



Rekomendacja nr 132/2024

z dnia 22 listopada 2024 r.

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

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

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających meksyletynę we wskazaniu: napadowe migotanie przedsionków.

Uzasadnienie rekomendacji

Rekomendacja dotyczy oceny zasadności kontynuacji finansowania w ramach importu docelowego meksyletyny we wskazaniach neurologicznych i kardiologicznych. Przeprowadzono aktualizację w zakresie dostępności nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych w odniesieniu do rekomendacji nr 79/2021 z dnia 25 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających meksyletynę we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu I, dystrofia miotoniczna typu II, zespół miotoniczny, komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków, nawracające burze elektryczne, miotonia Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne, zespół wydłużonego QT. Oceniane aktualnie wskazania są tożsame z analizowanymi w 2021 r.

W wyniku zaktualizowanego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 publikacje. W przeglądzie systematycznym Elettrey 2024 wykazano, że meksyletyna jest skuteczna i charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa we wszystkich ocenianych dawkach w leczeniu miotonii dystroficznej i niedystroficznej. W badaniu Mousele 2021 96% pacjentów zgłosiło pewną poprawę objawów miotonii po leczeniu meksyletyną i brak klinicznie istotnych

zdarzeń niepożądanych ze strony serca związanych z długotrwałym stosowaniem meksyletyny w średnim okresie 32,9 miesięcy. Autorzy przeglądu systematycznego van der Ree 2022 wnioskuje, że meksyletyna jest zarówno skutecznym, jak i bezpiecznym lekiem przeciwaritmicznym w terapii u pacjentów z ryzykiem arytmii komorowych. W badaniu retrospektywnym Toniolo 2024 niewielka liczba pacjentów stosowała meksyletynę lub doustny prokainamid jako leki przeciwaritmiczne, które oceniono jako skuteczne w leczeniu arytmii komorowych u badanej populacji; zgodnie z wnioskiem autorów publikacji doustny prokainamid wydaje się być skuteczniejszy niż meksyletyna w przypadku nawracających i opornych na leczenie arytmii komorowych i wykazał korzystny profil tolerancji. Tym samym wyniki odnalezionych badań są spójne z przedstawionymi w ramach poprzedniej oceny z 2021 r.

W wytycznych klinicznych dotyczących zespołów miotonicznych meksyletyna jest jedną z najczęściej zalecanych terapii. W przypadku wskazań kardiologicznych odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają meksyletynę jako opcję terapeutyczną we wszystkich ocenianych wskazaniach z wyjątkiem napadowego migotania przedsionków.

Według otrzymanych z Ministerstwa Zdrowia danych, w 2023 r. produkty lecznicze zawierające meksyletynę zostały sprowadzone dla 241 pacjentów w analizowanych wskazaniach, a łączna wartość refundacji ocenianych produktów wynosiła ok. 1,2 mln. zł. Należy wskazać, że szacunki mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z liczbą pacjentów, u których stosowanie meksyletyny byłoby wskazane. Niemniej w związku z ograniczoną wielkością dotychczasowej populacji należy przypuszczać, że obciążenie budżetu płatnika pozostanie na podobnym poziomie.

Aktualizacja dostępnych informacji podtrzymuje przyjęte dotychczas wnioskowanie i rekomendację wskazującą na zasadność finansowania produktów leczniczych zawierających meksyletynę w ww. wskazaniach neurologicznych i kardiologicznych z wyjątkiem wskazania napadowe migotanie przedsionków, w przypadku którego brak jest dowodów naukowych i wytycznych klinicznych potwierdzających zasadność kontynuacji refundacji w ramach importu docelowego, co zostało ujęte także w Stanowisku Rady Przejrzystości.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych zawierających meksyletynę we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu I, dystrofia miotoniczna typu II, zespół miotoniczny, miotonia Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne, komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków, nawracające burze elektryczne, zespół wydłużonego QT, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 t.j. z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Dystrofie mięśniowe (miopatie dystroficzne) cechują się zwyrodnieniem i zanikiem mięśni w następstwie uwarunkowanych genetycznie defektów różnych składników komórek mięśniowych. Dystrofie mięśniowe Duchenne'a (DMD) i Beckera (BMD) wykazują dziedziczenie sprzężone z chromosomem X i są uwarunkowane mutacjami genu DMD kodującego dystrofinę. Dystrofia miotoniczna to powoli postępujące zwyrodnienie mięśni z towarzyszącą miotonią (trudności w rozluźnieniu mięśni po skurczu) oraz współistniejącymi zaburzeniami czynności wielu innych narządów i układów.

