

A) Vaše odpovede budú použité na vypracovanie farmakoekonomických dokumentov, ktoré budú slúžiť na získanie úhrady z verejného zdravotného poistenia pre liek NaMuscla.

1. Indikácie na základe SPC a kritérií zaradenia/vylúčenia (pozri koniec tohto dokumentu) z klinického skúšania MYOMEX.

1a. V súčasnosti nie je liek NaMuscla na Slovensku uhrádzaný. Prosím, vyjadrite sa k nižšie uvedenému zneniu návrhu indikačného obmedzenia, ktoré bolo prevzaté z SPC lieku. Ak so znením nesúhlasíte, navrhnite jeho prípadné úpravy. Zvážte, prosím, aj nižšie uvedené kritériá pre zaradenie lieku do klinického skúšania MYOMEX.

"Namuscla je indikovaná na symptomatickú liečbu myotónie u dospelých pacientov s nedystrofickými myotonickými poruchami." (SPC)

Návrh obmedzenia indikácie:

"MEXILETIN je hradený na symptomatickú liečbu myotónie u dospelých pacientov s nedystrofickými myotonickými poruchami."

Súhlasíte s týmto údajom? ÁNO x NIE: Uveďte vlastný návrh na obmedzenie indikácie (napr. geneticky definované MC a PC, definícia závažnosti príznakov (klinické kritériá, kritériá invalidizácie).

[Áno, súhlasíme s návrhom obmedzenia indikácie podľa SPC.](#)

1b. Mala by byť indikácia LP NaMuscla obmedzená "indikačným obmedzením", t. j. možnosťou predpisovať NaMuscla len špecializovaným centrom, alebo by malo ísť o štandardný ambulantný liek?

ÁNO x NIE: Ak NIE, uveďte, ktoré špecializácie lekárov by mali mať možnosť predpisovať liek NaMuscla v tradičnom ambulantnom prostredí?

[Nie, pacienti sa liečia ambulantne, liečba by sa mala začať v špecializovaných centrách.](#)

2. Usmernenia a odporúčania pre liečbu NDM

2a. Uvedte, ktoré miestne a medzinárodné odporúčané postupy liečby NDM sú relevantné v slovenskej klinickej praxi.

Usmernenia pre klinickú prezentáciu a liečbu nedystrofických myotónií Bas C. Stunnenberg MD1, *Muscle Nerve*. 2020; 62:430-444.

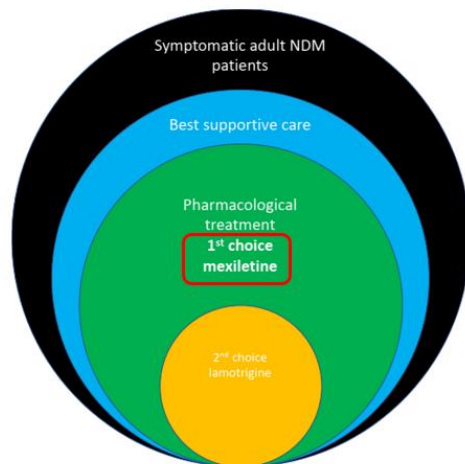
2b. Prediskutujte predpokladané postavenie NaMuscla v terapeutickom režime daného ochorenia. Ako prebieha liečba pacientov s týmto ochorením v reálnej praxi? Prediskutujte aj možné spôsoby liečby 2. línie.

Pre lepšiu predstavu môžete použiť schému na obrázku nižšie, ktorá je prevzatá zo Spojeného kráľovstva. BSC je najlepšia podporná liečba bez farmakologickej liečby.

Mexiletín je liekom prvej voľby, žiadna iná liečba - okrem podpornej liečby bez farmakoterapie - sa v praxi bežne nepoužíva.

Niektorí pacienti dostávajú antiepileptiká, acetazolamid alebo betablokátory, ale ide o veľmi individuálne prípady a nemožno hovoriť o terapeutickom účinku.

Obrázok 1. Schéma liečebnej cesty



3. Komparátor

Na určenie úhrady lieku NaMuscla je potrebné definovať porovnávaciu liečbu (komparátor). Komparátor je liečba, ktorá a) sa bežne používa v klinickej praxi na liečbu daného ochorenia a b) je bežne hrazená z rozpočtu verejného zdravotníctva.

Je na Slovensku na liečbu príznakov myotónie u pacienta s NDM predpísaný a hrazený niektorý z nasledujúcich prípravkov?

Terapia	Bežne sa používa: ÁNO x NIE	Obvykle sa vzťahuje na: 1) Štandardná platba 2) Odsek 88 3) Nemocničný paušál 4) Iné	Dávkovanie (podľa SPC alebo iné?), uveďte dávkovanie:
BSC	Áno		
karbamazepín	Nie		
lamotrigín	Nie		
flekainid	Nie		
fenytoín	Nie		
Ďalšie:	Nie		

Jediným relevantným komparátorom je BSC, t. j. podporná liečba bez farmaceutickej liečby.

