



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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

Nr: OT.4211.15.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4311.8.2017)

Data ukończenia: 14.06.2021

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Spis treści

1	Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1	Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2	Rekomendacje kliniczne	6
2.1	Miopatie dystroficzne, miopatie niedystroficzne.....	6
2.2	Zaburzenia kardiologiczne	9
3	Wskazanie dowodów naukowych	13
3.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych	13
3.2	Miopatie dystroficzne, miopatie niedystroficzne.....	13
3.2.1	Opis i wyniki badań włączonych do analizy	13
3.3	Zaburzenia kardiologiczne	17
3.3.1	Opis i wyniki badań włączonych do analizy	17
3.4	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	26
3.5	Podsumowanie	27
4	Opinie ekspertów klinicznych	30
5	Podsumowanie	31
6	Źródła.....	35
7	Załączniki.....	37
7.1	Strategia wyszukiwania publikacji	37

1 Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z 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) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.8.2017 (nr zlecenia w BIP 178/2017).

Na podstawie ww. opracowania Rada Przejrzystości wydała pozytywne Stanowisko nr 26/2018 z dnia 20 marca 2018 r. dla produktów: Mexiletine hydrochloride, Mexitil, Novo-Mexiletine (mexiletinum) we wskazaniach:

- dystrofia mięśniowa Beckera
- dystrofia miotoniczna typu 1
- dystrofia miotoniczna typu 2
- miotonia wrodzona Thomsena
- paramiotonia wrodzona - choroba Eulenburga
- porażenie okresowe hiperkaliemiczne
- zespół Schwartz-Jampela
- nawracające burze elektryczne po wszczepieniu ICD.

Jednocześnie, Rada Przejrzystości uznała za niezasadne wydawanie zgód na refundację ww. leków we wskazaniach:

- komorowe zaburzenia rytmu serca (częstoskurcze komorowe, migotanie i trzepotanie komór, dodatkowe pobudzenia komorowe)
- napadowe migotanie przedsionków
- zespół wydłużonego QT.

Prezes Agencji zarekomendował (Rekomendacja Prezesa nr 25/2018 z dnia 30 marca 2018 r.) wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających meksyletynę:

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

we wskazaniach:

- dystrofia mięśniowa Beckera
- dystrofia miotoniczna typu 1
- dystrofia miotoniczna typu 2
- miotonia wrodzona Thomsena
- paramiotonia wrodzona – choroba Eulenburga
- porażenie okresowe hiperkaliemiczne
- zespół Schwartz-Jampela
- nawracające burze elektryczne po wszczepieniu ICD
- komorowe zaburzenia rytmu serca (częstoskurcze komorowe, migotanie i trzepotanie komór, dodatkowe pobudzenia komorowe)
- napadowe migotanie przedsionków
- zespół wydłużonego QT.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

W ramach obecnie rozpatrywanych wskazań Ministerstwo Zdrowia uwzględniło dodatkowo zespół miotoniczny i porażenie okresowe paramiotoniczne. 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.

Należy zauważyć, iż meksyletyna była przedmiotem oceny Agencji również w 2013 r. – w odpowiedzi na zlecenie MZ-PLD-460-18217-1/AL/13 z dnia 8 marca 2013 r. (opracowanie Agencji nr AOTM-RK-0431-3/2013). Zarówno RP, jak i Prezes Agencji zarekomendowali wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ritalmex (Mexiletinum) we 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.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45340.790.2021.1.AK dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktów zawierających meksyletynę wraz z kwotą refundacji w podziale na wskazania w 2020 r.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu cena produktu leczniczego Mexiletine hydrochloride (kapsułki 200 mg) wynosi 678,00 PLN, a Mexitil (kapsułki 100 mg) 500,00 PLN. Są to szacunkowe ceny netto sprzedaży leków do apteki, zawierające marżę hurtową (informacje na dzień: 11.12.2020 r.).

Łączna kwota zgód na refundację produktów zawierających meksyletynę w 2020 r. wyniosła ok. 912 tys. PLN netto (z uwzględnieniem marży hurtowej), natomiast w latach 2016-2017 (sprowadzano dodatkowo Novo-Mexiletine) wynosiła ok. 945 tys. PLN netto. W latach 2016-2017 liczba osób ubiegających się o refundację wynosiło 179, natomiast w 2020 r. liczba ta nieznacznie wzrosła i wyniosła 188 osób.

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Liczba wydanych zgód na refundację produktów zawierające meksyletynę w ramach importu docelowego w podziale na wskazania w 2020 r.

Wskazanie	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Unikalne numery PESEL / pozytywnie rozpatrzone wnioski o refundację	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [PLN]
Dystrofia miotoniczna typu I	64	14/ 20	43 392
Dystrofia miotoniczna typu II	82	18/ 25	55 596
Komorowe zaburzenia rytmu serca	846	96/ 194	573 588
Miotonia Beckera	55	7/ 12	37 290
Miotonia Thomsena	49	11/ 13	33 222
Napadowe migotanie przedsionków	3	1/ 1	2 034
Nawracające burze elektryczne	50	8/ 12	33 900
Paramiotonia wrodzona	2	1/ 1	1 356
Porażenie okresowe hiperkaliemiczne	8	1/ 2	5 524
Porażenie okresowe paramiotoniczne [^]	24	3/ 12	12 000
Zespół miotoniczny	94	16/ 20	63 732
Zespół wydłużonego QT	74	12/ 21	50 172
Łącznie	1 351	188/ 333	911 806

[^] we wskazaniu: porażenie okresowe paramiotoniczne sprowadzano i wydawano zgody na refundację wyłącznie dla produktu leczniczego Mexitil (kapsułki 100mg)

2 Rekomendacje kliniczne

W dniach 1-2.06.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku. Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4311.8.2017.

Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji :
 - Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (<https://www.ptchm.org.pl/>)
 - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) (<https://ptkardio.pl/>)
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - American Academy of Neurology (AAN) (<https://www.aan.com/>)
 - American College of Cardiology (ACC) (<https://www.acc.org/>)
 - American Heart Association (AHA) (<https://www.heart.org/>)
 - Canadian Cardiovascular Society (<https://ccs.ca/>)
 - Canadian Heart Rhythm Society (<https://www.chrsonline.ca/>)
 - European Neuromuscular Centre (ENMC) (<https://www.enmc.org/>)
 - European Society of Cardiology (ESC) (<https://www.escardio.org/>)
 - Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>)
 - Mayo Stratification (<https://www.mayocliniclabs.com/>)
 - Myotonic Dystrophy Foundation (MDF) (<https://www.myotonic.org/>)
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>)
 - National Organization for Rare Disorders (NORD) (<https://rarediseases.org/>)
 - Sociedad Española de Neurología (<https://www.sen.es/>)

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Poniżej przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji klinicznych dla poszczególnych wskazań.

2.1 Miopatie dystroficzne, miopatie niedystroficzne

W ramach wyszukiwania poszukiwano słów kluczowych: zespół miotoniczny, dystrofia miotoniczna typu I, dystrofia miotoniczna typu II, miotonia Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2018 r. autorzy raportu uwzględnili 1 dokument wytycznych – raport z 2011 r. z warsztatu ENMC (European Neuromuscular Centre) dotyczący dystrofii miotonicznej typu 2.

W wyniku obecnego wyszukiwania, odnaleziono 5 aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących zespołów miotonicznych (NORD 2017, AAN 2019 i AHA 2020 (Stany Zjednoczone), Sociedad Española de Neurología 2020 (Hiszpania), oraz pracę zbiorową Stunnenberg 2020 (międzynarodowe)). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p style="text-align: center;">AHA 2020 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii dystrofii miotonicznej American Heart Association</p> <p>Leczenie farmakologiczne powinno być stosowane ostrożnie w celu kontrolowania migotania przedsionków w dystrofii miotonicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meksyletyna jako lek przeciwaritmiczny klasy IB znalazła zastosowanie w leczeniu objawów miotonii i może zapewnić niewielką poprawę w migotaniu przedsionków. Decyzja o stosowaniu meksyletyny powinna zostać podjęta po konsultacji pomiędzy neurologiem, a kardiologiem w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku. Autorzy rekomendacji podkreślają, że związek był dobrze tolerowany w badaniach klinicznych dotyczących leczenia objawów miotonii mięśni, jednak, podobnie jak w przypadku wszystkich leków antyarytmicznych klasy I, działanie proarytmiczne może być nasilone.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Zastosowanie jakichkolwiek leków/zabiegów antyarytmicznych w dystrofii miotonicznej typu I (DM1) wymaga wcześniejszej oceny serca pod kątem podstawowych nieprawidłowości strukturalnych lub czynnościowych, takich jak dysfunkcja lewej komory, które mogą wpływać na działanie leku. Dodatkowo uzasadnione jest monitorowanie podczas rozpoczynania leczenia. Środki antyarytmiczne należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów z chorobami układu przewodzenia i kardiomiopatią bez wszczepionego rozrusznika serca lub ICD. • Leki antymiotoniczne, stymulanty i środki do znieczulenia ogólnego należy stosować z ostrożnością, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko powikłań sercowo-oddechowych i hipertermii złośliwej. • U pacjentów z dystrofią miotoniczną (DM) ze strukturalnymi/funkcjonalnymi nieprawidłowościami lewej komory serca, poszerzeniem lewego przedsionka, poszerzeniem lewej komory serca, łagodną dysfunkcją lewej komory serca (EF 40%–50%) i zaburzeniami kurczliwości ściany nie przypisanymi do non-DM (choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze), można rozważyć zastosowanie blokerów beta-adrenergicznych, inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB). • Rozrusznik lub kardiowerter-defibrylator (ICD) w prewencji pierwotnej lub wtórnej są uzasadnione przy spełnieniu warunków „Wytycznych dotyczących terapii zaburzeń rytmu serca ACC/American Heart Association/ Heart Rhythm Society”. Stymulator lub ICD w prewencji pierwotnej, u pacjentów z DM, u których stwierdzono wysokie ryzyko zatrzymania krążenia lub nagłej śmierci sercowej z powodu nieprawidłowości wykrytych za pomocą nieinwazyjnych lub inwazyjnych badań kardiologicznych, można rozważyć bez wytycznych. • Terapię resynchronizującą serca można zaproponować pacjentom z DM z frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 0,35$, objawami w III klasie czynnościowej wg NYHA (lub IV klasie ambulatoryjnej), prawidłowym rytmem zatokowym i opóźnieniem przewodzenia śródkomorowego (czas zespołu QRS >150 ms z wzorcem bloku lewej odnogi pęczka Hisa) podczas optymalnej terapii medycznej opartej na wytycznych.
<p>Sociedad Española de Neurología 2020 (Hiszpania)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii objawów miotonii związanych z dystrofią miotoniczną typu I Sociedad Española de Neurología</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Autorzy wytycznych rekomendują stosowanie meksyletyny w dawce 150-200 mg/8h. • Meksyletyna podawana w dawce 100-200 mg 3 razy dziennie jest skuteczna w leczeniu miotonii związanej z dystrofią miotoniczną typu I. Leki antyarytmiczne, także meksyletyna powinny być podawane ostrożnie ze względu na zdolność do blokowania kanałów sodowych w sercu (co powoduje zmiany czynnościowe w DM1), wpływając na pobudliwość tych kanałów i w konsekwencji wywołując zaburzenia rytmu serca i przewodzenia przedsionkowo-komorowego. • Inne stosowane terapie obejmują fenytoinę, karbamazepinę, klomipraminę, imipraminę, amitryptylinę, nifedypinę, flekainid oraz acetazolamid. • Autorzy podkreślają, że stosując każdą z opisanych terapii podobnie jak w przypadku meksyletyny, należy zachować ostrożność. Postępowanie w nadkomorowych zaburzeniach rytmu jest podobne u pacjentów z MD1 i innych grupach pacjentów. Należy jednak zachować szczególne środki ostrożności przy stosowaniu leków antyarytmicznych, które mogą wydłużać odstęp HV (pęczek Hisa – komora).
<p>Stunnenberg 2020 (Świat)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii miotonii niedystroficznej praca zbiorowa, międzynarodowa Stunnenberg 2020</u></p> <p>Leczenie objawowe blokerem kanału sodowego, takim jak meksyletyna, jest zwykle pierwszym krokiem w terapii. Należy także edukować pacjentów w zakresie potencjalnych powikłań anestezyjologicznych.</p> <p>Autorzy rekomendacji wymienili następujące grupy leków mających zastosowanie kliniczne w leczeniu miotonii niedystroficznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blokery kanałów sodowych <ul style="list-style-type: none"> ○ Meksyletyna (lek antyarytmiczny IB, działa poprzez inaktywację kanałów sodowych, obecnie ma najwięcej dowodów na skuteczność w leczeniu miotonii niedystroficznej (NDM), autorzy przytaczają badania, w których meksyletyna zmniejsza zgłaszaną przez pacjentów sztywność mięśni, osłabienie, zmęczenie oraz ból i podnosi jakość życia chorego) W dawce od 150 mg 2 razy dziennie ze zwiększaniem dawki do 200/300 mg trzy razy dziennie. ○ Lamotrygina (zmniejszenie zgłaszanych przez pacjentów wskaźników miotonii i poprawa jakości życia) W dawce od 25 mg dziennie z powolnym zwiększaniem dawki do 300 mg dziennie. ○ Ranolazyna (dotychczas stosowana w leczeniu przewlekłej duszniczy bolesnej oraz przewlekłej dławicy piersiowej, działa poprzez powolną inaktywację kanałów sodowych) W dawce 500 mg 2 razy dziennie, następnie zwiększając do 1000 mg 2 razy dziennie. ○ Prokainamid (postać doustna nie jest dostępna w Stanach Zjednoczonych)

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Flekainid, Fenytoina, Karbamazepina, Tokainid (wycofane z rynku) ○ Lakozamid i Rufinamid (o zgłoszonej skuteczności przeciwmiotoniczej jedynie in vitro) • Inhibitory anhydrazy węglanowej <ul style="list-style-type: none"> ○ Acetazolamid (poprawa u pacjentów z MC (myotonia congenita), natomiast pogorszenie u pacjentów z PMC (paramyotonia congenita)) W dawce 125 mg 2 razy dziennie ze zwiększeniem dawki do 250 mg 3 razy dziennie. ○ Dichlorofenamid • Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (leczenie pacjentów z DM1) • Antagoniści kanału wapniowego (leczenie pacjentów z DM1) <ul style="list-style-type: none"> ○ Nifedypina • Tauryna (leczenie pacjentów z DM1) • Chinina miała zastosowanie w leczeniu miotonii jednak obecnie nie jest stosowana ze względu na rzadkie, ale ciężkie hematologiczne działania niepożądane. • Autorzy zwracają uwagę na potrzebę dalszych badań nad poszukiwaniem skutecznych rozwiązań terapeutycznych, w fazie badań są leki beta-adrenergiczne, które wykazują podobny efekt do meksyletyny w badaniach na szczurach. <p>Nie przeprowadzono żadnych badań u dzieci z miotonią niedystroficzną (NDM), ale istnieje wiele opisów przypadków i serii przypadków, w których stosowano leki podobne do stosowanych u dorosłych, w tym meksyletynę, acetazolamid (leki pierwszego wyboru wg. opinii eksperta powołanego w badaniu), karbamazepinę i dantrolen.</p>
<p>AAN 2019 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii objawów miotonii związanych z dystrofią miotoniczną typu II American Academy of Neurology</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Meksyletyna może być rozważana u wybranych pacjentów z miotonią dłoni przy odpowiednim monitorowaniu pracy serca. <p>Można rozważyć zastosowanie meksyletyny w leczeniu biegunki lub zaparcia w dystrofii miotonicznej typu II (DM2); jednak takie zastosowanie wymaga dalszych badań.</p>
<p>NORD 2017 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii miotonii National Organization for Rare Disorders</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Miotonia nie zawsze wymaga leczenia farmakologicznego. W terapii miotonii najczęściej stosowana jest meksyletyna, dla której wykazano umiarkowaną skuteczność terapeutyczną. • Czasami zalecane są również leki przeciwbólowe. Rekomendowane jest stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), gabapentyny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, meksyletyny i niskich dawek glikokortykosteroidów, takich jak prednizon. • Meksyletyna była stosowana w leczeniu ciężkich przypadków miotonii. W niektórych badaniach lek wykazuje korzyści. Meksyletyna może pogorszać nieregularne bicie serca i nie należy jej stosować, w przypadku drugiego lub trzeciego stopnia bloku serca.