Kanałopatie i zaburzenia transportu jonów obejmują defekty kanałów jonowych lub innych białek uczestniczących w transporcie jonów w komórkach mięśniowych. W większości są uwarunkowane genetycznie, ale mogą być również nabyte. Cechują się często okresowym lub napadowym występowaniem zaburzeń, niekiedy pod wpływem określonych czynników (np. oziębienie, dotyk, skurcz mięśnia).

Paramiotonia wrodzona (choroba Eulenburga) jest uznawana za bardzo rzadką chorobę. Jej przyczyną jest mutacja typu missense w genie SCN4A z efektami dominującymi na kanał sodowy. Objawy choroby Eulenburga są obecne przy urodzeniu i często pozostają niezmiennione przez całe życie. Głównym objawem jest sztywność mięśni indukowana przez zimno, która narasta przy wysiłku (miotonia paradoksalna).

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

Migotanie przedsionków (AF, ang. *atrial fibrillation*) jest najczęstszą tachyarytmią nadkomorową, którą cechuje szybka (350-700/min), nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemiarywy rytm komór. AF jest najczęstszą utrwaloną arytmia serca i pod względem częstości hospitalizacji znacznie przewyższa inne rodzaje zaburzeń rytmu serca.

Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT (LQTS, ang. *Long QT Syndrome*) jest heterogenną, genetycznie uwarunkowaną grupą chorób kanałów jonowych, objawiającą się w EKG wydłużeniem odstępu QT z towarzyszącymi zmianami morfologii załamka T. Prowadzi do niestabilności elektrycznej serca i zagraża nagłą śmiercią w przebiegu tachyarytmii komorowej indukowanej hiperadrenalinemią, najczęściej podczas wysiłku fizycznego lub sytuacji stresowych.

Alternatywna technologia medyczna

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

W przypadku wskazań kardiologicznych w ostrym leczeniu burzy elektrycznej wytyczne oprócz meksyletyny wymieniają inne leki przeciwarytmiczne klasy I (chinidyna, prokainamid, lidokaina), II (esmolol, propranolol, metoprolol) i III (amiodaron) oraz beta-agonistów (izoproterenol), natomiast w przewlekłym leczeniu burzy elektrycznej - inne leki przeciwarytmiczne klasy I (chinidyna, prokainamid, dizopiramid, flecainid) oraz klasy II (metoprolol, nadolol, propranolol), III (amiodaron, sotalol) i IV (werapamil). U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca wytyczne w wybranych przypadkach wskazują amiodaron. U pacjentów z wydłużonym QT zaleca się stosowanie b-blokerów (nadolol i propranolol) oraz unikanie leków wydłużających QT, dodatkowa terapia może obejmować blokery późnego prądu sodowego do wewnątrz (oprócz meksyletyny wymienia się flekainid i ranolazynę). Wytyczne dotyczące leczenia kardiomiopatii zalecają leczenie beta-blokerami, w przypadku braku kontroli arytmii wymieniają amiodaron oraz flekainid. W kontroli częstotliwości rytmu komór w migotaniu przedsionków wytyczne zalecają stosowanie: beta-adrenolityków (terapia

l rzutu), antagonistów kanałów wapniowych, glikozydów naparstnicy oraz amiodaronu, w celu przywrócenia lub utrzymania rytmu zatokowego zalecają leki przeciwarytmiczne (nie wymieniają meksyletyny).

