

Rekomendacja nr 39/2013

z dnia 8 kwietnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ritalmex (Mexiletinum) kapsułki a 200 mg, 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

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ritalmex (Mexiletinum) kapsułki a 200 mg, 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.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ritalmex (mexiletine) kapsułki 200 mg we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu 1 i 2, miotonia typu Thomsena, dystrofia miotoniczna Beckera, pierwotne zaburzenia mięśniowe – choroba Eulenburga, komorowe zaburzenia rytmu serca, nawracające burze elektryczne – stan po implantacji ICD.

Meksyletyna jest lekiem o potwierdzonej skuteczności klinicznej, zmniejszającym napięcie mięśniowe i poprawiającym jakość życia u chorych z zespołami miotonicznymi. Pomimo stosunkowo małej ilości dobrej jakości badań klinicznych, jej stosowanie w tej populacji nie wydaje się budzić większych wątpliwości. U chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu serca istnieje wiele alternatywnych sposobów farmakoterapii i leczenia interwencyjnego, jednak stosowanie meksyletyny znajduje uzasadnienie u bardzo wyselekcjonowanych pacjentów opornych na działanie innych leków antyarytmicznych.

Prezes Agencji w ślad za Radą zwraca uwagę na zachowanie szczególnej rozwagi przy stosowaniu meksyletyny u chorych po implantacji ICD, ze względu na doniesienia sugerujące wzrost prognozy defibrylacji pod wpływem tego leku.

Przedmiot wniosku

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

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zespoły miotoniczne są chorobami genetycznymi, których podłożem są mutacje kanałów jonowych lub białek je regulujących. Różne istniejące zespoły miotoniczne należą do kanałopatii: chlorkowych, sodowych, wapniowych i potasowych. Do kanałopatii chlorkowych należą miotonia wrodzona Thomsena i cięższa klinicznie miotonia Beckera, do kanałopatii sodowych należą zaś paramiotonia wrodzona (choroba Eulenburga) i dystrofie miotoniczne.

Obraz kliniczny zespołów miotonicznych kształtuje przede wszystkim sztywność mięśni i ich osłabienie, a objawy te są spowodowane nadpobudliwością błony włókna mięśniowego, generującą charakterystyczną czynność bioelektryczną w postaci ciągów miotonicznych. Chorzy odczuwają to zjawisko jako sztywność mięśniową i trudność relaksacji mięśnia.

Zespoły miotoniczne są chorobami rzadkimi, a częstość ich występowania waha się od 1:350 000 (choroba Eulenburga) do 1:25 000 (choroba Beckera).

Szacunkowo, w opinii ekspertów w Polsce dotkniętych tymi schorzeniami jest od 100 osób (choroba Eulenburga) do 4 000 (dystrofie mięśniowe), a terapii (w zależności od wskazania i stanu klinicznego) wymaga od 30% do 100% pacjentów.

Komorowe zaburzenia rytmu serca to arytmie powstające poniżej rozwidlenia pęczka Hisa i mogą występować w postaci dodatkowych pobudzeń komorowych (VPC) lub złożonych pobudzeń dodatkowych (RVPC). Arytmie komorowe występują powszechnie i mogą pojawiać się u osób z lub bez chorób serca. Częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem i uszkodzeniem serca.

Obraz kliniczny arytmii komorowych jest bardzo różnorodny. Arytmie komorowe typu pobudzeń dodatkowych bardzo często przebiegają bezobjawowo. U chorych mających objawy, arytmia jest określana jako uczucie „uciekania serca do gardła lub żołądka”, kłucia w okolicy przedsercowej lub kołatania serca. Źle znoszona jest najczęściej arytmia typu bigeminii, szczególnie gdy rytm zatokowy jest dość wolny, a przedwczesny skurcz komorowy (PVC) występuje wcześnie i towarzyszy mu ubytek tętna. Wystąpienie częstoskurczu komorowego (VT) lub migotania komór (VF) powoduje omdlenie lub zatrzymanie czynności serca.

Epidemiologia: arytmie komorowe są powszechne. Mogą się pojawiać u osób z lub bez chorób serca. Częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem i z uszkodzeniem serca.