Odnaleziono 5 dokumentów opisujących rekomendacje u pacjentów zmagających się z różnymi zespołami miotonicznymi (AHA 2020, Sociedad Española de Neurología 2020, Stunnenberg 2020, AAN 2019, NORD 2017). Na ich podstawie można stwierdzić, że meksyletyna jest jedną z najczęściej zalecanych terapii w tej grupie pacjentów. Najnowsze wytyczne amerykańskie (AHA 2020) oraz hiszpańskie (Sociedad Española de Neurología 2020) opisują zastosowanie meksyletyny w dystrofii miotonicznej typu I, jednak meksyletyna może być rozważana również u pacjentów z dystrofią miotoniczną typu II co potwierdzają amerykańskie wytyczne AAN 2019. Natomiast autorzy pracy zbiorowej Stunnenberg 2020 opisują także meksyletynę 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 anhydrazy węglanowej (acetazolamid, dichlorofenamid), trójcyklicznych lekach przeciwdepresyjnych (klomipramina, imipramina, amitryptylina) oraz antagonistach kanału wapniowego (nifedypina). Są to w większości terapie dostępne w Polsce i ze względu na ich powszechność mogłyby być stosowane na wcześniejszych etapach leczenia lub razem z terapią wnioskowaną.

Nie odnaleziono polskich wytycznych, które określałyby sposób postępowania w terapii pacjentów z zespołami miotonicznymi.

2.2 Zaburzenia kardiologiczne

W dniu 1.06.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących terapii pacjentów z zaburzeniami pracy serca z zastosowaniem słów kluczowych: komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków, nawracające burze elektryczne, zespół wydłużonego QT.

W raporcie z 2018 r. autorzy uwzględnili 4 dokumenty wytycznych:

- Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016 r., opracowane we współpracy z EACTS
- Rekomendacje NICE z 2014 r. także dotyczące migotania przedsionków
- Wytyczne ESC dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym z 2015 r.
- Wytyczne AHA/ACC/HRS (American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society) dotyczące postępowania u chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu serca i zapobiegania nagłemu zgonowi sercowemu z 2017 r.

spośród, których w 2 ESC 2016 i AHA/ACC/HRS 2017 wskazano na możliwość stosowania meksyletyny.

W wyniku wyszukiwania w dniach 1-2.06.2021 r. odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące wymienionych zaburzeń kardiologicznych w tym jedną publikację europejską (ESC/EACTS 2020), jedną publikację kanadyjską (Canadian Cardiovascular Society 2020) oraz dokument z rekomendacjami Mayo Stratification z 2020 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>Mayo Stratification 2020 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu zespołu wydłużonego QT Mayo Stratification</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie zespołu wydłużonego odstępu QT obejmuje zmiany stylu życia, przyjmowanie leków i ewentualnie zabieg chirurgiczny lub inne zabiegi. • Leki stosowane w leczeniu zespołu wydłużonego odstępu QT mogą obejmować: <ul style="list-style-type: none"> ○ Beta-blokery <p>Jest to standardowa terapia dla większości pacjentów z zespołem wydłużonego QT. Spowalniają one tętno i zmniejszają prawdopodobieństwo wydłużenia odstępu QT. Beta-blokery stosowane w leczeniu zespołu wydłużonego odstępu QT obejmują nadolol (Corgard) i propranolol (Inderal LA, InnoPran XL).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Meksyletyna – przyjmowanie meksyletyny w połączeniu z beta-blokerem może pomóc skrócić odstępek QT i zmniejszyć ryzyko omdlenia, drgawek lub nagłej śmierci <p>Stosowane leki nie leczą zespołu wydłużonego odstępu QT, ale mogą pomóc chronić przed możliwymi, zagrażającymi życiu zmianami rytmu serca.</p>
<p>ESC/EACTS 2020 (Europa)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu migotania przedsionków European Society of Cardiology</u></p> <p>Rekomendacje przedstawiają zintegrowaną ścieżkę opieki nad chorym z migotaniem przedsionków, tak zwaną ścieżkę ABC, która wg autorów usprawnia zintegrowaną opiekę nad pacjentami z AF na wszystkich poziomach opieki zdrowotnej i w ramach różnych specjalności.</p> <p>Ścieżka ABC – Atrial fibrillation Better Care</p> <p>„A” – Anticoagulation/Avoid stroke (leczenie przeciwkrzepliwie / zapobieganie udarowi mózgu)</p> <p>„B” – Better symptom management (lepsza kontrola objawów)</p> <p>„C” – Cardiovascular and Comorbidity optimization (kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego/ chorób współistniejących)</p> <p><i>Farmakologiczną kontrolę częstotliwości rytmu komór można uzyskać dzięki stosowaniu β-adrenolityków, digoksyny, diltiazemu i werapamilu lub terapii skojarzonej. Niektóre leki przeciwartymiczne (AAD) również mają właściwości zmniejszające częstotliwość rytmu komór (np. amiodaron, dronedaron, sotalol), ale ogólnie powinny być stosowane jedynie do kontroli rytmu serca.</i></p> <p>Wybór leków kontrolujących częstotliwość rytmu komór zależy od objawów, chorób współistniejących i potencjalnych działań niepożądanych.</p> <p>Leki stosowane w kontroli częstotliwości rytmu komór w migotaniu przedsionków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beta- adrenolityki (terapia I rzutu) <ul style="list-style-type: none"> ○ winianan metoprololu ○ bursztynian metoprololu

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> ○ bisoprolol ○ atenolol ○ esmolol ○ landiolol ○ nebiwolol ○ karwedilol <ul style="list-style-type: none"> • Niedihydropirydynowi antagoniści kanału wapniowego (NDCC) <ul style="list-style-type: none"> ○ werapamil ○ diltiazem • Glikozydy naparstnicy (nieskuteczne u pacjentów ze zwiększonym napędem współczulnym) <ul style="list-style-type: none"> ○ digoksyna (badania obserwacyjne wykazały związek między stosowaniem digoksyny a zwiększoną śmiertelnością u pacjentów z AF, badanie RCT w trakcie) ○ digitoksyna • Inne : amiodaron (stosowany w ostateczności, gdy nie można uzyskać zadawalającej kontroli częstotliwości rytmu komór przy użyciu terapii skojarzonej u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do nefarmakologicznej kontroli częstotliwości rytmu komór) <p>Zalecenia dotyczące kontroli częstotliwości rytmu komór u chorych z migotaniem przedsionków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>β-adrenolityki, diltiazem lub werapamil są zalecane jako leki pierwszego wyboru w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z LVEF ≥40% (I, B)</i> • <i>β-adrenolityki i/lub digoksyna są zalecane w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF z LVEF <40% (I, B)</i> • <i>Należy rozważyć terapię skojarzoną obejmującą różne leki zmniejszające częstotliwość rytmu komór, jeżeli stosowanie jednego leku nie pozwala na osiągnięcie niezbędnej docelowej częstotliwości rytmu komór (IIa, B)</i> • <i>Podczas stosowania strategii kontroli częstotliwości rytmu komór jako początkowy cel leczenia należy rozważyć częstotliwość rytmu komór w spoczynku <110 bpm (tj. mniej rygorystyczną kontrolę częstotliwości rytmu komór) (IIa, B)</i> • <i>Należy rozważyć ablację łącza przedsionkowo-komorowego w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów nieodpowiadających na intensywne leczenie w ramach strategii kontroli częstotliwości rytmu komór lub kontroli rytmu serca bądź nietolerujących takiej terapii oraz niekwalifikujących się do kontroli rytmu serca za pomocą ablacji LA, akceptując to, że pacjenci ci staną się zależni od stymulatora (IIa, B)</i> • <i>U pacjentów niestabilnych hemodynamicznie lub ze znacznie zmniejszoną LVEF można rozważyć dożylną podanie amiodaronu w celu doraźnej kontroli częstotliwości rytmu komór (IIb, B)</i> <p>Zasady farmakoterapii antyarytmicznej (AAD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Terapia AAD ma na celu zmniejszenie objawów związanych z AF</i> • <i>Skuteczność terapii AAD w utrzymaniu rytmu zatokowego jest niewielka</i> • <i>Skuteczna klinicznie terapia AAD może raczej zmniejszyć częstość, niż zupełnie wyeliminować nawroty AF</i> • <i>Jeśli jeden AAD jest nieskuteczny, klinicznie akceptowalną odpowiedź można uzyskać za pomocą innego leku</i> • <i>Często występują proarytmia indukowana lekami lub pozasercowe skutki niepożądane</i> • <i>Przy wyborze AAD należy kierować się przede wszystkim kwestiami bezpieczeństwa, a nie skutecznością</i> <p><u>Klasy zaleceń:</u></p> <p>I – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne – zaleca się/ jest wskazane</p> <p>II – dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</p> <p style="padding-left: 40px;">IIa – dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu – należy rozważyć</p> <p style="padding-left: 40px;">IIb – użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie – można rozważyć</p> <p><u>Poziom wiarygodności danych naukowych:</u></p> <p>A – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</p> <p>B – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>C — uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Deklaracje konfliktu interesów wszystkich ekspertów zaangażowanych w przygotowanie wytycznych dostępne na: www.escardio.org/guidelines.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ESC, bez finansowego udziału przemysłu medycznego</p>
<p>CCS/Canadian Heart Rhythm Society</p> <p>2020</p> <p>(Kanada)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w leczeniu częstoskurczu komorowego/migotania komór u pacjentów z SHD Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society</u></p> <p>Rozwój VT/VF u pacjentów z SHD wiąże się z wysokim ryzykiem późniejszych epizodów VT/VF, burzy elektrycznej, a nawet śmierci.</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się, aby wszyscy pacjenci z VT/VF przeszli kompleksową ocenę wstępną w tym szczegółowy wywiad, badanie fizykalne, badania laboratoryjne, EKG, badanie ICD (jeżeli obecny) i echokardiografię (przez klatkę piersiową). (silne zalecenie, dowody niskiej jakości) <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rekomenduje się podanie dożylnie amiodaronu lub lidokainy w ostrym leczeniu pacjentów z VT/VF opornym na defibrylację (niepowodzenie przynajmniej jednej próby defibrylacji) lub u pacjentów z nawracającym polimorficznym VT/VF, chyba że istnieje silne podejrzenie torsade de pointes. (silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości) Zaleca się stosowanie beta-blokerów (preferowane nieselektywne beta-blokery, takie jak propranolol), oraz dożylnie (i.v) amiodaronu u pacjentów z burzą elektryczną (≥3 epizody w ciągu 24h) przy jednoczesnym SHD. (silne zalecenie, dowody średniej jakości) Zaleca się kardiowersję elektryczną lub prokainamid i.v. w doraźnym leczeniu stabilnego częstoskurczu komorowego u pacjentów z SHD (wyższa skuteczność i mniej działań niepożądanych niż amiodaron i lidokaina). (silne zalecenie, dowody średniej jakości) U pacjentów z SHD i pierwotnym lub nawracającym VT/VF rekomenduje się optymalizowanie dawki beta-blokera u wszystkich pacjentów, optymalizację programowania ICD, rozważenie dodatkowej terapii supresyjnej (terapia AAD klasy III lub ablacja cewnikowa) szczególnie u pacjentów z częstoskurczem komorowym/ migotaniem komór skutkującym zakłóceniem działania ICD u pacjentów z obciążeniem częstoskurczem komorowym/migotaniem komór oraz u osób z ciężkimi objawami hemodynamicznymi lub stresem psychospołecznym. (silne zalecenie, dowody niskiej jakości) Zaleca się optymalizację dawki beta-blokera i stosowanie dodatkowej terapii supresyjnej (preferowany amiodaron lub ablacja cewnikowa) u pacjentów z SHD, u których wystąpiły burze elektryczne. (silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości) Rekomenduje się terapię przy użyciu beta-blokera stosując maksymalną tolerowaną dawkę u pacjentów z SHD z VT/VF. (silne zalecenie, dowody średniej jakości) Jeżeli terapia AAD jest zastosowana jako leczenie hamujące rekomenduje się sotalol lub amiodaron jako pierwszą linię leczenia w celu zahamowania częstoskurczu komorowego/migotania komór u pacjentów z SHD. (silne zalecenie, dowody wysokiej jakości) Wytyczne określają, że ablacja cewnikowa może być rozważana w przypadku wybranych pacjentów jako terapia hamująca pierwszego rzutu, uzupełniająca terapię beta-blokerami u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną i jednopostaciową VT. (zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości) Rekomenduje się ablację cewnikową w jednopostaciowym VT u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną, w przypadku których leczenie sotalolem lub amiodaronem było nieefektywne. (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości) Rekomenduje się ablację cewnikową w jednopostaciowym VT u pacjentów z kardiomiopatią nieischemiczną, w przypadku których leczenie sotalolem lub amiodaronem było nieefektywne. (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości) <p>Dru ga i trzecia linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Rekomendowane jest stosowanie meksyletyny (w połączeniu z amiodaronem) lub dofetylidu u pacjentów z SHD i opornym na leczenie VT/VF, u których terapia sotalolem, amiodaronem lub ablacją cewnikową nie powiodła się lub nie mogła być zastosowana. (silna rekomendacja, dowody niskiej jakości) Po niepowodzeniu jednej lub więcej standardowych procedur (ablacja, terapia amiodaronem), można rozważyć u pacjentów z VT/VF dwubiegunową ablację częstotliwościami radiowymi (RFA).