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono:

we wskazaniach neurologicznych:

- badanie pierwotne Vicart 2021 (MYOMEX) - zostało opisane w ramach przeglądu systematycznego z metaanalizą Elettrey 2024, zatem odstąpiono od jego opisu,
- przegląd systematyczny z metaanalizą Elettrey 2024 oceniający skuteczność i bezpieczeństwo meksyletyny u 186 pacjentów miotonicznych z dystrofią i bez dystrofii. Do przeglądu włączono 5 badań, w tym 4 RCT kontrolowane placebo (Statland 2012, Stunnenberg 2018, Heatwole 2021, Heatwole 2021) oraz badanie Logigian 2010 porównujące skuteczność terapii meksyletyną w dwóch dawkach 150 i 200 mg,
- badanie retrospektywne Mousele 2021, którego celem włączonego była ocena retrospektywna 25 pacjentów z dystrofią miotoniczną typu I (20 pacjentów) i II (5 pacjentów) przyjmujących meksyletynę przez średni okres 32,9 miesięcy (zakres 0,1–216 miesięcy). Skuteczność określono na podstawie subiektywnych raportów pacjentów, udokumentowanych przez lekarza,

we wskazaniach kardiologicznych:

- przegląd systematyczny literatury van der Ree 2022 dotyczący leczenia komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym 221 badań dotyczących meksyletyny, 8970 pacjentów. Najczęstszym rozpoznaniem była choroba niedokrwienna serca (n = 3671, 72%), choroba serca inna niż niedokrwienna (n= 720, 14%) i pierwotne zespoły arytmii n = 144, 3%). Spośród pacjentów z pierwotnym zespołem arytmii, 132 (91%) zdiagnozowano LQTS. Pozostała grupa pacjentów otrzymała inne rozpoznania (np. idiopatyczne PVC). Spośród 174 badań raportujących skuteczność, 60 (35%) badań obejmowało pacjentów opornych na terapię, u których poprzednia konwencjonalna terapia była nieskuteczna,
- badanie retrospektywne Toniolo 2024 dotyczące skuteczności i tolerancji doustnego prokainamidu i meksyletyny u pacjentów z nawracającymi arytmiami komorowymi, gdy standardowa strategia leczenia okazała się nieskuteczna; włączono 68 pacjentów; okres obserwacji od stycznia 2010 r. do stycznia 2020 r. Pierwszorzędowym punktem końcowym była skuteczność terapii (terapia

antyarytmiczna była uznawana za skuteczną, gdy osiągnięto $\geq 80\%$ redukcję obciążenia trwałymi arytmiami komorowymi rejestrowanymi przez ICD).

Skuteczność

Miopatie dystroficzne, miopatie niedystroficzne

Elettrey 2024

Pierwszorzędowy punkt końcowy – sztywność

Wynik sztywności oceniano w trzech uwzględnionych badaniach przy użyciu różnych skal: interaktywnego dziennika odpowiedzi głosowych (IVR) i skali wizualno-analogowej (VAS). Wyniki metaanalizy wykazały, że meksyletyna poprawia sztywność u pacjentów z NDM w porównaniu z grupą kontrolną (SMD = - 1,19, 95% CI [- 1,53; - 0,85], $p < 0,00001$). Badania były jednorodne ($P = 0,92$, $I^2 = 0\%$).

Pierwszorzędowy punkt końcowy – chwyt dłoni

Oceniano wynik miotonii chwytu dłoni rejestrowany jako przedział czasowy między 90 a 5% szczytowej siły chwytu mierzonej za pomocą komputerowego programu miometrii, uśredniony w przeprowadzonych próbach. Badanie Statland 2012 zostało wykluczone, ponieważ wyniki zostały podane jako szacunkowa średnia geometryczna przy użyciu logarytmicznej ($t + 0,1$) transformacji „normalizującej” w przeciwieństwie do pozostałych badań, w których zastosowano średnią arytmetyczną. Badanie Stunnenberg 2018 zostało wykluczone z uwagi na duży wpływ na heterogeniczność ($P < 0,0001$, $I^2 = 88\%$). Meksyletyna wykazała istotną poprawę miotonii chwytu dłoni u pacjentów dystrofią miotoniczną typu I (MD = - 1,36 s, 95% CI [- 1,83; - 0,89], $p < 0,00001$).