"Burze elektryczne" to wielokrotne, adekwatne interwencje ICD (wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca (ang. *implantable cardioverter defibrillator*)). Leczenie pacjentów z „burzą elektryczną” jest wieloetapowe i kosztochłonne. Postępowanie obejmuje zoptymalizowanie programu ICD, wykonanie koronarografii, a w części przypadków angioplastyki wieńcowej – głębokiej sedacji lub nawet znieczulenia ogólnego w połączeniu z beta-adrenolitykami i lekami antyarytmicznymi, które często są mało skuteczne. Wykonanie zabiegu ablacji prądem o częstotliwości radiowej daje realną szansę na zmniejszenie liczby interwencji ICD i poprawę rokowania.

Na obraz kliniczny składają się:

-Częstoskurcze komorowe (VT) – są to sekwencje ≥ 3 kolejno po sobie następujących pobudzeń komorowych o częstotliwości rytmu $>100/\text{min}$. Nietrwałe częstoskurcze ustępują samoistnie przed upływem 30 s, natomiast trwałe częstoskurcze utrzymują się przez 30 s lub dłużej.

-Migotanie komór (VF) – zaburzenie rytmu serca, polegające na szybkiej i nieskoordynowanej pracy serca, częste pobudzenia mięśnia sercowego w okresie refrakcji względnej.

Epidemiologia: występują one u około 10-30% pacjentów w ciągu 13-33 miesięcy po zabiegu wszczęcia ICD.

Według ekspertów klinicznych epidemiologia wnioskowanych wskazań przedstawia się następująco:

-dystrofia miotoniczna typu 1 i 2: po około 3-4 tysiące pacjentów dla każdego typu – od 30-50% z nich może wymagać leczenia meksyletyną;

-miotonia typu Thomsena (Miotonia wrodzona Thomsena) jest bardzo rzadka, w Polsce choruje ok. 100 osób. Większość wymaga leczenia;

-dystrofia miotoniczna Beckera (Miotonia wrodzona Beckera) w Polsce jest około 1000-1500 pacjentów. Niemal wszyscy wymagają leczenia.

-pierwotne zaburzenia mięśniowe – choroba Eulenburga (Paramiotonia wrodzona) jest bardzo rzadka – w Polsce choruje około 100 pacjentów;

-komorowe zaburzenia rytmu serca; w Polsce 50-100 pacjentów wymaga terapii meksyletyną (ok. 10-20 nowych przypadków rocznie);

-burze elektryczne – stan po implantacji ICD - ok. 50 pacjentów wymaga terapii meksyletyną (ok. 5 nowych przypadków rocznie)

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu na Węgrzech i stąd pochodzi informacja o mechanizmie działania (na podstawie ChPL Ritalmex (mexiletinum) dostępnego na terenie Węgier w formie kapsułek): Mechanizm działania polega na hamowaniu wpływu jonów Na do komórki, w związku z czym zmniejsza szybkość narastania potencjału czynnościowego (fazy 0) i jego amplitudy, bez istotnych zmian potencjału spoczynkowego. Skraca okres skutecznej refrakcji oraz zmniejsza szybkość spoczynkowej depolaryzacji włókien Purkiniego.

Meksyletyna jest lekiem antyarytmicznym zaliczanym do grupy Ib wg V. Williama. Jest aminą pierwszorzędową o strukturze chemicznej zbliżonej do lidokainy. Działa miejscowo znieczulająco. W przeciwieństwie do lidokainy może być podawana doustnie. Należy do antagonistów kanałów sodowych.

Meksyletyna jest dopuszczona do obrotu na Węgrzech w arytmii komorowej, arytmii komorowej zagrażającej życiu z wyłączeniem pacjentów pozawałowych, Ponadto jest dopuszczona w Nowej Zelandii (arytmia komorowa) w Kanadzie oraz w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej (zagrażające życiu arytmie komorowe, jak utrwalona tachykardia komorowa).

Nie znaleziono innych dokumentów rejestracyjnych (ChPL).

Poza zarejestrowanymi wskazaniami, meksyletynę stosuje się również w terapii miotonii oraz bólów neuropatycznych

Wskazania, których dotyczy wnioski to dystrofia miotoniczna typu 1 i 2, miotonia typu Thomsena, dystrofia miotoniczna Beckera, pierwotne zaburzenia mięśniowe (choroba Eulenburga) – w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy).

Alternatywna technologia medyczna

Do komparatorów w zespołach miotonicznych można zaliczyć: amiodaron, chinidyna, dizopiramid, flekainid, prokainamid, propafenon, tokainid oraz karbamazepinę.