Skróty: EKG – elektrokardiografia, SHD – strukturalne choroby serca (ang. structural heart disease)

Odnaleziono 3 dokumenty opisujące zalecenia kliniczne w zaburzeniach kardiologicznych. Wśród nich źródło amerykańskie (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.

Dodatkowo w wytycznych AHA 2020 (opisane w rozdziale 2.1) odnoszących się do zaleceń postępowania terapeutycznego w dystrofii miotonicznej wskazano również, że meksyletyna może zapewnić niewielką poprawę w migotaniu przedsionków.

Europejskie wytyczne ESC/EACTS 2020 nie odnoszą się do zastosowania meksyletyny wśród pacjentów kardiologicznych. Wytyczne w kontroli częstotliwości rytmu komór w migotaniu przedsionków zalecają stosowanie: beta-adrenolityków (terapia I rzutu), antagonistów kanałów wapniowych, glikozydów naparstnicy oraz amiodaronu.

3 Wskazanie dowodów naukowych

3.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w lutym 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających meksyletynę w leczeniu zaburzeń i chorób wymienionych w zleceniu. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 1-2 czerwca 2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1.02.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4311.8.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci chorujący na/ lub cierpiący z powodu:

- dystrofię miotoniczną typu I
- dystrofię miotoniczną typu II
- zespół miotoniczny
- komorowe zaburzenia rytmu serca
- napadowe migotanie przedsionków
- nawracające burze elektryczne
- miotonię Beckera
- miotonię Thomsena
- paramiotonię wrodzona
- porażenie okresowe hiperkaliemiczne
- porażenie okresowe paramiotoniczne
- zespół wydłużonego QT.

Interwencja: meksyletyna.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania meksyletyny w analizowanych populacjach pacjentów.

Typ badań: w pierwszej kolejności poszukiwano badań RCT, w razie ich braku wyszukiwano badania o mniejszej wiarygodności. Nie uwzględniano abstraktów konferencyjnych. Wykluczono też opisy 1-2 przypadków.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

3.2 Miopatie dystroficzne, miopatie niedystroficzne

3.2.1 Opis i wyniki badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 1 badanie wtórne Desaphy 2021 oraz 1 badanie pierwotne Heatwole 2021. Badanie Desaphy 2021 jest przeglądem systematycznym obejmującym badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii stosowanych w kanałopatiach mięśniowych, natomiast badanie Heatwole 2021 jest randomizowanym badaniem klinicznym kontrolowanym placebo oceniającym zastosowanie meksyletyny w leczeniu pacjentów z dystrofią mięśniową typu 1.

Warto wskazać, iż badanie Statland 2012 włączone do przeglądu systematycznego Desaphy 2021 zostało włączone zarówno do raportu Agencji w 2013 r., jak i do przeglądu D'Mello 2016 opisanego w raporcie z 2018 r.

Tabela 4. Charakterystyka i wyniki włączonego do analizy przeglądu systematycznego dot. meksyletyny w leczeniu kanałopatii mięśniowych

Źródło	Metodyka
<p>Desaphy 2021 <u>Źródło finansowania:</u> JFD otrzymał grant naukowy z <i>the Italian Telethon Foundation, French "Association contre les Myopathies", and Bari University</i>. BR otrzymał grant naukowy od <i>AFM-Telethon</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> JFD jest współtwórcą międzynarodowego patentu „sulfamid w leczeniu miotonii” (nr WHO 2019/22902S A1)</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury</p> <p>Cel opracowania: Zebranie dowodów oceniających skuteczność farmakologiczną leczenia kanałopatii mięśniowych, ze szczególnym uwzględnieniem możliwego powiązania pomiędzy zastosowanym leczeniem a genetyką.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, European Clinical Trials Database (EudraCT). (data ostatniego wyszukiwania: 4.09.2020 r.)</p> <p>Kryteria selekcji (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie typy badań z udziałem pacjentów leczonych farmakologicznie, pacjenci dorośli i dzieci z diagnozą genetycznych, niedystroficznych miotonii, paraliży okresowych, wrodzonych miastenii związanych z CaV/NaV (kanały wapniowe/sodowe), wrodzonych miastenii, wrodzonych miopatii • Odrzucono badania w językach inny niż angielski, francuski i włoski, oraz badania obejmujące leczenie inne niż farmakoterapie. <p>Włączone badania dot. meksyletyny*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statland 2012 – międzynarodowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie obejmujące 59 pacjentów z miotonią niedystroficzną. Dawka meksyletyny: 200 mg trzy razy na dobę przez 4 tygodnie. • Stunnenberg 2018 – jednoośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie. Badanie obejmowało 30 pacjentów z miotonią niedystroficzną. Dawka meksyletyny: 200 mg trzy razy na dobę przez 4 tygodnie. • Sutterlin 2015 – badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe, obejmujące 105 dorosłych pacjentów. Dawka meksyletyny: 200 mg trzy razy na dobę przez co najmniej pół roku. • Modoni 2020 – badanie obserwacyjne, prowadzone w dwóch włoskich ośrodkach obejmujące 112 pacjentów. 59 pacjentów leczonych było meksyletyną. Dawkowanie meksyletyny: pacjenci poniżej 12 r.ż. 8 mg/kg, a starsi od 200 mg do 600 mg na dobę w zależności od nasilenia choroby i indywidualnych potrzeb. • Lo Monaco 2015 – badanie obserwacyjne obejmujące 21 pacjentów. • Meyer 2020 – retrospektywne badanie kohortowe obejmujące 42 pacjentów z miotonią niedystroficzną. W badaniu oceniano różne farmakoterapie, najczęstszą była meksyletyna, następnie ranolazyna, acetazolamid i lamotrygina.
<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki badania Statland 2012: <ul style="list-style-type: none"> ○ Znamiennej poprawę po zastosowaniu meksyletyny odnotowano w zakresie pierwszorzędowego punktu tj. ocena nasilenia sztywności mięśni. ○ 2 pacjentów zrezygnowało z badania z powodu działań niepożądanych po zastosowaniu meksyletyny. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe. • Wyniki badania Stunnenberg 2018: <ul style="list-style-type: none"> ○ 27 pacjentów ukończyło badanie; wykazano znamiennej statystycznie poprawę w zakresie oceny sztywności mięśni (pierwszorzędowy punkt). Wykazano, że zastosowanie meksyletyny wiąże się z lepszą odpowiedzią u pacjentów z mutacją w genie kanału chlorkowego, aniżeli u pacjentów z mutacją w genie kanału sodowego w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego. ○ 3 pacjentów nie ukończyło badania z powodu niestosowania się do protokołu badania (adherence) oraz 1 pacjent z powodu wystąpienia wysypki po zastosowaniu meksyletyny. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zaburzenia żołądkowo-jelitowe. ○ 3 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie meksyletyną i zrezygnowało z badania (mutacja w genie kanału sodowego). • Wyniki badania Sutterlin 2015 <ul style="list-style-type: none"> ○ Działania niepożądane wystąpiły u około połowy pacjentów, najczęściej występowała niestrawność (35%), często wymagające leczenia i ostatecznie prowadzące do wycofania z badania. Nie zareportowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. ○ 12 pacjentów było opornych na leczenie, większość z nich miała mutację w genie kanału chlorkowego. • Wyniki badania Modoni 2020 <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjenci z wrodzoną miotonią byli najbardziej wrażliwi na leczenie (72%), 42% pacjentów z miotonią kanału sodowego wymagało leczenia meksyletyną. Jedynie 5% pacjentów z przewagą wrodzonej miotonii wymagało leczenia. ○ Wykazano znamiennej statystycznie poprawę u 8 pacjentów po zastosowaniu meksyletyny w redukcji przejściowego złożonego potencjału czynnościowego mięśni (CAMP, ang. compound muscle action potential), oraz poprawę w teście krzesła (ang. chair test). Wśród 59 pacjentów, 46 pacjentów kontynuowało leczenie meksyletyną, a poprawę symptomów odnotowano u 82% pacjentów. ○ 13 pacjentów przerwało leczenie: 4 z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 pacjentów z powodów osobistych, 3 pacjentów zmieniło terapię na flekainid z powodu ograniczonej odpowiedzi na leczenie meksyletyną. • Wyniki badania Lo Monaco 2015 	

Źródło	Metodyka
<ul style="list-style-type: none"> ○ W badaniu potwierdzono skuteczność meksyletyny w redukcji nie tylko sztywności mięśni, ale również w redukcji przejściowego osłabienia charakterystycznego dla recesywnej miotonii wrodzonej. • Wyniki badania Meyer 2020 <ul style="list-style-type: none"> ○ Ponad 50% pacjentów przetestowało kilka leków, zanim znaleziono zadawalający lek, z uwagi na brak odpowiedzi lub występowanie nieakceptowalnych skutków ubocznych. Najczęściej podawanym lekiem była meksyletyna (40,4%). 	

* w powyższym opisie przeglądu nie uwzględniono badań przedklinicznych

Skróty: CAMP – złożony potencjał czynnościowy mięśni (ang. compound muscle action potential)

Celem włączonego do analizy badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania meksyletyny w ambulatoryjnym leczeniu pacjentów z dystrofią mięśniową typu 1 z objawami zaciskania dłoni (ang. grip myotonia). Badanie miało na celu ocenę efektu leczenia oraz przeprowadzenie testu wielkości pokonanego dystansu w czasie 6-minutowego marszu po 6 miesiącach leczenia. Szczegóły charakterystyki badania zawiera poniższa tabela.

Tabela 5. Charakterystyka badania pierwotnego dotyczącego meksyletyny w leczeniu miopatii

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Heatwole 2021 <u>Źródło finansowania:</u> US FDA <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów	<u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 <u>Interwencja:</u> Meksyletyna (Teva Pharmaceuticals) w dawce 150 mg 3 razy dziennie w trakcie posiłku <u>Komparator</u> Placebo w postaci nieprzezroczystej kapsułki o wielkości 3 zawierającej 240 mg proszku laktazy (United States Pharmacopeia). Placebo podawano 3 razy dziennie w trakcie posiłku <u>Okres obserwacji:</u> 6 mies.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (18-80 lat) z diagnozą potwierdzającą genetyczną dystrofię mięśniową typu 1, lub pacjenci bez potwierdzenia genetycznej dystrofii, ale posiadający krewnego 1 stopnia z pozytywnym wynikiem testu genetycznego • pacjenci z izomerycznymi objawami zaciskania dłoni >1 sekundy • pacjenci będący w stanie przejść samodzielnie 30 stóp i iść bez przerwy przez co najmniej 6 minut (dopuszczalne są: laska, chodzik, oraz orczyki) w odległości co najmniej 100 metrów • dopuszczalna arytmia serca leczona rozrusznikiem <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • początek wrodzonej choroby • leczenie meksyletyną w ciągu ostatnich 8 tyg. • blok serca 2. lub 3. stopnia, trzepotanie przedsionków, migotanie przedsionków, arytmia komorowa, trwające leczenie arytmii serca • jednoczesne stosowanie leków przeciwmiotonicznych • choroba wątroby lub nerek • padaczka • ciąża • depresja lub myśli samobójcze • nadużywanie narkotyków lub alkoholu • ciężkie zapalenie stawów • niewydolność serca • kardiomiopatia • objawowa choroba wieńcowa • nowotwór zdiagnozowany w ciągu 5 lat (z wyjątkiem łagodnego nowotworu skóry) <u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> N=42 Grupa kontrolna: n=21 Grupa badana n=21	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana w pokonanym dystansie podczas 6-minutowego marszu po 6 miesiącach leczenia <u>Drugorzędowe punkty końcowe (wybrane):</u> Zmiany w wynikach: <ul style="list-style-type: none"> • objawów zaciskania dłoni (mierzony jako przedział czasowy pomiędzy 90% a 5% szczytowej siły chwytu mierzonej za pomocą komputerowej miometrii – wynik uśredniony z 3 prób) • siły • przełykania • natężonej pojemności życiowej (ang. forced vital capacity) • beztłuszczowej masy mięśniowej • <i>Myotonic Dystrophy Health Index</i> • 24-h Holter i EKG po 3 i 6 miesiącach leczenia

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania nie odnotowano IS statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego tj. pokonanego dystansu podczas 6-minutowego marszu po 6 miesiącach obserwacji. Jednakże wykazano, że zastosowanie meksyletyny związane jest z istotną statystycznie poprawą w zakresie występowania objawów zaciskania dłoni (w zakresie szczytowej siły między 90%-5%), a różnica średnich wyników wyniosła -1,75 s. W zaślepionej analizie nagrywanego (rejestrowanego) czasu otwierania dłoni wykazano IS różnicę na korzyść meksyletyny zarówno w zakresie otwierania pierwszego i trzeciego palca dłoni

(różnica średnich wyników odpowiednio -0,55s oraz -0,56s). W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic pomiędzy ocenianymi ramionami badania. W poniższej tabeli zestawiono wybrane wyniki skuteczności terapii meksyletyną w porównaniu do ramienia placebo po 6 miesiącach leczenia.