Drugorzędowy punkt końcowy – wyniki EKG

Powodem, dla którego wyniki EKG zostały zgłoszone w niektórych uwzględnionych badaniach było ryzyko wystąpienia niektórych objawów kardiologicznych u pacjentów z DM. W dwóch uwzględnionych badaniach (Heatwole 2021, Logigian 2003) nie zaobserwowano istotnych różnic w EKG między grupą otrzymującą meksyletynę i placebo w zakresie odstępu przewodzenia przedsionkowo-komorowego (PR) (MD = 1,12 ms, 95% CI [-3,65; 5,89], $p = 0,65$), odstępu depolaryzacji komór (QRS) (MD = 1,12 ms, 95% CI [-1,27, 3,52], $p = 0,36$) i odstępu repolaryzacji komór (QTc) (MD = 1,64 ms, 95% CI [-6,96; 10,24], $p = 0,71$). Wyniki metaanalizy były jednorodne i nie wypadły korzystniej dla żadnej z grup, co wskazuje, że meksyletyna nie powoduje istotnych zmian w EKG u pacjentów z dystrofią miotoniczną typu I.

Drugorzędowy punkt końcowy – kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (komponent fizyczny (ang. physical component score (PCS)) oraz komponent psychiczny (ang. mental component score (MCS)))

Wyniki SF-36 PCS i SF-36 MCS oceniano tylko w trzech z uwzględnionych badaniach (Statland 2012, Stunnenberg 2018, Heatwole 2021) przy użyciu skróconego kwestionariusza oceny jakości życia SF-36. Ze względu na wyraźną heterogeniczność PCS ($P = 0,004$, $I^2 = 82\%$) i MCS ($P = 0,08$, $I^2 = 60\%$) przeprowadzono analizę podgrup dla obu wyników według typu miotonii z modelem efektu losowego i uzyskano 2 podgrupy. Pierwsza grupa obejmowała miotonię niedystroficzną, a druga obejmowała dystrofią miotoniczną typu I. Meksyletyna znacząco poprawiła wyniki kwestionariuszy SF-36 PCS (MD = 6,83, 95% CI [4,29; 9,37], $p < 0,00001$) i SF-36 MCS (MD = 5,19, 95% CI [2,88; 7,49] $p < 0,00001$) u pacjentów z miotonią niedystroficzną.

Mousele 2021

Dwudziestu jeden pacjentów uznało meksyletynę za skuteczną w zmniejszaniu częstości, czasu trwania i/lub nasilenia miotonii, 3 za częściowo skuteczną, a 1 za nieskuteczną. Średnia skuteczna i tolerowana dawka dobową wynosiła 406,5 mg, przy zakresie 100–600 mg podawanych w 2 lub 3 dawkach. We wszystkich przypadkach maksymalna zgłoszona dawka była dawką skuteczną lub maksymalnie tolerowaną.

Zaburzenia kardiologiczne

van der Ree 2022

Komorowe zaburzenia rytmu serca

Działanie meksyletyny w odniesieniu do zaburzeń rytmu serca oceniano w trzech najczęstszych przyczynach arytmii: PVC (przedwczesne skurcze komorowe) – oceniano w 61 badaniach, VT (częstoskurcz komorowy) – zostało zbadane w 34 badaniach, VF (migotanie komór) – obejmowało 12 badań.

W przypadku obciążenia PVC spośród 38 badań (n = 1143 pacjentów możliwych do oceny), w których zgłoszono lub można było obliczyć zmianę procentową, 27 (72%) badań obejmujących 877 pacjentów możliwych do oceny wykazało redukcję obciążenia PVC powyżej 50%. W 8 badaniach (21%, n = 197 pacjentów) redukcja wyniosła >80%.

W przypadku obciążenia VT spośród 11 badań (n = 412 ocenianych pacjentów), w których zgłoszono lub można było obliczyć zmianę procentową, 7 (64%) badań, obejmujących 237 pacjentów, wykazano redukcję obciążenia VT powyżej 50%. W dwóch badaniach zastosowano wartość odcięcia >75% dla skuteczności, 74% pacjentów spełniło to kryterium. W 21 badaniach zastosowano wartość odcięcia 100%, w tych badaniach 90% pacjentów spełniło to kryterium.

W przypadku obciążenia VF spośród 3 badań (n = 171 pacjentów możliwych do oceny), w których zgłoszono lub można było obliczyć zmianę procentową, w jednym badaniu obejmującym 34 pacjentów wykazało redukcję powyżej 50% występowania VF. W dziewięciu badaniach zastosowano próg odcięcia 100%, 90% pacjentów spełniło to kryterium. Tylko w dwóch badaniach (n = 2 pacjentów) wszczepiono kardiowerter-defibrylator (ICD). W przypadku pacjentów z LQTS skuteczność meksyletyny w redukcji VF wykazano w trzech badaniach (n = 40 pacjentów, LQTS typu 3: 100%), u 39 (98%) z tych pacjentów osiągnięto redukcję powyżej 90%.

