową nie powiodła się. W AHA 2020 wskazano, że meksyletyna może zapewnić niewielką poprawę w migotaniu przedsionków. Europejskie wytyczne ESC/EACTS 2020 nie odnoszą się do zastosowania meksyletyny wśród pacjentów kardiologicznych, zaś w kontroli częstotliwości rytmu komór w migotaniu przedsionków zalecają stosowanie: beta-adrenolityków (terapia I rzutu), antagonistów kanałów wapniowych, glikozydów naparstnicy oraz amiodaronu.

Pod uwagę wzięto, że dowody naukowe odnalezione w ramach aktualnego przeglądu potwierdzają wyniki przeglądu wykonanego w 2018 r.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Mexiletine hydrochloride (mexiletine hydrochloride) kapsułki 200 mg we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu I, dystrofia miotoniczna typu II, zespół miotoniczny, komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków, nawracające burze elektryczne, miotonia Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne, 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.).

Biorąc pod uwagę, iż dystrofie miotoniczne i miotonie niedystroficzne ogółem były przedmiotem wcześniejszych opracowań przyjęto, iż dla wskazania ogólnego zespół miotoniczny obecna analiza również przeprowadzana jest w sposób cykliczny. Jednocześnie porażenie okresowe paramiotoniczne zgodnie z publikacją Hsu 2006 łączy cechy paramiotonii wrodzonej – choroby Eulenburga i porażenia okresowego hiperkaliemicznego, stąd przyjęto, iż dla powyższego zespołu objawów również jest to ocena cykliczna, gdyż zarówno paramiotonia wrodzona, jak i porażenie okresowe hiperkaliemiczne podlegały wcześniejszym ocenom Agencji.

## Problem zdrowotny

Dystrofie mięśniowe (miopatie dystroficzne) cechują się zwyrodnieniem i zanikiem mięśni w następstwie uwarunkowanych genetycznie defektów różnych składników komórek mięśniowych. Dystrofie mięśniowe Duchenne'a (DMD) i Beckera (BMD) wykazują dziedziczenie sprzężone z chromosomem X i są uwarunkowane mutacjami genu DMD kodującego dystrofinę. 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.

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. Cechują się często okresowym lub napadowym występowaniem zaburzeń, niekiedy pod wpływem określonych czynników (np. oziębienie, dotyk, skurcz mięśnia).

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).

Komorowe zaburzenia rytmu serca to arytmie powstające poniżej rozwidlenia pęczka Hisa. 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 (VT, ang. *Ventricular Tachycardia*) 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 (AF, ang. *atrial fibrillation*) jest najczęstszą tachyarytmią nadkomorową, którą cechuje szybka (350-700/min), nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemiarywy rytm komór. AF jest najczęstszą utrwaloną arytmia serca i pod względem częstości hospitalizacji znacznie przewyższa inne rodzaje zaburzeń rytmu serca.

Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT (LQTS, ang. *Long QT Syndrome*) 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.

## Alternatywna technologia medyczna

Rekomendacje kliniczne w miopatiach dystroficznych i niedystroficznych wskazują na możliwość stosowania blokerów kanałów sodowych (lamotrygina, ranolazyna, prokainamid), inhibitorów anhidrazy węglanowej (acetazolamid, dichlorofenamid), trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (klomipramina, imipramina, amitryptylina) oraz antagonistów kanału wapniowego (nifendypina). W większości są to terapie dostępne w Polsce i ze względu na ich powszechność mogłyby być stosowane na wcześniejszych etapach leczenia lub razem z terapią wnioskowaną.

W kontroli częstotliwości rytmu komór w migotaniu przedsionków wytyczne zalecają stosowanie: beta-adrenolityków (terapia I rzutu), antagonistów kanałów wapniowych, glikozydów naporstnicy oraz amiodaronu.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Meksyletyna to lek antyarytmiczny. Substancja czynna jest aminą pierwszorzędową o strukturze chemicznej zbliżonej do lidokainy. Należy do antagonistów kanałów sodowych. Działa miejscowo znieczulająco. W przeciwieństwie do lidokainy może być podawana doustnie.

## 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.*

W ramach analizy klinicznej została przeprowadzona aktualizacja w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych względem rekomendacji nr 25/2018 z dnia 30 marca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych 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. Do analizy we wskazaniach miopatie dystroficzne i niedystroficzne włączono przegląd systematyczny Desaphy 2021 i RCT Heatwole 2021, zaś we wskazaniach zaburzenia kardiologiczne przegląd Cozma 2019, RCT Ma 2020 oraz analizę podgrup RCT Deyell 2018.