Tabela 6. Wybrane wyniki analizy skuteczności terapii meksyletyną vs placebo po 6 miesiącach

Punkt końcowy (wyniki po 6 miesiącach)	Meksyletyna	Placebo	MD (95%CI)
Dystans w czasie 6-minutowego spaceru [m]	17,5	7,5	10 (-15,3; 35,3)
Dystans w czasie 2-minutowego spaceru [m]	5,0	2,3	2,6 (-4,2; 9,4)
Średni wynik manualnego testu mięśni	0,04	-0,05	0,09 (-0,02; 0,21)
Średni wynik testu maksymalnego skurczu izometrycznego [PPN]	0,4	0,6	-0,2 (-3,3; 2,9)
Zacisk dłoni 90%-5% [s]	-1,18	0,56	-1,75 (-2,76; -0,74)
Rejestrowany czas otwierania dłoni: trzeci palec [s]	-0,49	0,07	-0,56 (-0,95; -0,16)
Rejestrowany czas otwierania dłoni: pierwszy palec [s]	-0,41	0,14	-0,55 (-0,93; -0,17)
Miotonia ręki/palców wg wizualnej skali analogowej	-12,5	-9,43	-2,61 (-20,92; 15,70)
Natężona pojemność życiowa [%]	2,0	-3,1	5,1 (-0,3; 10,5)
Czas przejścia 30stóp [s]	0,19	-0,13	0,32 (-0,11; 0,74)
Czas wejścia 4 stopni [s]	0,03	-0,10	0,13 (-0,16; 0,43)
Czas zejścia 4 stopni [s]	-0,08	-0,07	-0,01 (-0,27; 0,25)
Czas do wstania[s]	-0,06	-0,10	0,04 (-0,26; 0,34)
Test zręcznościowy Purdue Pegboard	0,2	0,2	-0,1 (-0,1; 0,9)
Funkcjonowanie dłoni wg skali Jebsen-Taylor	-0,33	-0,39	0,06 (-0,44; 0,56)
Wskaźnik czynnościowy kończyn górnych (UEFI)	0,4	-1,3	1,7 (-2,3; 5,7)
Wskaźnik czynnościowy kończyn dolnych (LEFI)	-0,2	-2,0	1,9 (-2,9; 6,6)
Krótki inwentarz bólu (BPI) – najgorszy ból	0,25	0,20	0,05 (-1,33; 1,44)
Krótki inwentarz bólu (BPI) – średni ból	0,20	-0,43	0,63 (-0,47; 1,73)
Krótki inwentarz bólu (BPI) – obecny ból	0,09	0,32	-0,23 (-1,03; 0,57)
Krótki inwentarz bólu (BPI) – ingerencja	1,79	1,09	2,89 (-3,33; 9,10)
Wyniki kwestionariusza oceny jakości życia (SF-36) – podsumowanie składowych związanych ze zdrowiem fizycznym	-2,2	-0,8	-1,4 (-5,7; 2,9)
Wyniki kwestionariusza oceny jakości życia (SF-36) – podsumowanie składowych związanych ze zdrowiem psychicznym	-1,2	-0,1	-1,1 (-6,4; 4,1)
Zindywidualizowana jakość życia związana z układem nerwowo-mięśniowym (INQoL)	5,6	1,7	3,9 (-4,9; 12,8)
Myotonic Dystrophy Health Index	0,4	-1,6	2,1 (-3,8; 7,9)
Czas przełykania 100 ml wody [s]	1,2	-1,5	2,7 (-5,3; 10,7)

Skróty: BPI – krótki inwentarz bólu (ang. *Brief Pain Inventory*), INQoL – zindywidualizowana jakość życia związana z układem nerwowo-mięśniowym (ang. *Individualized Neuromuscular Quality of Life*), LEFI – wskaźnik czynnościowy kończyn dolnych (ang. *lower extremity functional index*), PPN – procent przewidywanej normy (ang. *percent of predicted normal*), SF-36 – kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *Short Form Health Survey*), UEFI – wskaźnik czynnościowy kończyn górnych (ang. *upper extremity functional index*)

Bezpieczeństwo

Badanie przerwało 2 pacjentów w grupie meksyletyny. Jeden pacjent z powodu 4-krotnego wzrostu przedwczesnych 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 ww. zdarzeń ukończyli 6-miesięczną ocenę badania.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu były: objawy grypopodobne, które w ramieniu meksyletyny wystąpiło u 12 pacjentów, a w ramieniu placebo u 15 pacjentów, nudności (5 pacjentów vs 5 pacjentów) oraz ból głowy (3 pacjentów vs 3 pacjentów). Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 7. Zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej dwóch pacjentów w danej grupie oraz ciężkie zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane	Meksyletyna	Placebo
Zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2 pacjentów w jednej z grup		
Objawy grypopodobne	12	15
Upadki	5	1
Nudności	5	5
Zawroty głowy	4	1
Dyspepsja	4	0
Ból głowy	3	3
Biegunka	3	2
Wymioty	3	1
Ból biodra	2	0
Ból brzucha	0	2
Zmęczenie	0	2
Ciężkie zdarzenia niepożądane		
Udar	1	0
Pęknięcie szyjki macicy	0	1

3.3 Zaburzenia kardiologiczne

3.3.1 Opis i wyniki badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 1 przegląd (Cozma 2019 – nieokreślony przez autorów jako systematyczny) dotyczący leczenia burzy elektrycznej serca, 1 RCT Ma 2020 dotyczące terapii dodatkowych pobudzeń komorowych oraz publikację Deyell 2018, przedstawiającą analizę w podgrupie pacjentów z RCT VANISH, w której porównano skuteczność terapii adjuwantowej meksyletyną i ablacji przezcewnikowej (nieodpowiedni komparator) u pacjentów z częstoskurczem komorowym (porównanie ma jedynie charakter poglądowy). Do analizy włączono również 1 retrospektywne badanie Bos 2019 dotyczące leczenia zespołu wydłużonego odcinka QT typu 2. spowodowanego mutacjami w kanałach potasowych w obrębie kardiomiocytów. W 2018 r. zidentyfikowano 5 badań retrospektywnych gdzie skuteczność leczenia meksyletyną porównano z analogicznym okresem przed włączeniem leku (Sobiech 2017 – burze elektryczne i zaburzenia rytmu serca, Gao 2013 – częstoskurcz komorowy u pacjentów z defibrylatorem po niepowodzeniu amiodaronu lub nietolerancji, Badri 2015 – torsade de pointes odporne na leczenie, Mazzanti 2016 – LQT3, Funasako 2016 – LQT3).

Charakterystykę oraz wyniki powyższych badań przedstawiono w tabelach poniżej.

Burze elektryczne

Tabela 8. Charakterystyka i wyniki włączonych do analizy przeglądów systematycznych dot. meksyletyny w leczeniu burz elektrycznych serca

Źródło	Metodyka
Cozma 2019 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych <u>Konflikt interesów:</u> autorzy wskazali brak konfliktu interesów	Metodyka: Przegląd literatury (nie wskazano, iż przegląd został przeprowadzony systematycznie) Cel opracowania: Celem przeglądu było przedstawienie definicji koncepcji burz elektrycznych, częstości ich występowania, implikacji prognostycznych oraz opis najczęściej wykorzystywanych strategii terapeutycznych i trendów. Przeszukane bazy: EMBASE, MEDLINE, clinicaltrials.gov (okres ostatnich 30 lat do września 2018 r.). Autorzy wskazali, iż przeszukiwali również dane bibliograficzne. Kryteria selekcji: <ul style="list-style-type: none"> słowa kluczowe: <i>ES, ventricular fibrillation, ventricular tachycardia, ablation, and implantable defibrillator</i>

Źródło	Metodyka
	<ul style="list-style-type: none"> nie określono typu badań <p>Włączone badania dot. meksyletyny: Do przeglądu włączono 1 retrospektywne badanie Sobiech 2017.</p>
<p>Autorzy badania jako leki antyarytmiczne możliwe do stosowania po fazie ostrej burzy elektrycznej wymienili: azymilid, meksyletynę i sotalol.</p> <p><u>Meksyletyna</u></p> <p>W badaniu Sobiech 2017 meksyletyna w dawce 400-600 mg/d podawana (17 pacjentów) po skutecznym podaniu dożylnym lidokainy znacząco zmniejszała liczbę częstoskurczów komorowych/migotania komór (VT/VF) i epizodów burz elektrycznych u wybranych pacjentów w porównaniu z analogicznym okresem przed rozpoczęciem terapii:</p> <p>Leczenie meksyletyną spowodowało istotną statystycznie redukcję:</p> <ul style="list-style-type: none"> epizodów burzy elektrycznej (14 epizodów vs. 2 epizody; średnia oraz IR (przedział międzykwartylowy) dla 17 pacjentów: 1 (0–1) vs. 0 (0–0); p = 0,0010) epizodów VT/VF (285 vs. 74 epizody; średnia oraz IR dla 17 pacjentów: 7 (5–27) vs. 0 (0–5); p = 0,0115) interwencji ICD (implantowany kardiowerter-defibrylator) (317 vs. 9 interwencji; średnia oraz IR dla 17 pacjentów: 10 (5–25) vs. 0 (0–2); p = 0,0006). <p>U 14 z 17 chorych (82%) zaobserwowano zadowalającą tolerancję leczenia meksyletyną. Tylko u 3 (18%) osób wystąpiły nasilone objawy uboczne wymagające odstawienia leku.</p> <p><u>Sotalol</u></p> <p>Autorzy wskazali, iż sotalol nie wykazał wyższości nad innymi lekami przeciwarrytmicznymi w zakresie uniknięcia epizodów VT/FT i burzy elektrycznej.</p> <p><u>Azymilid</u></p> <p>W RCT SHIELD (148 pacjentów) wykazano, iż stosowanie azymilidu w dawce 75 i 125 mg/d redukuje ryzyko wystąpienia epizodów burzy elektrycznej w porównaniu z placebo o odpowiednio: 40 i 55%.</p>	

Skróty: ES – burza elektryczna (ang. *electrical storm*); VT/VF – częstoskurcze komorowe/migotanie komór (ang. *ventricular tachycardia (VT)/ventricular fibrillation (VF)*), IR – przedział międzykwartylowy, ICD – implantowany kardiowerter-defibrylator (ang. *implantable cardioverter-defibrillator*)

Wydłużenie odcinka QT

Tabela 9. Charakterystyka badania retrospektywnego włączonego do analizy dot. meksyletyny w leczeniu zespołu wydłużonego odcinka QT typu 2

Badanie	Metodyka	Charakterystyka pacjentów	Punkt końcowy
<p>Bos 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy wskazali potencjalne źródła konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> retrospektywny przegląd kart pacjentów</p> <p><u>Interwencja:</u> meksyletyna od 4 do 6 mg/kg co 8 h</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 1,3 ± 0,9 lat (zakres: 2 mies. – 3,7 lat)</p>	<p>Pacjenci z genetycznie potwierdzonym zespołem wydłużonego odcinka QT 2. typu (również kombinacja LQT1/LQT2 lub LQT2/LQT3) leczeni w Mayo Clinic (Rochester, MN) lub IRCCS Istituto Auxologico Italiano (Milan, Włochy).</p> <p>Skorygowany odstęp QT (QTc) u pacjentów wynosił 557 ms (IQR: 529 – 605).</p> <p>Połowa pacjentów (6/12) doświadczyła ≥ 1 zdarzenia kardiologicznego przed diagnozą wrodzonego zespołu wydłużonego QT (LQTS).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 12 (5 kobiet)</p> <p><u>Mediana wieku pacjentów w momencie diagnozy:</u> 14,1 lat (IQR: 7,7 – 23)</p> <p><u>Mediana wieku pacjentów podczas rozpoczęcia leczenia:</u> 24,3 lata (IQR: 13,4 – 32,3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> QTc – przed i po rozpoczęciu leczenia i w okresie follow-up poważne zdarzenie sercowe (BCE – ang. <i>breakthrough cardiac event</i>) zdefiniowane jako zdarzenia związane z LQTS obejmujące: omdlenia, drgawki, zatrzymanie akcji serca lub migotanie komór – przerwane przez kardiowerter-defibrylator podczas optymalnej terapii bezpieczeństwo

*QTc – odstęp QT skorygowany wg wzoru Bazett, LQTS -wrodzony zespół wydłużonego QT ; BCE – poważne zdarzenia sercowe (ang. *breakthrough cardiac event*)

Analiza skuteczności

- Terapia meksyletyną wiązała się ze znaczącym spadkiem mediany QTc z 547 ms (IQR: 488 – 558) przed leczeniem do 470 ms (IQR: 409 – 529) po zastosowanym leczeniu – redukcja średnio o 65 ms (p=0,0005). U 4 z 12 pacjentów (30%) QTc uległ obniżeniu do wartości niższych niż 500 ms (próg ryzyka arytmii).
- U 8 z 12 pacjentów (67%) wystąpiła odpowiedź na leczenie definiowana jako skrócenie QTc o ≥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).

- 11 z 12 pacjentów pozostało na terapii meksyletyną. U tych pacjentów redukcja QTc pozostawała na poziomie mediana QTc = 464 ms (IQR: 449 – 491) (brak IS różnic względem początkowych wyników uzyskiwanych po przyjęciu meksyletyny). Zmiana względem wartości początkowej pozostawała istotna statystycznie (Δ QTc = -73 ms, p=0,002).

Analiza bezpieczeństwa

- Meksyletyna była dobrze tolerowana przez pacjentów i pomimo iż u części z nich wystąpiły zaburzenia przewodzenia pokarmowego, 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).

Wnioski autorów

Autorzy wskazali, iż okres obserwacji w badaniu był zbyt krótki, aby jednoznacznie wnioskować o stopniu redukcji ryzyka w analizowanej grupie pacjentów. Niemniej stosowanie meksyletyny u pacjentów z LQT2 może dostarczać dodatkowej korzyści terapeutycznej do terapii z zastosowaniem beta-blokerów.

Zaburzenia rytmu serca

Tabela 10. Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy dot. meksyletyny w leczeniu zaburzeń rytmu serca