Badanie elektrofizjologiczne

Indukcję arytmii komorowych zgłoszono w 19 badaniach dotyczących VT i 2 badaniach dotyczących VF. U 112/379 (30%) pacjentów raportowano brak indukcji VT, a u 11/17 (65%) VF. Zakres względnej zmiany procentowej po meksyletynie dla długości cyklu VT wynosił od -17% do +27%. W 10 (55%) badaniach obejmujących 119 pacjentów wykazano zmianę długości cyklu >15% po meksyletynie, a w 9/10 (90%) z tych badań, obejmujących 89 pacjentów, wykazano, że ta zmiana była wydłużeniem długości cyklu. W odniesieniu do efektywnego okresu refrakcji (ERP), w żadnym z badań nie wykazano zmiany powyżej 15%. Efekt ten wahał się od -11% do + 8%.

Badanie elektrokardiograficzne

U pacjentów bez pierwotnego zespołu arytmii wykazano, iż wpływ meksyletyny na parametry elektrokardiograficzne był niewielki. W jednym badaniu z 16 (6%, 5 z 329 pacjentów) wykazano zmianę powyżej 15% wzrostu częstości akcji serca. W przypadku czasu trwania zespołu QRS (n = 21 badań, 536 pacjentów) i QTc (n = 16 badań, 439 pacjentów) nie zaobserwowano efektów >15%. Zakres względnej zmiany częstości akcji serca, czasu trwania zespołu QRS i QTc wynosił od -14% do +16%.

Pierwotne zespoły arytmii

U pacjentów z pierwotnym zespołem arytmii, głównie pacjentów z LQTS, wyniki dotyczące częstości akcji serca (n = 5 badań, n = 34 pacjentów) i czasu trwania zespołu QRS (n = 1 badanie, n = 12 pacjentów) były podobne (zakres względnej zmiany od -7% do +6%). Natomiast wszystkie badania dotyczące QTc wykazały skrócenie QTc (n = 90 pacjentów podlegających ocenie). W trzech (27,3%) z 11 badań (22 z 90 możliwych do oceny pacjentów) dotyczących pacjentów z LQTS raportowano względne zmniejszenie powyżej 15% po podaniu meksyletyny. Większość możliwych do oceny pacjentów z LQTS to pacjenci z typem 3 (n = 64, 82%), następnie z typem 2 (n = 11, 14%), kombinacją LQT1/2 lub LQT2/3 (n = 2, 3%) i typem 8 (n = 1, 1%).

Toniolo 2024

Po medianie obserwacji wynoszącej 19 miesięcy, 38 pacjentów (56%) wykazało znaczącą redukcję nawracających arytmii komorowych. U osób leczonych prokainamidem, nawracające arytmie komorowe zmniejszyły się z 1079 przed leczeniem do 520 po leczeniu, a terapie ICD zmniejszyły się z 736 do 525. W grupie meksyletyny, nawracające częstoskurcze komorowe zmniejszyły się z 697 do 476, a terapie ICD spadły z 349 do 266.

W grupie otrzymującej prokainamid, 20 pacjentów miało migotanie przedsionków przed leczeniem. Jednak po otrzymaniu prokainamidu, stabilny rytm zatokowy osiągnięto u 23 pacjentów, co wskazuje na poprawę u 9 pacjentów. Po dostosowaniu wieloczynnikowym terapia prokainamidem była niezależnie związana z prawie 3-krotnie większą skutecznością w supresji nawracających arytmii komorowych w porównaniu z meksyletyną (HR = 2,54, 95% CI [1,06; 6,14], p = 0,03). Podobne wyniki uzyskano po dostosowaniu przy użyciu odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa w oparciu o wynik skłonności uwzględniający wiek, płeć, frakcję wyrzutową lewej komory, niedokrwioną chorobę serca i równoczesną terapię amiodaronem (HR = 2,89, 95% CI [1,26; 6,62], p = 0,01). Nie przeprowadzono analizy skuteczności prokainamidu lub meksyletyny w zależności od etiologii choroby serca.