### Skuteczność

#### Miopatie dystroficzne, miopatie niedystroficzne

##### Desaphy 2021

Celem przeglądu było zebranie dowodów oceniających skuteczność farmakologiczną leczenia kanałopatii mięśniowych. Punktem końcowym była ocena nasilenia sztywności mięśni. Oceniano także bezpieczeństwo terapii. Nie wykonano metaanalizy danych.

Znamienną poprawę oceny nasilenia sztywności mięśni po zastosowaniu meksyletyny odnotowano w badaniu Statland 2012, Stunnenberg 2018 oraz Lo Monaco 2015. Nie przedstawiono danych ilościowych.

##### Heatwole 2021

Do badania włączono 42 pacjentów, z czego 21 pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy stosującej meksyletynę.

Dla pokonanego dystansu podczas testu 6-minutowego marszu po 6 miesiącach obserwacji nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy meksyletyną a placebo.

Stosowanie meksyletyny związane jest z istotną statystycznie poprawą w zakresie występowania objawów zaciskania dłoni (w zakresie szczytowej siły między 90%-5%). Różnica średnich wyników wyniosła -1,75 s. W zaślepionej analizie nagrywanego (rejestrowanego) czasu otwierania dłoni wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść meksyletyny w zakresie otwierania pierwszego i trzeciego palca dłoni (różnica średnich wyników odpowiednio -0,55 s oraz -0,56 s).

## Zaburzenia kardiologiczne

### Ma 2020

Ma 2020 to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, w którym populację stanowią osoby dorosłe z obecnością dodatkowych pobudzeń komorowych (PVC) (>3,000 uderzeń/dobę i <30,000 uderzeń na dobę oceniane w elektrokardiografii ambulatoryjnej (AECG, ang. *ambulatory electrocardiography*), którzy nie przyjmowali leków przeciwaritmicznych w okresie obejmującym 5 okresów półtrwania lub nie stosowali terapii tradycyjnej chińskiej medycyny przynajmniej 2 tyg. przed włączeniem do badania. Interwencją było podanie meksyletyny (n = 336), zaś komparatorem placebo (n = 165). Punktem końcowym była względna procentowa redukcja ogólnej częstości występowania dodatkowych pobudzeń komorowych (PVC) ocenianych po 24 tygodniach leczenia.

Liczba PVC na początku badania była zbliżona w poszczególnych grupach (p = 0,5886). Po 4 tyg. leczenia redukcję liczby PVC względem wartości wyjściowych zaobserwowano w każdej z grup (meksyletyna: 4480,37 ± 6851,37 vs. 8983,23 ± 6439,02 uderzeń/d, p < 0,0001; placebo: 7617,16 ± 8794,66 vs. 9129,63 ± 6796,15 uderzeń/d, p < 0,0001). Dodatkowo w grupie meksyletyny uzyskano istotnie statystycznie większą zmianę w ogólnej liczbie PVC względem placebo (p = 0,0001).

Występowanie lekkich, umiarkowanych i ciężkich objawów kołatania serca i dyskomfortu w klatce piersiowej na początku badania była zbliżona w poszczególnych grupach (odpowiednio p = 0,6171 i p = 0,9471). Pacjenci przyjmujący meksyletynę istotnie statystycznie częściej nie zgłaszali na ostatniej wizycie objawów kołatania serca i dyskomfortu w klatce piersiowej (odpowiednio OR 2,07; 95%CI: 1,32; 3,24 oraz 1,95; 95%CI: 1,32; 2,89). Jednocześnie u pacjentów leczonych meksyletyną istotnie statystycznie rzadziej występowały umiarkowane kołatania serca (OR 0,52; 95%CI: 0,30; 0,91) i lekki dyskomfort w klatce piersiowej (OR 0,62; 95%CI: 0,42; 0,91).

### Deyell 2018

Wskaźnik burzy VT po 30 dniach w grupie leczonej meksyletyną był wyższy względem komparatora (HR 4,35; 95%CI: 0,88; 21,5). Zaobserwowano większą częstość występowania wysokoenergetycznego impulsu ICD (HR 8,83; 95%CI: 1,65; 42,2).