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Ma 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Chinese Medicine Research Fund, University of Oxford, Shaanxi Momentum Pharmaceutical Co., Ltd. Shaanxi, Momentum Pharmaceutical Co., Ltd., National Natural Science Foundation of China (81970271 to XY), Beijing Natural Science Foundation (7172080 to XY), National Natural Science Foundation (81800293 to R-MH), Beijing Hospitals Authority Youth Programme (QML2019305 to R-MH)</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepienie (zaślepienie alokacji), wielośrodkowe (39 ośrodków w Chinach) badanie kliniczne.</p> <p>W ramach badania zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją względem ośrodków (2:2:1).</p> <p><u>Hipoteza:</u> XSN vs meksyletyna – <i>non-inferiority</i>; XSN vs placebo – <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>XSN (Xin Su Ning) – 4 kapsułki po 0,48 g + placebo imitujące meksyletynę – 2 kapsułki</p> <p><u>Komparator</u></p> <p>Meksyletyna – 2 kapsułki po 50 mg + placebo imitujące XSN – 4 kapsułki</p> <p>Placebo – 2 kapsułki imitujące meksyletynę i 4 kapsułki imitujące XSN</p> <p>Leki przyjmowano 3 razy dziennie przez 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji</u></p> <p>Badanie składało się z okresu run-in i 4 tyg. okresu leczenia</p> <p><u>Analiza danych</u></p> <p>Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji full analysis set (FAS) i per protocol (PP).</p> <p>Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, która podlegała ocenie przynajmniej jeden raz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek: 18-75 lat • obecność dodatkowych pobudeń komorowych (PVC) (>3,000 uderzeń/dobę i < 30,000 uderzeń na dobę oceniane w elektrokardiografii ambulatoryjnej (AECG, ang. <i>ambulatory electrocardiography</i>) • brak przyjmowania leków przeciwyrtmicznych w okresie obejmującym 5 okresów półtrwania lub tradycyjnej chińskiej medycyny przynajmniej 2 tyg. przed włączeniem do badania <p><u>Kryteria wykluczenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci wymagający terapii AADs • zawał mięśnia sercowego, ostra niewydolność serca, choroby ogólnoustrojowe (m.in. niedokrwistość, nadczynność tarczycy, PVC spowodowane przyjmowaniem produktów na bazie naparstnicy, zaburzeniami elektrolitowymi lub innymi odwracalnymi czynnikami, LVEF< 45%) • kobiety w ciąży i karmiące piersią • ciężka choroba psychiczna • choroby wątroby, nerek lub układu krwiotwórczego • poziom aminotransferazy asparaginianowej >2-krotność górnej granicy normy lub poziom kreatyniny powyżej górnej granicy normy • pacjenci po przezskórnych interwencjach wieńcowych lub pomostowaniu tętnic wieńcowych w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania 	<p><u>Pierwszorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Względna procentowa redukcja ogólnej częstości występowania dodatkowych pobudeń komorowych (PVC) po 4 tyg. leczenia oceniana w 24 h AECG[^] <p><u>Drugorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana objawów związanych z PVC oceniana od początku badania i po 4 tyg. leczenia (uczucie kołatania serca i dyskomfortu w klatce piersiowej)^{^^} <p><u>Bezpieczeństwo</u> – ocena co tydzień</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z nadciśnieniem tętniczym III stopnia, lub wysokiego ryzyka ze słabą kontrolą ciśnienia krwi <p><u>Liczba pacjentów: 861</u></p> <ul style="list-style-type: none"> XSN: 343 Meksyletyna: 345 Placebo: 173 <p><u>Pacjenci, którzy ukończyli badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> XSN: 328 Meksyletyna: 336 Placebo: 165 <p>Nie przedstawiono przyczyn utraty pacjentów z obserwacji.</p>	
<p>Deyell 2018 (Sapp 2016)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> dodatkowe źródło finansowania Canadian Institutes of Health Research (Grant 102695) oraz St. Jude Medical Inc. i Biosense-Webster Inc.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy wskazali potencjalne źródła konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> badanie randomizowane, wieloośrodkowe (22 ośrodki w Kanadzie, Europie, USA i Australii)</p> <p><u>Hipoteza:</u> nd</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Meksyletyna – początkowo 200 mg 3 x dzień, następnie możliwość zwiększenia dawki – mediana dawki: 400 mg na dobę (zakres 200 mg – 900 mg) amiodaron: włączano pacjentów przyjmujących ≥ 300 mg na dobę, następnie mediana dawkowania: 300 mg (zakres 200 mg – 1200 mg) <p><u>Komparator:</u> ablacja przezcewnikowa (amiodaron kontynuowano w dawce z randomizacji zgodnie z protokołem badania). 5 pacjentów zostało poddanych jednemu zabiegowi, a 3 przeszło 2 zabiegi.</p> <p><u>Czas obserwacji (mediana, zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Interwencja: 9,2 mies. (1,1 – 43,4) Komparator: 30,0 mies. (6,1 – 64,5) <p><u>Okres włączenia pacjentów do badania:</u> lipiec 2009 – listopad 2014</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z badania VANISH, którzy przyjmowali ≥ 300 mg amiodaronu dziennie <p><u>Kryteria włączenia do badania VANISH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przebyty zawał mięśnia sercowego wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca jedno z następujących zdarzeń VT (w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania): <ul style="list-style-type: none"> co najmniej 3 epizody objawowego VT leczone stymulacją antytachyarytmiczną (ATP) ≥ 1 wysokoenergetyczny impuls ICD ≥ 3 epizody częstoskurczu komorowego w ciągu 24 godzin utrzymujący się częstoskurcz komorowy poniżej wskaźnika wykrywalności ICD udokumentowanego przez EKG brak efektów terapii lekami przeciwaritmicznymi pierwszego rzutu zdefiniowany jako jedno z: wysokoenergetyczny impuls ICD lub utrwalony częstoskurcz komorowy, który wystąpił podczas przyjmowania amiodaronu (stała dawka > 2 tygodni) lub innego leku antyarytmicznego (stała dawka > 2 tygodni) <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ostra choroba serca (ostra zakrzepica rozpoznana w angiografii, uniesienie odcinka ST w EKG, odwracalna przyczyna częstoskurczu komorowego (np. zaburzenia elektrolitowe, arytmia polekowa) przeciwwskazania do przyjmowania amiodaronu (np. aktywne zapalenie wątroby, nadczynność tarczycy, zwłóknienie płuc, alergia) przeciwwskazania do przeprowadzenia zabiegu ablacji przezcewnikowej (skrzeplina lewej komory, wszczepiona mechaniczna zastawka aortalna i mitralna) 	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy uwzględniający: <ul style="list-style-type: none"> wysokoenergetyczny impuls ICD burza VT (3 lub więcej udokumentowane epizody VT w czasie 24 h) zgon <p>po 30 dniach leczenia.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> udokumentowany, utrwalony częstoskurcz komorowy VT poniżej wskaźnika wykrywalności ICD w dowolnym momencie i po 1 miesiącu leczenia stymulacja antytachyarytmiczna ICD w dowolnym momencie i po 1 miesiącu leczenia <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu/hospitalizacji hospitalizacje kardiologiczne

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) obecna niewydolność serca IV klasy czynnościowej wg NYHA lub dławica piersiowa IV klasy czynnościowej CCS świeży zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (< 1 miesiąc) ciąża przeprowadzona ablacja przezcewnikowa z powodu częstoskurczu komorowego choroba ogólnoustrojowa, która może ograniczyć przeżycie do < 1 roku <p><u>Liczba pacjentów:</u> (259 pacjentów włączonych do pierwotnej analizy, a 19 do analizy w podgrupach)</p> <p>– Grupa badana: 11 – Grupa kontrolna: 8</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> Jeden pacjent z grupy badanej po 185 dniach od rozpoczęcia badania</p> <p><u>Wiek:</u> 68.6 (8.1) lat</p>	

PVC – dodatkowe pobudzenia komorowe; AECG – elektrokardiografia ambulatoryjna (AECG, ang. *ambulatory electrocardiography*); XSN – Xin Su Ning; VT – częstoskurcze komorowe (ang. *ventricular tachycardia*), ICD – implantowany kardiowerter-defibrylator (ang. *implantable cardioverter-defibrillator*); ST – fragmentu zapisu elektrokardiograficznego odpowiadającego początkowej fazie repolaryzacji mięśnia komór serca (fragment odcinka QT); ATP - stymulacja antytachyarytmiczna (ang. *anti-tachycardia pacing*), CCS – czterostopniowa skala zaawansowania dławicy piersiowej opracowana przez Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne

*szacowano jako (liczba PVC podczas pierwszego tygodnia – liczba PVC podczas ostatniego tygodnia leczenia)/ (liczba PVC podczas pierwszego tygodnia) x 100

^skuteczność w zakresie zmiany PVC: 1) istotnie skuteczna odpowiedź – liczba PVC po leczeniu uległa zmniejszeniu o 90% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową (SER); 2) skuteczna odpowiedź – liczba PVC po leczeniu uległa zmniejszeniu o 50-90% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową (ER) i 3) leczenie nieskuteczne – liczba PVC po leczeniu uległa zmniejszeniu o <50%, nie uległa zmniejszeniu lub uległa wzrostowi (NER). Całkowity odsetek skutecznych odpowiedzi (TER) oszacowano jako sumę SER i ER.

^^częstość i ciężkość objawów oceniono jako: brak, lekkie, umiarkowane, ciężkie, co korespondowało odpowiednio z punktacją: 0, 1, 2, 3.

Ma 2020

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla meksyletyny i placebo z pominięciem XSN. Analizę skuteczności przedstawiono w populacji FAS.

Skuteczność

- Częstość dodatkowych pobudzeń komorowych i ich objawów

Liczba dodatkowych pobudzeń komorowych (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: $4480,37 \pm 6851,37$ vs. $8983,23 \pm 6439,02$ uderzeń/d, $p < 0,0001$; placebo: $7617,16 \pm 8794,66$ vs. $9129,63 \pm 6796,15$ uderzeń/d, $p < 0,0001$). Dodatkowo w grupie meksyletyny uzyskano istotnie statystycznie większą zmianę w ogólnej liczbie PVC względem placebo ($p=0,0001$). (dane nieprzedstawione w tabeli).

W populacji FAS istotnie skuteczną odpowiedź (SER) i skuteczną odpowiedź (ER) po 4 tyg. terapii uzyskało odpowiednio 40,77% i 22,32% pacjentów przyjmujących meksyletynę i 14,55% i 12,73% pacjentów przyjmujących placebo. Całkowity odsetek skutecznych odpowiedzi (TER) był istotnie statystycznie wyższy w grupie meksyletyny w porównaniu z placebo i wyniósł odpowiednio 63,1% i 27,27% (OR=4,56 (95% CI: 3,03; 6,89); NNT=3 (95% CI: 3; 4).

Całkowity odsetek skutecznych odpowiedzi (TER) w zakresie poszczególnych objawów PVC tj.: kołatania serca i uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej również był IS wyższy w ramieniu meksyletyny w porównaniu z placebo i wykazał podobny trend (OR wyniósł odpowiednio 1,78 (95% CI: 1,22; 2,60) i 1,79 (95% CI: 1,22; 2,62); NNT dla obu punktów końcowych wyniósł 8 (95% CI: 5; 21).

Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Analiza skuteczności na podstawie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych badania Ma 2020 – populacja FAS

Punkt końcowy	MEX n (%) N=336	PLC n (%) N=165	MEX vs PLC*			
			OR (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Zmiana PVC						
SER	137 (40,77)	24 (14,55)	4,04 (2,49; 6,57)	2,8 (1,89; 4,15)	0,26 (0,19; 0,34)	4 (3; 6)
ER	75 (22,32)	21 (12,73)	1,97 (1,17; 3,33)	1,75 (1,12; 2,74)	0,10 (0,03; 0,16)	11 (7; 36)
TER	212 (63,10)	45 (27,27)	4,56 (3,03; 6,86)	2,31 (1,78; 3,01)	0,36 (0,27; 0,44)	3 (3; 4)
Kołatanie serca						
SER	137 (41,03)	32 (20,65)	2,86 (1,84; 4,46)	2,10 (1,50; 2,94)	0,21 (0,13; 0,29)	5 (4; 8)
ER	81 (24,85)	52 (33,55)	0,69 (0,46; 1,04)	0,76 (-0,57; 1,03)	-0,07 (-0,16; 0,01)	-
TER	218 (66,88)	84 (54,20)	1,78 (1,22; 2,60)	1,27 (1,08; 1,51)	0,14 (0,05; 0,23)	8 (5; 21)
Dyskomfort w klatce piersiowej						
SER	174 (53,37)	57 (36,78)	2,04 (1,38; 2,99)	1,50 (1,19; 1,89)	0,17 (0,08; 0,26)	6 (4; 13)
ER	48 (14,72)	29 (18,71)	0,78 (0,47; 1,29)	0,81 (0,53; 1,24)	-0,03 (-0,10; 0,04)	-
TER	222 (68,09)	86 (55,49)	1,79 (1,22; 2,62)	1,27 (1,07; 1,50)	0,14 (0,05; 0,23)	8 (5; 21)

* oszacowania Analityków Agencji

Skróty: SER – istotnie skuteczna odpowiedź, ER – skuteczna odpowiedź, TER – całkowity odsetek skutecznych odpowiedzi (SER i ER)

- Ciężkość objawów związanych z dodatkowymi pobudzeniami komorowymi

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 (OR odpowiednio 2,07 (95% CI: 1,32; 3,24) i 1,95 (95% CI: 1,32; 2,89)/ NNT = 7 (95% CI: 5; 17)). 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)).

Szczegóły prezentuje tabela poniżej.

Tabela 12. Analiza skuteczności w zakresie ciężkości objawów związanych z PVC na podstawie badania Ma 2020 – po 4 tyg. terapii

Punkt końcowy	MEX n (%) N=326	PLC n (%) N=155	MEX vs PLC*			
			OR (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Kołatanie serca						
Brak	114 (34,97)	32 (20,65)	2,07 (1,32; 3,24)	1,69 (1,20; 2,39)	0,14 (0,06; 0,23)	7 (5; 17)
Lekkie	177 (54,29)	93 (60,00)	0,79 (0,54; 1,17)	0,90 (0,77; 1,06)	-0,06 (-0,15; 0,04)	-
Umiarkowane	31 (9,51)	26 (16,77)	0,52 (0,30; 0,91)	0,57 (0,35; 0,92)	-0,07 (-0,14; -0,01)	14 (174; 8)
Ciężkie	4 (1,23)	4 (2,58)	0,47 (0,12; 1,90)	0,48 (0,12; 1,88)	-0,01 (-0,04; 0,01)	-
Dyskomfort w klatce piersiowej						
Brak	171 (52,45)	56 (36,13)	1,95 (1,32; 2,89)	1,45 (1,15; 1,83)	0,16 (0,07; 0,26)	7 (4; 15)
Lekkie	134 (41,10)	82 (52,90)	0,62 (0,42; 0,91)	0,78 (0,64; 0,95)	-0,12 (-0,21; -0,02)	9 (44; 5)
Umiarkowane	21 (6,44)	15 (9,68)	0,64 (0,32; 1,28)	0,67 (0,35; 1,26)	-0,03 (-0,09; 0,02)	-
Ciężkie	0 (0,00)	2 (1,29)	0,0458 (0,0024; 0,8862)**	0,10 (0,00; 1,98)	-0,01 (-0,03; 0,01)	-

* oszacowania Analityków Agencji

**oszacowano metodą Peto

Analiza bezpieczeństwa

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

Szczegóły dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaprezentowano poniżej.

Tabela 13. Zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej dwóch pacjentów w danej grupie na podstawie Ma 2020

Zdarzenia niepożądane	Meksyletyna N=336	Placebo N=165
Zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2 pacjentów w jednej z grup		
Ból głowy	2	1
Zawroty głowy	3	2
Objawy gastryczne	3	2
Zaburzenia funkcji wątroby	3	2
Infekcje dróg moczowych	2	0
Świąd	3	2
Zapalenie spojówek	2	1

Deyell 2018

W opisie wyników analiz statystycznych publikacji Deyell 2018 podano odmienne wartości HR niż w tabelach i krzywych Kaplana-Meiera. W związku z powyższym analitycy Agencji jako wyniki badania przedstawili wartości zawarte w tabelach i na wykresach. Natomiast wyniki opisane w treści publikacji przedstawiono w odnośnikach pod tabelą. Należy wskazać, iż ablacja przezskórna nie stanowi odpowiedniego komparatora dla interwencji farmakologicznej, stąd wyniki względne zostały przedstawione jedynie w celach poglądowych.

Wyniki analizy skuteczności

- Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy – wysokoenergetyczny impuls ICD, burza VT (3 lub więcej udokumentowane epizody VT w czasie 24 h), zgon

Podczas 30 dniowego okresu obserwacji 90,9% pacjentów z grupy przyjmującej meksyletynę i 50,0% pacjentów z grupy kontrolnej osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy (HR = 4,31 (95% CI: 1,29; 14,4)).