Bezpieczeństwo

Miopatie dystroficzne, miopatie niedystroficzne

Eletteby 2024

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic u pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych (AE) przy różnych dawkach (150 mg lub 200 mg TID) meksyletyny w porównaniu z grupą placebo. Wyniki obliczono przy użyciu modelu efektów stałych, ponieważ nie wykryto żadnej heterogeniczności między badaniami. Częstymi AE były objawy żołądkowo-jelitowe, drżenie, bóle głowy i inne poważne zdarzenia niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi w uwzględnionych RCT były objawy żołądkowo-jelitowe. Częstość występowania objawów żołądkowo-jelitowych była wyższa u pacjentów w grupach meksyletyny niż w grupach placebo (RR = 3,70, 95% CI [1,79; 7,64], p = 0,0004); (P = 0,12, I2 = 45%). Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupą meksyletyny i grupą kontrolną w odniesieniu do bólu głowy (RR = 1,12, 95% CI [0,54 do 2,33], p = 0,76); (p = 0,63, I2 = 0%). Drżenie odnotowano w trzech z pięciu uwzględnionych RCT (Logigian 2010, Statland 2012, Stunnenberg 2018), a ogólny współczynnik ryzyka między meksyletyną i placebo nie sprzyjał żadnej z dwóch grup (RR = 4,44, 95% CI [0,98 do 20,19], p = 0,05); (p = 0,96, I2 = 0%). Do poważnych zdarzeń niepożądanych należały m.in. alergiczne reakcje skórne, udary, a między obiema grupami nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy (RR = 0,97, 95% CI [0,20 do 4,58], p = 0,97); (p = 0,67, I2 = 0%).

Mousele 2021

Pięciu pacjentów dobrowolnie przerwało stosowanie meksyletyny: 1 z powodu braku odpowiedzi, a 4 z powodu nietolerancji. Dwóch pacjentów przerwało leczenie z powodu nudności, odpowiednio po 6 i 24 miesiącach. Jeden pacjent przerwał stosowanie meksyletyny z powodu uporczywego refluksu żołądkowo-przełykowego po 12 miesiącach, a jeden z powodu połączenia refluksu żołądkowo-przełykowego i nudności po 6 dniach.

Meksyletyna nie wywołała objawowej arytmii u żadnego pacjenta. Jednak bezobjawowe, elektrokardiograficznie widoczne arytmie stwierdzono u 4 pacjentów bez wcześniejszej historii kardiologicznej i/lub zmian w wyjściowym EKG. U dwóch osób wystąpił blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia po 14 i 44 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (odpowiednio przy dawce 200 mg TDS i 200 mg BD), u jednej wystąpił LAFB po 38 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (przy dawce 150 mg TDS), a u jednej częściowy LBBB po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (przy dawce 100 mg BD). U wszystkich pacjentów przeprowadzono ocenę kardiologiczną i poinformowano, że kontynuowanie leczenia meksyletyną jest bezpieczne.

Ocena parametrów EKG przed leczeniem i przy najwyższej dawce, przy której rejestrowano EKG dla każdej osoby, w tym odstępu PR, zespołu QRS i odstępu QTc, nie wykazała istotnych zmian w żadnym z mierzonych parametrów.

Zaburzenia kardiologiczne

van der Ree 2022

Zdarzenia niepożądane

Ogółem zdarzenia niepożądane zgłoszono w 128 (58%) badaniach. W przypadku 589 zgłoszonych zdarzeń niepożądanych w 512 (86,9%) określono liczbę pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi, co dało łącznie 4037 ocenianych pacjentów. Objawy ze strony przewodu pokarmowego były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ze strony układu narządów (33%). Ból żołądkowo-jelitowy zgłoszono u 27% pacjentów, dyskomfort/niepokój żołądkowo-jelitowy zgłoszono u 19%, podobnie jak nudności (19%). Zdarzenia niepożądane dotyczące układu nerwowego były również często zgłaszane (31%), a u 17% pacjentów wystąpiło drżenie. Zdarzenia niepożądane o charakterze psychiatrycznym zgłoszono u 12% pacjentów z bezsennością najczęściej raportowaną (20%).