Wśród drugorzędowych punktów końcowych nie odnotowano IS różnicy w częstości występowania częstoskurczu komorowego poniżej granicy wykrywalności ICD.

### Cozma 2019

W omówionym w ramach przeglądu badaniu Sobiech 2017 porównywano stosowanie meksyletyny w dawce 400-600 mg/d z analogicznym okresem przed rozpoczęciem terapii.

W czasie leczenia meksyletyną w porównaniu do okresu przed rozpoczęciem terapii zaobserwowano istotną statystycznie redukcję liczby epizodów burzy elektrycznej (2 vs 14), epizodów częstoskurczu komorowych/migotania komór (74 vs 285) oraz interwencji implantowanego kardiowertera-defibrylatora (ICD) (9 vs 317).

### Bos 2019

W badaniu retrospektywnym Bos 2019 analizowano efektywność podawania meksyletyny w dawce od 4 do 6 mg/kg co 8h w grupie 12 pacjentów. Czas obserwacji wyniósł od 2 miesięcy do 3,7 lat. Ocenianym punktem końcowym było wydłużenie odcinka QT.

Terapia meksyletyną wiązała się ze znaczącym spadkiem mediany QTc z 547 ms przed leczeniem (rozstęp międzykwartkowy (IQR): 488-558) do 470 ms po zastosowanym leczeniu (IQR: 409-529) – redukcja średnio o 65 ms (p = 0,0005). U 4 z 12 pacjentów (30%) QTc uległ obniżeniu do wartości niższych niż 500 ms, tj. poniżej progu ryzyka arytmii.

U 8 z 12 pacjentów (67%) wystąpiła odpowiedź na leczenie definiowana jako skrócenie QTc o  $\geq 40$  ms. U tych pacjentów wystąpiło skrócenie mediany QTc z 547 ms (IQR: 476-593) do 436 ms (IQR: 395-511) – średnia różnica – 91 ms ( $p=0,008$ ).

### *Bezpieczeństwo*

#### Miopatie dystroficzne, miopatie niedystroficzne

##### Desaphy 2021

łącznie we wszystkich 6 badaniach uwzględnionych w przeglądzie 7 pacjentów zrezygnowało z badania z powodu działań niepożądanych po zastosowaniu meksyletyny. W jednym z badań wskazano, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Ponadto łącznie we wszystkich 6 badaniach 18 pacjentów było opornych na leczenie meksyletiną. W żadnym z badań nie zareportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

##### Heatwole 2021

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu były: objawy grypopodobne (12 pacjentów w grupie meksyletyny vs 15 pacjentów w grupie placebo), nudności (5 vs 5 pacjentów) oraz ból głowy (3 vs 3 pacjentów).

Badanie przerwało 2 pacjentów w grupie meksyletyny. Jeden pacjent z powodu 4-krotnego wzrostu przedwcześnie skurczów komorowych zarejestrowanych w badaniu Holtera, a drugi z powodu wystąpienia przejściowego epizodu dyzartrii oraz problemu ze wzrokiem i słuchem.

W badaniu wystąpiły dwa ciężkie zdarzenia niepożądane. Jedna pacjentka doświadczyła pęknięcia szyjki macicy podczas udziału w zajęciach rekreacyjnych (ramię placebo), a jeden pacjent doświadczył udaru mózgu (ramię meksyletyny). Obydwaj pacjenci, którzy doświadczyli wymienionych wyżej zdarzeń, ukończyli 6-miesięczną ocenę badania.

#### Zaburzenia kardiologiczne

##### Ma 2020

Zdarzenia niepożądane raportowano u 21/336 (6,09%) pacjentów stosujących meksyletinę i 11/165 (6,36%) pacjentów przyjmujących placebo.

##### Deyell 2018

Nie odnotowano IS różnic w częstości występowania zgonów. W grupie pacjentów stosujących meksyletinę odnotowano 4 zgony (2 pacjentów doświadczyło nawrotu częstoskurczu komorowego, pozostałe dwa zgony związane były z procesem nowotworowym, niewydolnością nerek/zapaleniem płuc).

W grupie pacjentów poddanych zabiegowi ablacji cewnikowej 3 pacjentów zmarło z powodu zastoinowej niewydolności serca, a jeden pacjent zmarł w wyniku zapalenia płuc. Żaden z odnotowanych zgonów nie został uznany za związany z zabiegiem ablacji.