W grupie pacjentów stosujących meksyletynę w leczeniu uzupełniającym 7/11 pacjentów przeszło ablację cewnikową po osiągnięciu pierwszorzędowego punktu końcowego. Spośród tych pacjentów, u 5 nie odnotowano komplikacji związanych z arytmia, natomiast 2 pacjentów doświadczyło nawrotu częstoskurczu komorowego. Pacjenci ci zmarli w 1. i 4. miesiącu po przeprowadzeniu zabiegu ablacji.

- Zgon

Nie odnotowano IS różnic w częstości występowania zgonów. W grupie pacjentów stosujących meksyletynę 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.

- Wskaźnik VT

Po 30 dniach w grupie leczonej meksyletyną stwierdzono wyższy wskaźnik burzy VT (HR 4,35 (0,88; 21,5)) i większą częstość występowania wysokoenergetycznego impulsu ICD (HR 8,83 (1,65; 42,2))^{^^}.

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

Tabela 14 Analiza skuteczności: częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego i jego składowych na podstawie Deyell 2018

Wynik	Meksyletyna (n=11)	Ablacja przezcewnikowa (n=8)	HR (95%CI)	Wartość p
Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy	10 (90,9%)	4 (50%)	4,31 (1,29; 14,4)^	0,02
• Zgon	4 (36,4%)	4 (50%)	1,99 (0,36; 11,0)	0,43
• Wysokoenergetyczny impuls ICD po 30 dniach terapii	8 (72,7%)	3 (37,5%)	8,83 (1,65; 42,2)^	0,07
• Burza VT po 30 dniach terapii	7 (63,6%)	2 (25%)	4,35 (0,88; 21,5)^	0,01
Utrwalony częstoskurcz komorowy VT poniżej wskaźnika wykrywalności ICD w dowolnym momencie i po 1 miesiącu leczenia	1 (9,1%)	2 (25%)	0,50 (0,05; 5,67)	0,58

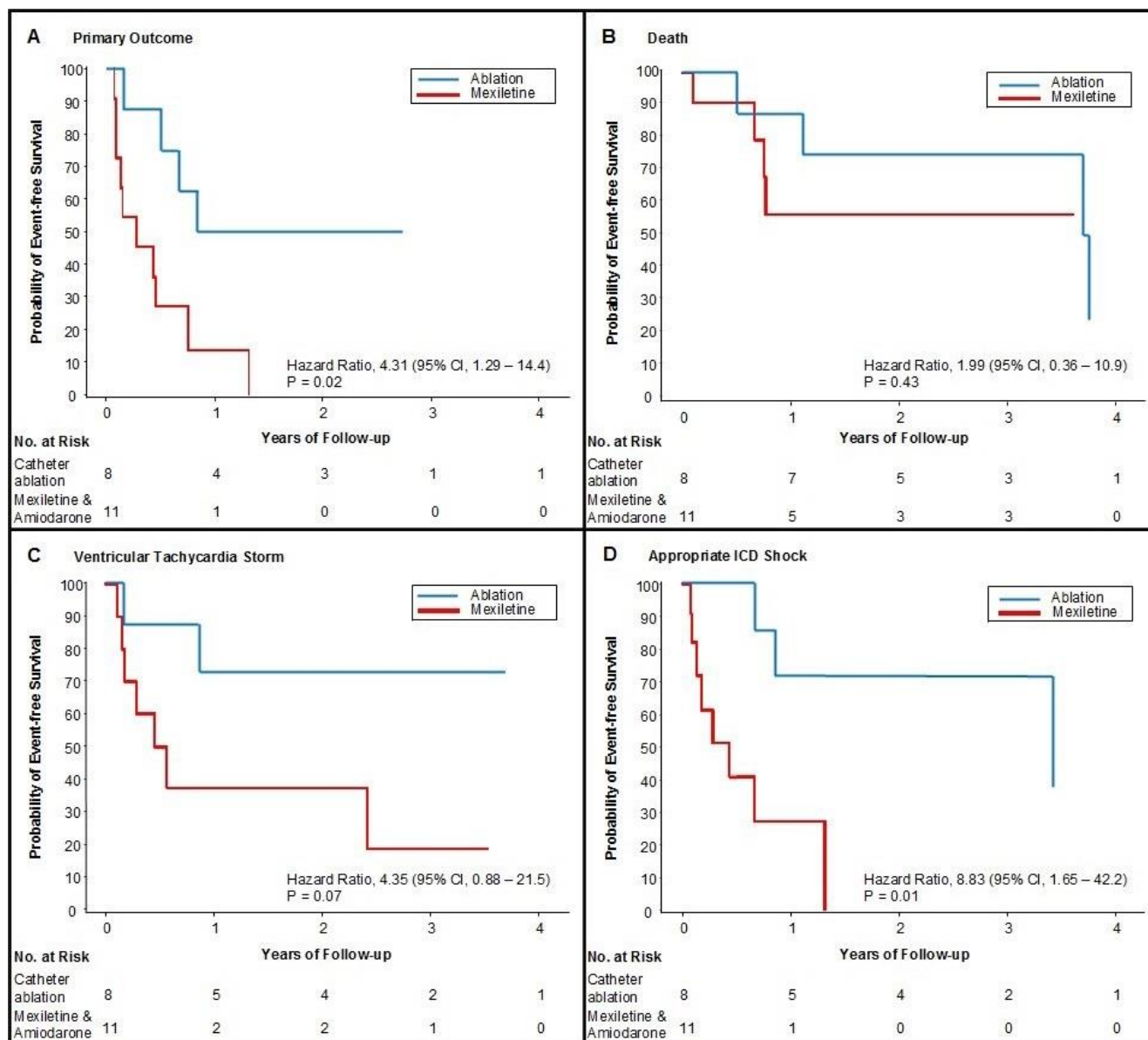
skrót: VT – częstoskurcze komorowe (ang. *ventricular tachycardia*), ICD – implantowany kardiowerter-defibrylator (ang. *implantable cardioverter-defibrillator*);

^wartość w treści publikacji – (HR = 6,87 (95% CI: 2,08 - 22,8)

^(HR 5,54 (1,13; 27,2))

^^HR 8,85 (2,21; 35,4)

Poniżej zaprezentowano Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące powyższe wyniki.



Rysunek 1 Analiza czasu do wystąpienia zdarzeń – pierwszorzędowego punktu końcowego i jego składowych w ramieniu meksyletyny i ablacji przezcewnikowej na podstawie Deyell 2018

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu nie zidentyfikowano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (HR = 1,34 (0,29; 6,18)) i hospitalizacji z przyczyn kardiologicznych (HR = 1,34 (0,29; 6,18)). Hospitalizacja z przyczyn kardiologicznych była konieczna u 4 pacjentów z grupy przyjmujących meksyletynę (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).

Tabela 15 Zdarzenia niepożądane na podstawie Deyell 2018

Wynik	Meksyletyna n=11	Ablacja przezcewnikowa n=8	HR (95%CI)	Wartość p
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	4 (36,4%)	3 (37,5%)	1,34 (0,29 – 6,18)	0,70
Hospitalizacja z przyczyn kardiologicznych	4 (36,4%)	3 (37,5%)	1,16 (0,26 – 5,22)	0,75

W grupie pacjentów przyjmujących meksyletynę odnotowano 7 zdarzeń niepożądanych występujących u 4 pacjentów (36,4%). Spośród tych zdarzeń 5 przypisano leczeniu antyarytmicznemu, a 2 zabiegowi ablacji

(przeprowadzonemu po osiągnięciu pierwszorzędnego punktu końcowego). 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 3. pacjenta rozwinęła się toksyczność płuc związana z amiodaronem. U 4. pacjenta wystąpiły nudności, wymioty, osłabienie i bóle głowy związane z leczeniem meksyletyną.

W grupie pacjentów poddanych zabiegowi ablacji przezcewnikowej wystąpiły 4 zdarzenia niepożądane występujące u 3 pacjentów (37,5%). Dwa z nich przypisano leczeniu antyarytmicznemu (trwającemu leczeniu amiodaronem), a 2 procedurze ablacji. Jeden pacjent rozwinął nadczynność tarczycy związaną z amiodaronem, u 2. pacjenta odnotowano spadek wagi związany z przyjmowaniem amiodaronu. U 3. pacjenta wystąpił tętniak rzekomy, a następnie rozejście się rany wikłające ablację (sklasyfikowane jako dwa oddzielne powikłania).

3.4 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i 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 objawy uboczne 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 ChPL Namuscla (chlorowodrek meksyletyny)

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) po zastosowaniu meksyletyny na podstawie badania MYOMEX:

- Bardzo często: bezsenność, ból brzucha;
- Często: 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.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Meksyletyna może pobudzać lub nasilać wcześniej istniejące zaburzenia rytmu serca, rozpoznane lub nierozpoznane. Przed rozpoczęciem leczenia meksyletyną u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić szczegółową i dokładną ocenę serca (zapis EKG, 24-48-godzinne monitorowanie metodą Holtera i ocena echokardiograficzna) w celu ustalenia tolerancji sercowej meksyletyny. W krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia (czyli w ciągu 48 godzin) zalecana jest ocena serca.
- Uznano, że leki przeciwdrgawkowe, antybiotyki, oraz meksyletyna mogą być czynnikami wywołującymi zespół reakcji na lek z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na meksyletynę, którykolwiek inny składnik tego produktu lub jakiegokolwiek środek miejscowo znieczulający obarczeni są wysokim ryzykiem rozwoju zespołu DRESS i nie powinni być leczeni meksyletyną.
- Doświadczenie w stosowaniu meksyletyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest ograniczone. Z tego powodu nie należy stosować meksyletyny w tej populacji.

- Doświadczenie w stosowaniu meksyletyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. Z tego powodu nie zaleca się stosowania meksyletyny w tej populacji.
- Pacjentów z padaczką należy monitorować, ponieważ meksyletyna może zwiększać częstość występowania napadów drgawkowych.
- Polimorfizm CYP2D6 może mieć wpływ na farmakokinetykę meksyletyny. Zanim zwiększy się dawkę meksyletyny należy odczekać przez okres co najmniej 7 dni, aby zapewnić uzyskanie stężenia na poziomie stałym, przy którym meksyletyna będzie dobrze tolerowana u wszystkich pacjentów, niezależnie od polimorfizmu CYP450.
- Palenie tytoniu może mieć wpływ na farmakokinetykę meksyletyny. Dawka meksyletyny może wymagać zwiększenia, jeśli pacjent zacznie palić i obniżenia, jeśli pacjent zaprzestanie palenia tytoniu.

Na stronach URPL, FDA i EMA nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków zawierających meksyletynę.

3.5 Podsumowanie

Miopatie dystroficzne i niedystroficzne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny Desaphy 2021 oraz jedno randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo Heatwole 2021.

W przeglądzie Desaphy 2021 uwzględniono 6 badań (2 RCT oraz 4 obserwacyjne), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo meksyletyny w leczeniu kanałopatii mięśniowych, obejmujących łącznie 369 pacjentów. Wyniki ww. badań wykazały, że zastosowanie meksyletyny związane było z IS poprawą w zakresie oceny nasilenia sztywności mięśni. Ponadto wykazano również, że zastosowanie meksyletyny związane było z IS poprawą w zakresie redukcji przejściowego złożonego potencjału czynnościowego mięśni, a także w zakresie uzyskanego wyniku w teście krzesła.

W zakresie analizy bezpieczeństwa łącznie we wszystkich 6 badaniach 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 meksyletyną. W żadnym z badań nie zaraportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Heatwole 2021 włączono 42 pacjentów, z czego 21 pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy stosującej meksyletynę. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania meksyletyny w ambulatoryjnym leczeniu pacjentów z dystrofią mięśniową typu 1 z objawami zaciskania dłoni (ang. grip myotonia). Zgodnie z wynikami badania nie odnotowano IS różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. pokonanego dystansu podczas 6-minutowego marszu po 6 miesiącach obserwacji. Jednakże wykazano, że zastosowanie meksyletyny związane jest z istotną statystycznie poprawą w zakresie występowania objawów zaciskania dłoni (w zakresie szczytowej siły między 90%-5%), a różnica średnich wyników wyniosła -1,75 s (95%CI: -2,76; -0,74). W zaślepionej analizie nagrywanego (rejestrowanego) czasu otwierania dłoni wykazano IS różnicę na korzyść meksyletyny zarówno w zakresie otwierania pierwszego i trzeciego palca dłoni (różnica średnich wyników odpowiednio -0,55 s (95%CI: -0,93; -0,17) oraz -0,56 s (95%CI: -0,95; -0,16). W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic pomiędzy ocenianymi ramionami badania.

Badanie przerwało 2 pacjentów w grupie meksyletyny. Ponadto wystąpiły również dwa ciężkie zdarzenia niepożądane. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu były: objawy grypopodobne, które w ramieniu meksyletyny wystąpiły u 12 pacjentów, a w ramieniu placebo u 15 pacjentów, nudności (5 pacjentów vs 5 pacjentów) oraz ból głowy (3 pacjentów vs 3 pacjentów).

Do raportu z 2018 r. w zakresie miopatii dystroficznych i niedystroficznych włączono jeden przegląd systematyczny D'Mello 2016 obejmujący dwa randomizowane badania Logigian 2010 oraz Statland 2012. Zgodnie z informacjami z raportu z 2018 r. oba badania nie miały wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic pomiędzy ramionami badań. Istnieją jednak dowody uzasadniające stosowanie meksyletyny w celu poprawy klinicznej miotonii – tj. znaczna redukcja czasu rozluźnienia chwytu, a więc poprawa miotonii (Logigian 2010) oraz poprawa sztywności zgłaszanej przez pacjenta w IVR (Statland 2012). Powyższe wyniki opisane w raporcie z 2018 r. są spójne z tymi zaprezentowanymi w ramach niniejszego raportu.

Zaburzenia kardiologiczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd (Cozma 2019 – nieokreślony przez autorów jako systematyczny) dotyczący leczenia burzy elektrycznej serca, 1 RCT Ma 2020 dotyczące terapii dodatkowych pobudzeń komorowych oraz publikację Deyell 2018, przedstawiającą analizę w podgrupie pacjentów z RCT VANISH, w której porównano skuteczność terapii adjuwantowej meksyletyną i ablacji przezcewnikowej u pacjentów z częstoskurczem komorowym. Do analizy włączono również 1 retrospektywne badanie Bos 2019 dotyczące leczenia zespołu wydłużonego odcinka QT typu 2. spowodowanego mutacjami w kanałach potasowych.

W przeglądzie Cozma 2019 opisano skuteczność meksyletyny na podstawie retrospektywnego badania Sobiech 2017, które zostało włączone do analizy z 2018 r. W badaniu stosowanie meksyletyny istotnie statystycznie redukowało epizody burzy elektrycznej, VT/VF oraz interwencji ICD.