Fracja wyrzutowa lewej i prawej komory

Tylko 15 (7%) badań (n = 476 pacjentów) informowało o wpływie meksyletyny na funkcję serca. We wszystkich badaniach informujących o frakcji wyrzutowej lewej komory, 14 (93,3%) badań (475 z 476 pacjentów) nie wykazało negatywnego wpływu meksyletyny na frakcję wyrzutową lewej komory. Trzy (20%) badania obejmujące 36 pacjentów informowały o frakcji wyrzutowej prawej komory, a żadne z tych badań nie wykazało zmniejszenia frakcji wyrzutowej prawej komory.

Interakcje międzylekowe

Dziewięć badań (n = 23 pacjentów) raportowało interakcje meksyletyny z innymi lekami. W większości (n = 5 (56%) badań, 7 (30%) pacjentów) raportowano interakcje z teofiliną. Pogorszenie arytmii W 40 (18%) badaniach wspomina się o pogorszeniu lub braku pogorszenia arytmii. Łącznie w tej podgrupie 40 badań, u 137 z 2173 (6,3%) pacjentów arytmia pogorszyła się po rozpoczęciu stosowania meksyletyny.

Przeżycie

Przeżycie odnotowano w 151 (68%) badaniach oceniających 4801 pacjentów przyjmujących meksyletynę. Podczas różnych okresów obserwacji od 0,5 h do 167 miesięcy, 213 (4%) pacjentów zmarło w trakcie badania. W 13 badaniach raportujących zarówno przeżywalność pacjentów przyjmujących meksyletynę, jak i pacjentów z grupy kontrolnej, proporcje przeżywalności były podobne (90% w przypadku meksyletyny w porównaniu z 92% w przypadku pacjentów z grupy kontrolnej).

Toniolo 2024

Ciężkie działania niepożądane, w tym duszność lub niedociśnienie, doprowadziły do przerwania stosowania prokainamidu u trzech pacjentów (9%) w porównaniu do sześciu pacjentów (18%) w grupie meksyletyny (niedociśnienie) (p = 0,47).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

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

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

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak publikacji odnoszących się stricte do niektórych ocenianych wskazań we wskazaniach neurologicznych: zespół miotoniczny, miotonia Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne oraz wskazania kardiologiczne: nawracające burze elektryczne.

W przeglądzie systematycznym Elettrey 2024 wszystkie uwzględnione badania uznano za obarczone niskim ryzykiem stronniczości w zakresie alokacji, procesu randomizacji, selektywnego raportowania wyników i zaślepienia pacjentów, personelu i oceniających wyniki, z wyjątkiem 2 badań.

W badaniu Mousele 2021 skuteczność meksyletyny w terapii dystrofii miotonicznej określono na podstawie subiektywnych raportów pacjentów, niemniej udokumentowanych przez lekarza. Badanie miało charakter retrospektywny.

W przeglądzie van der Ree 2022 skuteczność raportowano w 174/121 (79%) badaniach (w tym skuteczność i bezpieczeństwo w 126, tylko skuteczność w 48), w przypadku 33 (19%) uznano, że niesie niskie ryzyko, 80 (46%) umiarkowane ryzyko, a 61 (35%) wysokie ryzyko błędu systematycznego. W 173/221 (78%) badaniach raportowano bezpieczeństwo (w tym skuteczność i bezpieczeństwo w 126; tylko bezpieczeństwo w 47); w zakresie bezpieczeństwa przeżycie było badane w 151/221 włączonych do przeglądów badań. Liczba badań włączonych do przeglądu w przypadku niektórych ocenianych wskazań była nieliczna.

Badanie Toniolo 2024 dotyczące stosowania meksyletyny w leczeniu nawracających arytmii komorowych było badaniem retrospektywnym.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, koszt opakowania produktów leczniczych zawierających meksyletynę wynosi odpowiednio:

- Mexiletine, kapsułki 100 mg– 409,24 zł za 100 kapsułek,
- Mexiletine, kapsułki 150 mg– 411,04 zł za 100 kapsułek,
- Mexiletine, kapsułki 200 mg– 674,07 zł za 100 kapsułek,
- Mexiletine, kapsułki 250 mg– 1100,36 zł za 100 kapsułek.