W badaniu nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (HR 1,34; 95%CI: 0,29; 6,18) i hospitalizacji z przyczyn kardiologicznych (HR 1,34; 95%CI: 0,29; 6,18). Hospitalizacja z przyczyn kardiologicznych była konieczna u 4 pacjentów z grupy przyjmujących meksyletinę (1 pacjent przeszedł przeszczep serca, 1 był hospitalizowany z powodu niewydolności serca, 1 z powodu dławicy piersiowej i 1 z powodu zwężenia zastawki aortalnej). Trzech pacjentów w grupie z ablacją cewnikową wymagało hospitalizacji z przyczyn kardiologicznych (niewydolność serca).

W grupie pacjentów przyjmujących meksyletinę odnotowano 7 zdarzeń niepożądanych występujących u 4 pacjentów (36,4%). Spośród tych zdarzeń 5 przypisano leczeniu antyarytmicznemu, a 2 zabiegowi ablacji. U 2 pacjentów odnotowano rozwinięcie się ataksji, z czego u 1 dodatkowo wystąpiło zapalenie

gardła związane z leczeniem meksyletyną, dodatkowo pacjent doznał perforacji serca podczas późniejszego zabiegu ablacji. U jednego pacjenta rozwinęła się toksyczność płucna związana z amiodaronem. U jednego pacjenta wystąpiły nudności, wymioty, osłabienie i bóle głowy związane z leczeniem meksyletyną.

#### Cozma 2019

W badaniu Sobiech 2017 u 3 z 17 osób (18%) wystąpiły w czasie leczenia meksyletyną działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

#### Bos 2019

U części z pacjentów wystąpiły zaburzenia przewodzenia pokarmowego, jednak nie prowadziły one do przerwania leczenia. Umiarkowany dyskomfort ze strony przewodzenia pokarmowego wystąpił u 4 z 12 pacjentów (33%) i ustąpił podczas trwania terapii. U 1 pacjenta dyskomfort w przewodzie pokarmowym wymagał redukcji dawki leku.

U żadnego z pacjentów nie wystąpiły poważne zdarzenia sercowe (BCE, ang. *breakthrough cardiac event*).

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

#### Podsumowanie informacji o bezpieczeństwie na podstawie badań z raportu OT.4311.8.2017

Włączone badania do raportu z 2018 r. nie dostarczyły dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania meksyletyny u pacjentów z miopatią dystroficzną i niedystroficzną.

Wyniki bezpieczeństwa na podstawie badań dotyczących stosowania meksyletyny u pacjentów z zaburzeniami kardiologicznymi włączone do raportu z 2018 r.:

- W retrospektywnym badaniu obejmującym pacjentów z nawracającymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca i/lub incydentami burzy elektrycznej Sobiech 2017 u 3 (18%) osób wystąpiły nasilone działania niepożądane wymagające odstawienia leku.
- W retrospektywnym badaniu Gao 2013 obejmującym pacjentów z częstoskurczem komorowym u pacjentów z wszczepionym defibrylatorem żaden z pacjentów nie zaprzestał terapii meksyletyną z powodu zdarzeń niepożądanych.
- W badaniu Funasako 2016, którego celem była ocena przydatności testu infuzji meksyletyny w leczeniu pacjentów z LQT3, nie obserwowano żadnego zdarzenia arytmii.
- W pozostałych badaniach włączonych do raportu z 2018 r. nie odniesiono się do analizy bezpieczeństwa.

#### Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego ChPL Namuscla (chlorowodorek meksyletyny)

Zdarzenia niepożądane występujące po zastosowaniu meksyletyny na podstawie badania MYOMEX, bardzo często ( $\geq 1/10$ ): bezsenność, ból brzucha; często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): senność, ból głowy, parestezje, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, tachykardia, zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie tętnicze, nudności, trądzik, ból kończyn, zmęczenie, astenia, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, osłabienie.

#### **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 155 514 zł/QALY.

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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (znak pisma PLD.45340.790.2021.1.AK), cena produktu leczniczego Mexiletine hydrochloride (kapsułki 200 mg) wynosi 678,00 PLN, a Mexitil (kapsułki 100 mg) 500,00 PLN. Są to szacunkowe ceny sprzedaży leków do apteki (cena netto powiększona o marżę hurtową).

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523);**

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.



Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (znak pisma PLD.45340.790.2021.1.AK), w 2020 roku liczba osób (unikalne numery PESEL), dla której pozytywnie rozpatrzono wnioski o refundację wyniosła 188. W latach 2016-2017 liczba ta wyniosła 179.