Przeprowadzona przez analityków Agencji analiza wyników RCT Ma 2020 (meksyletyna N = 345, PLC N = 173) wykazała, iż meksyletyna w porównaniu z placebo wpływa na istotnie statystycznie większą redukcję w ogólnej liczbie dodatkowych pobudzeń komorowych ($p=0,0001$). Dodatkowo pacjenci stosujący meksyletynę w badaniu istotnie statystycznie częściej uzyskiwali istotnie skuteczną odpowiedź (SER) i skuteczną odpowiedź (ER). Całkowity odsetek skutecznych odpowiedzi (TER) był istotnie statystycznie wyższy w grupie meksyletyny w porównaniu z placebo i wyniósł odpowiednio 63,1% i 27,27% (OR=4,56 (95% CI: 3,03; 6,89); NNT=3 (95% CI: 3; 4)). Pacjenci przyjmujący meksyletynę istotnie statystycznie częściej nie zgłaszali na ostatniej wizycie objawów kołatania serca i dyskomfortu w klatce piersiowej (OR odpowiednio 2,07 (95% CI: 1,32; 3,24) i 1,95 (95% CI: 1,32; 2,89)/ NNT = 7 (95% CI: 5; 17)). 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)). Zdarzenia niepożądane występowały u zbliżonego odsetka pacjentów (6,09% vs 6,36%).

W RCT Deyell 2018 podczas 30 dniowego okresu obserwacji 90,9% pacjentów z grupy przyjmującej meksyletynę i 50,0% pacjentów z grupy, w której przeprowadzono przeskrótną ablację osiągnęło pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (wysokoenergetyczny impuls ICD, burza VT (3 lub więcej udokumentowane epizody VT w czasie 24 h), zgon). W badaniu nie odnotowano IS różnic w częstości występowania zgonów (4 vs 4 pacjentów). W badaniu nie zidentyfikowano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych i hospitalizacji z przyczyn kardiologicznych. W grupie pacjentów przyjmujących meksyletynę odnotowano 7 zdarzeń niepożądanych występujących u 4 pacjentów (36,4%). Spośród tych zdarzeń 5 przypisano leczeniu antyarytmicznemu, a 2 zabiegowi ablacji (przeprowadzonemu po osiągnięciu pierwszorzędowego punktu końcowego).

Do niniejszego raportu włączono również 1 retrospektywne badanie Bos 2019 dotyczące leczenia meksyletyną pacjentów (12 osób) z wydłużonym odcinkiem QT2 (również kombinacja LQT1/LQT2 lub LQT2/LQT3). Wyniki badania wykazały, iż terapia meksyletyną wpłynęła na istotne statystycznie skrócenie odcinka QT. Meksyletyna była dobrze tolerowana przez pacjentów, pomimo iż u części osób wystąpiły zaburzenia przewodzenia pokarmowego (umiarkowany dyskomfort u 4 z 12 osób).

W 2018 r. do analizy włączono również 4 badania retrospektywne gdzie skuteczność leczenia meksyletyną porównano z analogicznym okresem przed włączeniem leku Gao 2013 – częstoskurcz komorowy u pacjentów z defibrylatorem po niepowodzeniu amiodaronu lub w przypadku jego nietolerancji, Badri 2015 – torsades de pointes oporne na leczenie, Mazzanti 2016 – LQT3, Funasako 2016 – LQT3).

W badaniu Gao 2013 (29 pacjentów) zaobserwowano istotną statystycznie redukcję całkowitej liczby epizodów VT/VF (mediana 2 vs. 12, $p = 0,001$) oraz wyładowań (mediana 0 vs. 2, $p = 0,003$) w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii, jednak długotrwałą skuteczność leczenia obserwowano tylko u pacjentów, którzy kontynuowali terapię amiodaronem. Żaden z pacjentów nie zaprzestał terapii meksyletyną z powodu skutków ubocznych.

W badaniu Badri 2015 (12 pacjentów) dotyczącym pacjentów z torsades de pointes spowodowanym nabytym LQTS, których leczono meksyletyną po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego w ciągu 2 godzin po rozpoczęciu leczenia nie doszło do nawrotu objawów. Leczenie meksyletyną istotnie statystycznie skróciło odstęp QTc ($p = 0,001$). Odstęp pomiędzy szczytem a końcem fali T (interwał Tp-e) zmniejszył się z 145 ± 18 ms do 106 ± 9 ms ($p = 0,005$). Stosunek Tp-e / QT zmniejszył się z $0,27 \pm 0,02$ do $0,23 \pm 0,018$ ($p = 0,01$). Stosowanie meksyletyny nie miało znaczącego wpływu na czas trwania zespołu QRS.

W badaniu Mazzanti 2016 (34 pacjentów) dotyczącym pacjentów z LQT3 stosowanie meksyletyny znacząco skróciło QTc (o 63 ± 6 ms, $p < 0,0001$) i zmniejszyło: odsetek pacjentów z zaburzeniami rytmu serca (z 22% do 3%, $p = 0,031$), średnią liczbę zdarzeń arytmicznych na pacjenta (z $0,43 \pm 0,17$ do $0,03 \pm 0,03$; $p = 0,027$) oraz roczną częstość występowania zdarzeń arytmicznych (z 10,3% do 0,7%, $p = 0,0097$).

W badaniu Funasako 2016 analizowano odpowiedź mierzoną u 31 pacjentów z genotypem dodatnim LQT (LQT1/LQT2/ LQT3) przyjmujących infuzje meksyletyny (2 mg / kg). Podczas gdy odstęp QTc uległ skróceniu

po zastosowaniu meksyletyny w obu grupach ($p < 0,0001$ vs. wartość wyjściowa), stopień skracania QTc (Δ QTc) był istotnie większy w LQT3 niż u pacjentów z LQT1 / LQT2 (99 ± 39 vs. 48 ± 32 ms; $p = 0,0004$).

Wyniki uzyskane w ramach niniejszego przeglądu potwierdzają wyniki przeglądu wykonanego w 2018 r.

Ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono dowodów dotyczących wszystkich wskazań wymienionych w zleceniu MZ. Dla części wskazań również nie odnaleziono dowodów naukowych w ramach wyszukiwania przeprowadzonego podczas pracy nad raportem OT.4311.8.2017 w 2018 r. Część doniesień stanowi prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.

Do analizy włączono badanie Deyell 2018, w którym przeprowadzono porównanie z nieodpowiednim komparatorem – ablacją przezcewnikową, stąd wyniki porównania należy traktować jedynie pogładowo.

4 Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na przyjęcie, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano zmian analizowanych wskazań, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie.

W ramach analizy z 2018 r. otrzymano opinię od jednego eksperta – prof. dr hab. n. med. Jacka Białkowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej, który odniósł się jedynie do wskazań kardiologicznych, wskazując, iż meksyletyna może być stosowana w *wyjątkowych przypadkach opornych na inną farmakoterapię zaburzeń rytmu*.

W opiniach ekspertów uzyskanych w 2013 r., 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 przeciwarytmicznych.

5 Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z 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) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.8.2017 (nr zlecenia w BIP 178/2017).

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację danych zawartych w powyższym raporcie w zakresie wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Ocenianą technologię stanowią produkty lecznicze zawierające meksyletynę. Natomiast oceniane wskazania stanowią:

- dystrofia miotoniczna typu 1
- dystrofia miotoniczna typu 2
- 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

Należy wskazać, że w ramach obecnie rozpatrywanych wskazań MZ w porównaniu ze zleceniem z 2018 r. uwzględniono dodatkowo zespół miotoniczny i porażenie okresowe paramiotoniczne. Biorąc pod uwagę, iż dystrofie miotoniczne i miotonie niedystroficzne ogółem były przedmiotem wcześniejszych opracowań, przyjęto że 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.

W 2018 r. na podstawie opracowania OT.4311.8.2017 Rada Przejrzystości wydała pozytywne Stanowisko nr 26/2018 z dnia 20 marca 2018 r. dla produktów: Mexiletine hydrochloride, Mexitil, Novo-Mexiletine (mexiletinum) we wszystkich wskazaniach z wyjątkiem:

- komorowe zaburzenia rytmu serca (częstoskurcze komorowe, migotanie i trzepotanie komór, dodatkowe pobudzenia komorowe)
- napadowe migotanie przedsionków
- zespół wydłużonego QT.

Z kolei Prezes Agencji zarekomendował (Rekomendacja Prezesa nr 25/2018 z dnia 30 marca 2018 r.) wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających meksyletynę:

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

we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.

Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych przeprowadzono w dniach 1-2 czerwca 2021 r., w celu zaktualizowania informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w AOTMiT z 2018 r. (OT.4311.8.2017, BIP 178/2017). Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4311.8.2017.

Zespoły miotoniczne

Odnaleziono 5 dokumentów opisujących rekomendacje u pacjentów zmagających się z różnymi zespołami miotonicznymi (AHA 2020, Sociedad Española de Neurología 2020, Stunnenberg 2020, AAN 2019, NORD 2017). Najnowsze wytyczne amerykańskie (AHA 2020) oraz hiszpańskie (Sociedad Española de Neurología 2020) wskazują na zastosowanie meksyletyny w dystrofii miotonicznej typu I, jednak meksyletyna może być rozważana również u pacjentów z dystrofią miotoniczną typu II co potwierdzają amerykańskie wytyczne AAN 2019. Natomiast autorzy pracy zbiorowej Stunnenberg 2020 zalecają meksyletynę jako I linię leczenia pacjentów z miotonią niedystroficzną. Meksyletyna jest jedną z najczęściej zalecanych terapii w wyżej wymienionych wskazaniach. W polskich wytycznych nie odnaleziono, rekomendacji postępowania u pacjentów z zespołami miotonicznymi.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2018 r. autorzy raportu uwzględnili 1 dokument wytycznych – raport z 2011 r. z warsztatu ENMC (European Neuromuscular Centre) odnoszący się pozytywnie do stosowania meksyletyny w dystrofii miotonicznej typu 2.

Zaburzenia kardiologiczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące wymienionych zaburzeń kardiologicznych w tym jedną publikację europejską (ESC/EACTS 2020), jedną publikację kanadyjską (Canadian Cardiovascular Society 2020) oraz dokument z rekomendacjami Mayo Stratification z 2020 r.

Wytyczne amerykańskie (Mayo Stratification 2020) rekomendują stosowanie meksyletyny w połączeniu z beta-blokerem w leczeniu zespołu wydłużonego odcinka QT, natomiast wytyczne kanadyjskie (CCS 2020) rekomendują zastosowanie meksyletyny w połączeniu z amiodaronem w II lub III linii leczenia częstoskurczu/migotania komór u pacjentów. Dodatkowo w wytycznych AHA 2020 (opisane w rozdziale 2.1) odnoszących się do zaleceń postępowania terapeutycznego w dystrofii miotonicznej wskazano również, że meksyletyna może zapewnić niewielką poprawę w migotaniu przedsionków.

Europejskie wytyczne ESC/EACTS 2020 nie odnoszą się do zastosowania meksyletyny wśród pacjentów kardiologicznych.

W raporcie z 2018 r. autorzy uwzględnili 4 dokumenty wytycznych: ESC/EACTS 2016 oraz NICE 2014 dotyczące leczenia migotania przedsionków, ESC 2015 dotyczące pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym, AHA/ACC/HRS 2017 dotyczące postępowania u chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu serca i zapobiegania nagłemu zgonowi sercowemu. W dwóch dokumentach ESC 2016 i AHA/ACC/HRS 2017, wskazano na możliwość stosowania meksyletyny.

Wskazanie dowodów naukowych

W dniach 1-2 czerwca przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach raportu z 2018 r. (OT.4311.8.2017) w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających meksyletynę w leczeniu zaburzeń i chorób wymienionych w zleceniu MZ. Jako datę odcięcia przyjęto 1.02.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4311.8.2017.

Miopatie dystroficzne i niedystroficzne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny Desaphy 2021 oraz jedno randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo Heatwole 2021.

W przeglądzie Desaphy 2021 uwzględniono 6 badań (2 RCT oraz 4 obserwacyjne), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo meksyletyny w leczeniu kanałopatii mięśniowych, obejmujących łącznie 369 pacjentów. Wyniki ww. badań wykazały, że zastosowanie meksyletyny związane było z IS poprawą w zakresie oceny nasilenia sztywności mięśni. Ponadto wykazano również, że zastosowanie meksyletyny związane było z IS poprawą w zakresie redukcji przejściowego złożonego potencjału czynnościowego mięśni, a także w zakresie uzyskanego wyniku w teście krzesła.

W zakresie analizy bezpieczeństwa łącznie we wszystkich 6 badaniach 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 meksyletyną. W żadnym z badań nie zareportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Heatwole 2021 włączono 42 pacjentów, z czego 21 pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy przyjmującej meksyletynę. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania meksyletyny w ambulatoryjnym leczeniu pacjentów z dystrofią mięśniową typu 1 z objawami zaciskania dłoni (ang. grip myotonia). Zgodnie z wynikami badania nie odnotowano IS różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. pokonanego dystansu podczas 6-minutowego marszu po 6 miesiącach obserwacji. Jednakże wykazano, że zastosowanie meksyletyny związane jest z istotną statystycznie poprawą w zakresie występowania objawów zaciskania dłoni (w zakresie szczytowej siły między 90%-5%), a różnica średnich wyników wyniosła -1,75 s. (95%CI: -2,76; -0,74). W zaślepionej analizie nagrywanego (rejestrowanego) czasu otwierania dłoni wykazano IS różnicę na korzyść meksyletyny zarówno w zakresie otwierania pierwszego i trzeciego palca dłoni (różnica średnich wyników odpowiednio -0,55 s (95%CI: -0,93; -0,17) oraz -0,56s (95%CI: -0,95; -0,16). W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic pomiędzy ocenianymi ramionami badania.

Badanie przerwało 2 pacjentów w grupie meksyletyny. Ponadto wystąpiły również dwa ciężkie zdarzenia niepożądane. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu były: objawy grypopodobne, które w ramieniu meksyletyny wystąpiły u 12 pacjentów, a w ramieniu placebo u 15 pacjentów, nudności (5 pacjentów vs 5 pacjentów) oraz ból głowy (3 pacjentów vs 3 pacjentów).

Zaburzenia kardiologiczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd (Cozma 2019 – nieokreślony przez autorów jako systematyczny) dotyczący leczenia burzy elektrycznej serca, 1 RCT Ma 2020 dotyczące terapii dodatkowych pobudzeń komorowych oraz publikację Deyell 2018, przedstawiającą analizę w podgrupie pacjentów z RCT VANISH, w której porównano skuteczność terapii adjuwantowej do amiodaronu meksyletyną i ablacji przezcewnikowej u pacjentów z częstoskurczem komorowym. Do analizy włączono również 1 retrospektywne badanie Bos 2019 dotyczące leczenia zespołu wydłużonego odcinka QT typu 2. spowodowanego mutacjami w kanałach potasowych.