Komparatorami dla meksyletyny w terapii komorowych zaburzeń rytmu serca są: amiodaron, chinidyna, dizopiramid, flekainid, prokainamid, propafenon, sotalol oraz tokainid.

W farmakoterapii burz elektrycznych u pacjentów po implantacji ICD komparatorem dla meksyletyny są beta-blokery.

Skuteczność kliniczna

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

W ramach systematycznego przeszukania baz danych odnaleziono jeden przegląd systematyczny, 4 publikacje odnoszące się do 3 randomizowanych badań klinicznych oraz 4 publikacje raportujące wyniki badań obserwacyjnych odnoszących się do farmakoterapii meksyletyną zespołów miotonicznych. Analizę oparto na wszystkich odnalezionych badaniach. Wykazano skuteczność meksyletyny (600 mg/dobę) w porównaniu do placebo w łagodzeniu objawów miotonii – zarówno w ocenie subiektywnej pacjentów, jak i oceny obiektywnej, dokonanej na podstawie pomiarów czasu otwierania oczu i dłoni, testu schodów i czasu relaksacji EMG. Niestety, do wyników badania należy podchodzić z ostrożnością z powodu niejasności metodycznych. Badanie Logigian 2010 porównywało skuteczność terapii meksyletyną w dawkach 150 i 200 mg/3 x dziennie u pacjentów z zdiagnozowaną dystrofią miotoniczną typu 1. Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o pomiar czasu relaksacji oraz maksymalnej siły uścisku ręki. W porównaniu do placebo, terapia meksyletyną (w obu dawkach) i.s. zmniejszyła czas relaksacji oraz poprawiła wynik maksymalnej siły uścisku ręki (dawka 150 mg). Do badania Statland 2012 włączono pacjentów, u których zdiagnozowano miotonie niedystroficzne (zarówno kanałopatie sodowe, jak i chlorkowe). Terapia meksyletyną (w dawce 200 mg/3x dobę) okazała się skuteczniejsza w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego (sztywności mięśni), jak również pozostałych analizowanych wyników (jakość życia, czas relaksacji, ilościowy pomiar miotonii). Co ciekawe, w pierwszym okresie badania, terapia meksyletyną okazała się skuteczniejsza u pacjentów z kanałopatiami chlorkowymi.

Systematyczne przeszukanie baz danych pozwoliło odnaleźć tylko 1 publikację odnoszącą się do randomizowanego badania klinicznego, 2 badania niższej jakości (1 jednoramienne i 1 retrospektywne oraz 11 publikacji odnoszących się do badań obserwacyjnych oceniających stosowanie meksyletyny w terapii komorowych zaburzeń rytmu serca. Do raportu włączono badanie RCT, oba badania niższej jakości oraz 6 badań obserwacyjnych, w których terapii meksyletyną poddani byli chorzy z zaburzeniami rytmu serca opornymi na inne leki przeciwarytmiczne. W badaniu Singh 1984 porównywano skuteczność meksyletyny i chinidyny w supresji VPC o co najmniej 70%, redukcji par pobudzeń dodatkowych o co najmniej 50% i supresji częstoskurczu komorowego u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami serca. Wyniki badania ukazują zbliżoną skuteczność meksyletyny i chinidyny we wszystkich analizowanych punktach końcowych.

Przeszukiwanie baz bibliograficznych pod kątem badań oceniających skuteczność meksyletyny w terapii nawracających burz elektrycznych u pacjentów poddanych implantacji ICD nie dało wyników polegających na odnalezieniu badań wysokiej jakości oceniającej stosowanie meksyletyny w tym wskazaniu.

Skuteczność praktyczna

Zespoły miotoniczne

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

Komorowe zaburzenia rytmu serca

Do analizy włączono 2 publikacje raportujące wyniki badania jednoramiennego i retrospektywnego, związanych ze stosowaniem meksyletyny w terapii komorowych zaburzeń rytmu serca, oraz 6 badań obserwacyjnych, w których terapii meksyletyną poddano pacjentów opornych na działanie innych leków przeciwarytmicznych. Okres terapii meksyletyną wyniósł od 2 do 56 miesięcy. Skuteczność terapii wyniosła od 30 do 95 procent, a meksyletyna była dobrze tolerowana. U części pacjentów

po pewnym czasie rozszerzono terapię o dodatkowy lek przeciwarytmiczny, co zwiększyło ogólną skuteczność terapii.