W 2020 roku sprowadzono 1351 opakowań produktów zawierających meksyletynę w ramach importu docelowego. Sumaryczna kwota, na jaką wydano zgody na refundację, to 911 806 zł. Kwota uwzględnia marżę hurtową brutto w wysokości 10%.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do 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 odniesieniu do ocenianej technologii**

W ramach aktualizacji wytycznych klinicznych i rekomendacji towarzystw naukowych względem rekomendacji nr 25/2018 z dnia 30 marca 2018 r. odnaleziono 5 aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących zespołów miotonicznych (Stany Zjednoczone: NORD 2017, AAN 2019 i AHA 2020; Hiszpania: Sociedad Española de Neurología 2020; międzynarodowe Stunnenberg 2020) oraz 3 rekomendacje kliniczne dotyczące zaburzeń kardiologicznych (europejska ESC/EACTS 2020, kanadyjska Canadian Cardiovascular Society 2020 oraz Mayo Stratification 2020).

W wytycznych dotyczących zespołów miotonicznych meksyletyna jest jedną z najczęściej zalecanych terapii. Wytyczne amerykańskie (AHA 2020) oraz hiszpańskie (Sociedad Española de Neurología 2020) opisują zastosowanie meksyletyny w dystrofii miotonicznej typu I. Meksyletyna może być rozważana również u pacjentów z dystrofią miotoniczną typu II, na co wskazują amerykańskie wytyczne AAN 2019. Autorzy pracy zbiorowej Stunnenberg 2020 opisują meksyletynę także jako I linię leczenia pacjentów z miotonią niedystroficzną, zwracając uwagę, że obecnie ma ona najwięcej dowodów na skuteczność. Inne stosowane terapie wymieniane w wytycznych oparte są na pozostałych blokerach kanałów sodowych (lamorygina, ranolazyna, prokainamid), inhibitorach anhidrazy węglanowej (acetazolamid, dichlorofenamid), trójcyklicznych lekach przeciwdepresyjnych (klomipramina, imipramina, amitryptylina) oraz antagonistach kanału wapniowego (nifendypina).

W przypadku zaburzeń kardiologicznych Mayo Stratification 2020 wymieniają możliwość stosowania meksyletyny w leczeniu zespołu wydłużonego QT. W dokumencie wskazano, iż stosowanie meksyletyny w połączeniu z beta-blokerem może pomóc skrócić odstęp QT i zmniejszać ryzyko omdlenia, drgawek lub nagłej śmierci. Wytyczne kanadyjskie (CCS 2020) rekomendują zastosowanie meksyletyny w połączeniu z amiodaronem w II lub III linii leczenia częstoskurczu/migotania komór u pacjentów, u których terapia sotalolem, amiodaronem lub ablacją cewnikową nie powiodła się. W wytycznych AHA 2020 odnoszących się do zaleceń postępowania terapeutycznego w dystrofii miotonicznej wskazano, że meksyletyna może zapewnić niewielką poprawę w migotaniu przedsionków. Europejskie wytyczne ESC/EACTS 2020 nie odnoszą się do zastosowania meksyletyny

wśród pacjentów kardiologicznych, zaś w kontroli częstotliwości rytmu komór w migotaniu przedsionków zalecają stosowanie: beta-adrenolityków (terapia I rzutu), antagonistów kanałów wapniowych, glikozydów naparstnicy oraz amiodaronu.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26 kwietnia 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLD.45340.790.2021.1.AK), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Mexiletine hydrochloride (mexiletine hydrochloride) kapsułki 200 mg we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu I, dystrofia miotoniczna typu II, zespół miotoniczny, komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków, nawracające burze elektryczne, miotonia Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne, 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 79/2021 z dnia 21 czerwca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mexiletine hydrochloride (mexiletine hydrochloride) w różnych wskazaniach.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2021 z dnia 21 czerwca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mexiletine hydrochloride (mexiletine hydrochloride) w różnych wskazaniach.
2. Raport nr OT.4211.15.2021 pn. „Produkty lecznicze zawierające meksyletynę we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu I, dystrofia miotoniczna typu II, zespół miotoniczny, komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków, nawracające burze elektryczne, miotonia Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne, zespół wydłużonego QT. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację”, który stanowi aneks do opracowania OT.4311.8.2017.