Są to szacunkowe ceny sprzedaży leków do apteki (cena netto powiększona o marżę hurtową).

Średni roczny koszt terapii jednego pacjenta wynosi 4 993,30 zł.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2023 r. sprowadzono 1815 opakowań produktów leczniczych zawierających meksyletynę dla 241 pacjentów za łączną kwotę refundacji 1 203 386,41 zł.

Ograniczenia

Brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej w kolejnych latach, w związku z czym przedstawione oszacowania należy traktować z ostrożnością. Niemniej w związku z ograniczoną wielkością dotychczasowej populacji należy przypuszczać, że obciążenie budżetu płatnika pozostanie na podobnym poziomie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania aktualizującego odnaleziono 1 dokument dotyczący zespołów miotonicznych, jednakże ze względu na niedostępność pełnego tekstu wytycznych, nie przedstawiono jego opisu. W związku z powyższym przedstawiono informacje na podstawie wytycznych uwzględnionych w raporcie i rekomendacji z 2021 r., opisujących zalecenia dla pacjentów zmagających się z różnymi zespołami miotonicznymi (AHA 2020, Sociedad Espaniola de Neurologia 2020, Stunnenberg 2020, AAN 2019, NORD 2017). W odniesieniu do wskazań kardiologicznych odnaleziono łącznie 6 dokumentów wytycznych opisujących zaleceń klinicznych w zaburzeniach kardiologicznych (ESC 2024, EHRA 2024, ACC/AHA/ACCP/HRS 2023, CCS 2023, ESC 2023, Wilde 2021). Nie odnaleziono polskich wytycznych, które określałyby sposób postępowania w terapii pacjentów w analizowanych wskazaniach.

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

W przypadku zaburzeń kardiologicznych w wytycznych EHRA 2024 dotyczących leczenia pacjentów z burzą elektryczną (ES) lub skupiskami arytmii komorowych meksyletyna jest wymieniana jako jedna z opcji w leczeniu pacjentów z ostrym ES, przewlekłym ES, u pacjentów z chorobą pierwotną oraz z zaawansowaną niewydolnością serca. Wytyczne odnoszące się do leczenia kardiomiopatii (ESC 2023) zawierają jedynie informację o meksyletynie we fragmencie odnośnie leczenia ciężarnych lekami przeciwarrytmicznymi. Przy czym wskazano, iż brak jest wystarczających danych odnośnie meksyletyny, aby rekomendować zastosowanie tego leku ww. wskazaniu. Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z wydłużonym odstępem QT (CCS 2023 oraz Wilde 2021), jako jedną z opcji leczenia zespołu długiego QT wskazują meksyletynę, która może być również skuteczna wśród pacjentów z cięższym przebiegiem choroby. W dwóch dokumentach (europejskich oraz amerykańskich, ESC 2024 oraz ACC/AHA/ACCP/HRS 2023), brak jest informacji na temat zastosowania meksyletyny w leczeniu migotania przedsionków (w tym napadowego migotania przedsionków). Wytyczne w kontroli częstotliwości rytmu komór w migotaniu przedsionków zalecają stosowanie: beta-adrenolityków (terapia I rzutu), antagonistów kanałów wapniowych, glikozydów naporstnicy oraz amiodaronu, w celu

przywrócenia lub utrzymania rytmu zatokowego zalecają leki przeciwaritmiczne (nie wymieniają meksyletyny).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.07.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1263.2024.2.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających meksyletynę we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu I, dystrofia miotoniczna typu II, zespół miotoniczny, miotonia Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne, komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków, nawracające burze elektryczne, zespół wydłużonego QT, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 126/2024 z dnia 18 listopada 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego meksyletynę w wielu wskazaniach.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2024 z dnia 18 listopada 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego meksyletynę w wielu wskazaniach.
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.24.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4211.15.2021) „Produkty lecznicze zawierające meksyletynę we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu I, dystrofia miotoniczna typu II, zespół miotoniczny, miotonia Beckera, miotonia Thomsena, paramiotonia wrodzona, porażenie okresowe hiperkaliemiczne, porażenie okresowe paramiotoniczne, komorowe zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków, nawracające burze elektryczne, zespół wydłużonego QT”. Data ukończenia: 13.11.2024 r.