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

Nawracające burze elektryczne – stan po implantacji ICD

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

Bezpieczeństwo stosowania

Wnioski z analizy klinicznej wskazują, że najczęstsze efekty niepożądane ze strony:

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

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

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

Przerwanie terapii z powodu efektów niepożądanych kształtowało się na poziomie od 0 do 50% pacjentów.

Dostępne dowody dotyczące wpływu meksyletyny na próg defibrylacji u osób z implementowanym ICD są niejednoznaczne – część z nich (RCT: Jung 1992; Jung 1993) wskazują na brak takiego wpływu, jednakże istnieją badania (Cristal 2002; Dopp 2008) pokazujące taki wpływ.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia wskazał, że liczba wniosków i zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Plaquenil w roku 2012 wyniosła 108 a w 2013 – 26. Łączny koszt refundacji netto (PLN) szacuje się na poziomie 15 014 - 19 887 w roku 2012 oraz 4 750 - 6 291 zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną (2011) dotyczącą terapii chorych z dystrofią miotoniczną typu 2. Rekomendacja pozytywnie oceniała stosowanie meksyletyny w powyższym wskazaniu. Warsztaty ekspertów European Neuromuscular Centre wskazały, że kliniczne objawy miotonii rzadko są poważne lub wyłączone z funkcjonowania, ale ponieważ sztywność miotoniczna łączy się z bólem mięśni, można rozważyć podanie meksyletyny lub alternatywnie flekainidu (2 x 50 mg – 2 x 300 mg) lub propafenonu (2 x 150 mg – 2 x 300 mg).

Odnaleziono 1 podsumowanie rekomendacji klinicznych dotyczących zaburzeń komorowych rytmu serca. Podsumowanie rekomendacji klinicznych z 2006 roku, towarzystw kardiologicznych: American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA) i European Society of Cardiology (ESC) wydało zalecenia klasy IIb: nasycenie potasem do wartości kaliemii 4,5–5 mmol/l można rozważyć u chorych z torsades de pointes. Dożylnie podanie lidokainy lub doustnie meksyletyny można rozważyć u chorych z rozpoznaniem LQT3 i torsades de pointes.

Na stronach szwedzkiego Krajowego Urzędu ds. Zdrowia i Opieki Społecznej (Socialstyrelsen) znajduje się informacja, że meksyletyna jest najskuteczniejszym lekiem stosowanym w miotoniach

wrodzonych (choroba Beckera i Thomsena) przeciw objawom sztywnienia mięśni. Użycie leku w terapii wymaga autoryzacji Szwedzkiej Agencji Produktów Medycznych. W chorobie Eulenburga, stosowanie meksyletyny wg Socialstyrelsen jest wskazane w sytuacji wystąpienia poważnych objawów sztywnienia mięśni.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych wydała w 2011 Haute Autorité de Santé (HAS): Meksyletyna jest finansowana we wskazaniu objawowa terapia zespołów miotonicznych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.03.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18217-1/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ritalmex (Mexiletinum) kapsułki a 200 mg, 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, na podstawie art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 58/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ritalmex (mexiletinum) kapsułki 200 mg we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu 1 i 2, miotonia typu Thomsena, dystrofia miotoniczna Beckera, pierwotne zaburzenia mięśniowe – choroba Eulenburga, komorowe zaburzenia rytmu serca, nawracające burze elektryczne – stan po implantacji ICD.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ritalmex (mexiletinum) kapsułki 200 mg we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu 1 i 2, miotonia typu Thomsena, dystrofia miotoniczna Beckera, pierwotne zaburzenia mięśniowe – choroba Eulenburga, komorowe zaburzenia rytmu serca, nawracające burze elektryczne – stan po implantacji ICD.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nr: AOTM-RK-0431-3/2013. Ritalmex (mexiletinum) kapsułki 200 mg, we wskazaniach: dystrofia miotoniczna typu 1 i 2, miotonia typu Thomsena, dystrofia miotoniczna Beckera, pierwotne zaburzenia mięśniowe – choroba Eulenburga, komorowe zaburzenia rytmu serca, nawracające burze elektryczne – stan po implantacji ICD.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.