W przeglądzie Cozma 2019 opisano skuteczność meksyletyny na podstawie retrospektywnego badania Sobiech 2017, które zostało włączone do analizy z 2018 r. W badaniu stosowanie meksyletyny istotnie statystycznie redukowało epizody burzy elektrycznej, VT/VF oraz interwencji ICD.

Przeprowadzona przez analityków Agencji analiza wyników RCT Ma 2020 (meksyletyna N = 345, PLC N = 173) wykazała, iż meksyletyna w porównaniu z placebo wpływa na istotnie statystycznie większą redukcję w ogólnej liczbie dodatkowych pobudzeń komorowych (p=0,0001). Dodatkowo pacjenci stosujący meksyletynę w badaniu istotnie statystycznie częściej uzyskiwali istotnie skuteczną odpowiedź (SER) i skuteczną odpowiedź (ER). Całkowity odsetek skutecznych odpowiedzi (TER) był istotnie statystycznie wyższy w grupie meksyletyny w porównaniu z placebo i wyniósł odpowiednio 63,1% i 27,27% (OR=4,56 (95% CI: 3,03; 6,89); NNT=3 (95% CI: 3; 4)). Pacjenci przyjmujący meksyletynę istotnie statystycznie częściej nie zgłaszali na ostatniej wizycie objawów kołatania serca i dyskomfortu w klatce piersiowej (OR odpowiednio 2,07 (95% CI: 1,32; 3,24) i 1,95 (95% CI: 1,32; 2,89)/ NNT = 7 (95% CI: 5; 17)). 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)). Zdarzenia niepożądane występowały u zbliżonego odsetka pacjentów (6,09% vs 6,36%).

W RCT Deyell 2018 podczas 30 dniowego okresu obserwacji 90,9% pacjentów z grupy przyjmującej meksyletynę i 50,0% pacjentów z grupy, w której przeprowadzono przesłanną ablację osiągnęło pierwszorzędną złożony punkt końcowy (wysokoenergetyczny impuls ICD, burza VT (3 lub więcej udokumentowane epizody VT w czasie 24 h), zgon). W badaniu nie odnotowano IS różnic w częstości występowania zgonów (4 vs 4 pacjentów). W badaniu nie zidentyfikowano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (HR = 1,34 (0,29; 6,18)) i hospitalizacji z przyczyn kardiologicznych (HR = 1,34 (0,29; 6,18)). W grupie pacjentów przyjmujących meksyletynę odnotowano 7 zdarzeń niepożądanych występujących u 4 pacjentów (36,4%). Spośród tych zdarzeń 5 przypisano leczeniu antyarytmicznemu, a 2 zabiegowi ablacji (przeprowadzonemu po osiągnięciu pierwszorzędnego punktu końcowego).

Do niniejszego raportu włączono również 1 retrospektywne badanie Bos 2019 dotyczące leczenia meksyletyną pacjentów (12 osób) z wydłużonym odcinkiem QT2 (również kombinacja LQT1/LQT2 lub LQT2/LQT3). Wyniki badania wykazały, iż terapia meksyletyną wpłynęła na istotne statystycznie skrócenie odcinka QT. Meksyletyna była dobrze tolerowana przez pacjentów, pomimo iż u części osób wystąpiły zaburzenia przewodzenia pokarmowego (umiarkowany dyskomfort u 4 z 12 osób).

Opinie ekspertów klinicznych

Nie dotyczy.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

6 Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Sobiech 2017** Sobiech M, Lewandowski M, Zając D, et al. Efficacy and tolerability of mexiletine treatment in patients with recurrent ventricular tachyarrhythmias and implantable cardioverter-defibrillator shocks. *Kardiologia Polska*. 2017;75:1027–1032
- Sapp 2016** Sapp JL, et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *The New England Journal of Medicine* 2016.
- Deyell 2018** Deyell MW, Steinberg C, Doucette S, Parkash R, Nault I, Gray C, Essebag V, Gardner M, Sterns LD, Healey JS, Hruczkowski T, Rivard L, Leong-Sit P, Nery PB, Sapp JL. Mexiletine or catheter ablation after amiodarone failure in the VANISH trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018 Apr;29(4):603-608. doi: 10.1111/jce.13431. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29356207.
- Heatwole 2021** Heatwole C, Luebke E, Rosero S, et al., Mexiletine in Myotonic Dystrophy Type 1. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *American Academy of Neurology*, Volume 96, Number 2, January 2021.
- Desaphy 2021** Desaphy J-F, Altamura C, Vicart S, et al., Targeted Therapies for Skeletal Muscle Ion Channelopathies: Systematic Review and Steps Towards Precision Medicine, *Journal of Neuromuscular Diseases* 8 (2021) 357–381.
- D'Mello 2016** D'Mello S, Shum L. A review of the use of mexiletine in patients with myotonic dystrophy and non-dystrophic myotonia. *Eur J Hosp Pharm* 2016;23:359-363.
- Bos 2019** Bos JM, Crotti L, Rohatgi RK, et al. Mexiletine Shortens the QT Interval in Patients With Potassium Channel-Mediated Type 2 Long QT Syndrome, *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12:e007280.
- Cozma 2019** Cozma D, Tint D, Szegedi N, et al. Update in Electrical Storm Therapy, *American Journal of Therapeutics* 26, e257–e267
- Ma 2020** Ma Y-I, Hu R-M, Yang X et al., Investigation of the Cellular Pharmacological Mechanism and Clinical Evidence of the Multi- Herbal Antiarrhythmic Chinese Medicine Xin Su Ning. *Front. Pharmacol*. 2020, 11:600 doi: 10.3389/fphar.2020.00600
- Badri 2015** Badri, Marwan & Patel, Aashay & Patel, Chinmay & Liu, Guizhi & Goldstein, Matthew & M. Robinson, Victoria & Xue, Xiaolin & Yang, Lin & R. Kowey, Peter & Yan, Gan-Xin. Mexiletine Prevents Recurrent Torsades de Pointes in Acquired Long QT Syndrome Refractory to Conventional Measures. *JACC Clinical Electrophysiology*. 2015 June: 1(4).
- Funasako 2016** Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ogawa H, Shimizu W. Pronounced Shortening of QT Interval With Mexiletine Infusion Test in Patients With Type 3 Congenital Long QT Syndrome. *Circ J*. 2016;80(2):340-5.
- Gao 2013** Gao D, Van Herendael H, Alshengeiti L, Dorian P, Mangat I, Korley V, Ahmad K, Golovchiner G, Aves T, Pinter A. Mexiletine as an adjunctive therapy to amiodarone reduces the frequency of ventricular tachyarrhythmia events in patients with an implantable defibrillator. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013 Aug;62(2):199-204.
- Mazzanti 2016** Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, Monteforte N, Bloise R, Memmi M, Novelli V, Baiardi P, Bagnardi V, Etheridge SP, Napolitano C, Priori SG. Gene-Specific Therapy With Mexiletine Reduces Arrhythmic Events in Patients With Long QT Syndrome Type 3. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 8;67(9):1053-8.
- Hsu 2006** Hsu WC, Huang YC, ang CW, et al. Paralysis Periodica Paramyotonica Caused by SCN4A Arg1448Cys Mutation, *J Formos Med Assoc* 2006;105(6):503–507

Rekomendacje kliniczne

- AAN 2019** Schoser B, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 2. *Neurology: Clinical Practice* August 2019 vol. 9 no. 4 343-353
- AHA 2020** Elizabeth M. McNally, et al. Clinical Care Recommendations for Cardiologists Treating Adults With Myotonic Dystrophy, *Journal Am Heart Assoc*. 2020;9:e014006.
- CSS/CHRS 2020** Deyell MW, et al. Position Statement on the Management of Ventricular Tachycardia and Fibrillation in Patients With Structural Heart Disease, *Journal of Canadian Journal of Cardiology* 36 (2020) 822e836.
- ESC/EACTS 2020** Hindricks G, et al. Wytyczne ESC 2020 dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków opracowane w współpracy z European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia migotania przedsionków, Źródło: https://ptkardio.pl/resources/data/pliki/55/migotanie_przedsionkow_2021_suplement_interaktywny.pdf?download=true
- Mayo Stratification 2020** Long QT syndrome, Mayo Stratification 2020, Źródło: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/long-qt-syndrome/diagnosis-treatment/drc-20352524>
- NORD 2017** Rare Disease Database, National Organization for Rare Disorders, Źródło: <https://rarediseases.org/rare-diseases/dystrophy-myotonic/>

Sociedad Española de Neurologia 2020 G. Gutiérrez Gutiérreza, et al. Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease Źródło:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173580820300535?via%3Dihub>

Stunnenberg 2020 Bas C. Stunnenberg MD, et al. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias, Źródło: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mus.26887>

Pozostałe publikacje

ChPL Namuscla Charakterystyka Produktu Leczniczego Namuscla
Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/namuscla> [dostęp 11.06.2021]

7 Załączniki

7.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 01.06.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 01.02.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	hyperkalemic periodic paralysis[MeSH Terms]	132
#2	hyperkalemic periodic paralysis[Title/Abstract] OR Gamstorp episodic adynamy[Title/Abstract] OR Gamstorp Disease[Title/Abstract] OR HyperKPP[Title/Abstract]	279
#3	Becker Muscular Dystrophy[Title/Abstract]	1 596
#4	muscular dystrophy[Title/Abstract]	23 734
#5	muscular dystrophy[MeSH Terms]	27 460
#6	(muscular dystrophy[Title/Abstract]) OR (muscular dystrophy[MeSH Terms])	34 479
#7	Myotonic dystrophy[MeSH Terms]	5 329
#8	: (Myotonic dystrophy[Title/Abstract] OR Myotonia[Title/Abstract]) AND (Myotonic dystrophy[Title/Abstract])	5 408
#9	Thomsen Disease[Title/Abstract] OR Congenital myotonia[Title/Abstract] OR myotonia congenita[Title/Abstract]	636
#10	Schwartz-Jampel syndrome[MeSH Terms] OR Schwartz-Jampel syndrome[Title/Abstract]	30 874
#11	paramyotonia congenita[Title/Abstract] OR Eulenburg disease[Title/Abstract]	358
#12	Potassium sensitive periodic paralysis[Title/Abstract]	8
#13	(Heart arrhythmia[MeSH Terms] OR Heart arrhythmia[Title/Abstract]) AND (Heart arrhythmia[MeSH Terms])	216 450
#14	ventricular tachycardia[MeSH Terms] OR ventricular tachycardia[Title/Abstract]	32 302
#15	Ventricular Fibrillation[MeSH Terms] OR Ventricular Fibrillation[Title/Abstract] OR V-fib[Title/Abstract]	26 715
#16	Atrial fibrillation[Title/Abstract] OR atrial flutter[Title/Abstract]	80 309
#17	QT prolongation[Title/Abstract] OR LQTS[Title/Abstract] OR long QT syndrome[Title/Abstract]	8 101
#18	Paralysis Periodica Paramyotonia[Title/Abstract]	4
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	321 071
#20	Mexiletine[MeSH Terms] or Mexiletine[Title/Abstract] OR KO-1173[Title/Abstract] OR KO 1173[Title/Abstract] OR KO1173[Title/Abstract]	1 972
#21	#19 AND #20	923
#22	#19 AND #20 Filters: from 2018 - 2021	69

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 01.06.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 01.02.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp periodic paralysis/	1 301
#2	periodic paralysis.ab.ti.	1 908
#3	hyperkalemic periodic paralysis.ab.ti.	193
#4	Gamstorp episodic adynamy.ab.ti.	0
#5	Gamstorp Disease.ab.ti.	1
#6	HyperKPP.ab.ti.	26
#7	Becker Muscular Dystrophy.ab.ti.	1 671

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	exp muscular dystrophy/	35 383
#9	muscular dystrophy.ab,ti.	23 354
#10	Myotonic dystrophy.ab,ti.	5 356
#11	exp Myotonic dystrophy/	6 608
#12	Thomsen Disease.ab,ti.	32
#13	Congenital myotonia.ab,ti.	67
#14	myotonia congenita.ab,ti.	409
#15	Schwartz-Jampel syndrome.ab,ti.	148
#16	exp Schwartz-Jampel syndrome/	181
#17	paramyotonia congenita.ab,ti.	246
#18	Eulenburg disease.ab,ti.	0
#19	Potassium sensitive periodic paralysis.ab,ti.	7
#20	exp Heart arrhythmia/	423 066
#21	Heart arrhythmia.ab,ti.	270
#22	exp ventricular tachycardia/	37 878
#23	ventricular tachycardia.ab,ti.	26 690
#24	exp Ventricular Fibrillation/	26 719
#25	Ventricular Fibrillation.ab,ti.	18 707
#26	Atrial fibrillation.ab,ti.	128 624
#27	atrial flutter.ab,ti.	7 959
#28	QT prolongation.ab,ti.	4 411
#29	long QT syndrome.ab,ti.	6 834
#30	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	511 895
#31	exp Mexiletine/	4 294
#32	Mexiletine.ab,ti.	1 274
#33	KO-1173.ab,ti.	0
#34	KO1173.ab,ti.	0
#35	KO 1173.ab,ti.	0
#36	31 or 32	4 368
#37	30 and 36	2 317
#38	Specific Year Range: 2018-2021	430

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 01.06.2021 r., data odciążenia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 01.02.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Paralysis, Hyperkalemic Periodic] explode all trees	5
#2	hyperkalemic periodic paralysis	14
#3	Gamstorp Disease	0
#4	Gamstorp episodic adynamy	0
#5	periodic paralysis	67
#6	Paralysis Periodica Paramyotonia	3

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	Becker Muscular Dystrophy	95
#8	muscular dystrophy	1 045
#9	MeSH descriptor: [Muscular Dystrophies] explode all trees	470
#10	Myotonic dystrophy	161
#11	DM1	396
#12	DM2	384
#13	Thomsen Disease	374
#14	Congenital myotonia	6
#15	myotonia congenita	18
#16	MeSH descriptor: [Myotonia Congenita] explode all trees	10
#17	Schwartz-Jampel syndrome	1
#18	paramyotonia congenita	8
#19	Eulenburg disease	13
#20	Myotonic Disorders	61
#21	MeSH descriptor: [Myotonic Disorders] explode all trees	89
#22	Heart arrhythmia	7 292
#23	cardiac dysrhythmia	171
#24	heart ventricle tachycardia	1 203
#25	ventricular tachycardia	2 882
#26	Ventricular Fibrillation	3 891
#27	ventricular flutter	394
#28	heart atrium fibrillation	2 435
#29	heart atrium flutter	538
#30	atrial fibrillation	13 553
#31	QT prolongation	1 635
#32	long QT syndrome	526
#33	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	25 379
#34	. MeSH descriptor: [Mexiletine] explode all trees	151
#35	Mexiletine	329
#36	KO-1173	1
#37	KO 1173	23
#38	KO1173	0
#39	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	352
#40	#33 AND #39 with Cochrane Library publication date Between Feb 2018 and Jun 2021	29