4. Počet liečených pacientov a očakávané podiely na trhu

4a. Podľa dostupnej literatúry sa celková prevalencia nedystrofických myotonických porúch v Európskej únii odhaduje na **1:100 000** (1). Prevalencia sa výrazne líši podľa jednotlivých krajín, pričom odhady pre myotonii congenita sa pohybujú od 0,52:100 000 v Anglii po 9,0:100 000 v Nórsku (2,3). Ako je váš názor na prevalenciu NDM na Slovensku? Máte k dispozícii miestne údaje, ktoré by mohli podporiť váš odhad?

Súhlasíte s odhadom **1:100 000**? ANO x NE: Ak nie, uveďte svoj odhad a zdroj, z ktorého vychádzate.

Vlastný odhad prevahy NDM na Slovensku: [Bude mierne vyšší výskyt \(pozri nižšie\).](#)

4b. Podľa vyššie uvedených otázok by dospelá populácia (≥18 rokov) pacientov s NDM na Slovensku zodpovedala až **50 pacientom celkom**.

Súhlasíte? ANO x NE: Uveďte svoj odhad. [Nie. Teraz máme okolo 70 týchto pacientov.](#)

4c. Podľa registrované indikácie prípravku NaMuscla uveďte prosím svoj odhad počtu symptomatických dospelých pacientov s NDM na Slovensku. **Celosvetový odhad je 50 %**.

Vlastný odhad. [Áno, cca 50 %, zostávajúce 50 % má minimálne alebo žiadne príznaky.](#)

4d. Koľko novodiagnostikovaných dospelých pacientov s NDM má dostatočne závažné príznaky myotónie, aby ste odporučili liečbu liekom Namuscla v súlade so súčasným Súhrnom charakteristických vlastností lieku a navrhovanými indikačnými kritériami (otázka 1)?

Vlastný odhad. [Možno očakávať, že vhodných na liečbu bude okolo 30 pacientov.](#)

4e. Aký počet týchto pacientov (pozri bod 4d.) bude podľa vás každoročne novo diagnostikované (roční výskyt)?

Vlastný odhad roční incidencie. [Možno očakávať 5-7 nových pacientov ročne nad rámec 30 existujúcich pacientov, ktorí majú nárok na liečbu, keďže ide o celoživotnú liečbu s malou zmenou klinického priebehu.](#)

4f. V prípade, že prípravok NaMuscla vstúpil na trh a bude hrazený z verejného zdravotného poistenia, popíšte prosím predpokladaný vývoj trhového podielu (tj. penetrácia) prípravku NaMuscla a ostatných porovnávacích terapií (pozri Otázka 3 Komparátor) v čase po uvedení prípravku NaMuscla do systému úhrad na Slovensku. To znamená (z elkového počtu pacientov spôsobilých na liečbu), koľko pacientov bude vo skutočnosti liečených (z rôznych dôvodov: rozpočtových, delegácie pacientov, obmedzenie diagnostiky, nevhodnosti pre liečbu atď.)

Prevalencia - stabilní populácia 30 pacientov, ktorí sú liečení každý rok (noví pacienti nepribývajú, súčasní pacienti zostávajú ďalej v liečbe)

Terapia	rok 1	rok 2	rok 3	rok 4	rok 5
Pacienti (prevalencia)	30	30	30	30	30
<i>Súčasná situácia: Bez NaMuscla</i>					
Mexiletin (NaMuscla)	0%	0%	0%	0%	0%
BSC	100%	100%	100%	100%	100%
<i>Potenciálna situácia: S NaMuscla</i>					
Mexiletin (NaMuscla)	80%	80%	90%	90%	90%
BSC	20%	20%	10%	10%	10%
<i>Pacienti (prevalencia)</i>					
Mexiletin (NaMuscla)	24	24	27	27	27
BSC	6	6	3	3	3

Incidencia - ročne pribýva celkom nových 5-7 pacientov, z toho 50% vhodných na liečbu, tj. 3 noví vhodní pacienti (súčasní pacienti zostávajú ďalej v liečbe)

Terapia	rok 1	rok 2	rok 3	rok 4	rok 5
Pacienti (výskyt)	3	3	3	3	3
<i>Súčasná situácia: Bez NaMuscla</i>					
Mexiletin (NaMuscla)	0%	0%	0%	0%	0%
BSC	100%	100%	100%	100%	100%
<i>Potenciálna situácia: S NaMuscla</i>					
Mexiletin (NaMuscla)	80%	80%	90%	90%	90%
BSC	20%	20%	10%	10%	10%
<i>Pacienti (výskyt)</i>					
Mexiletin (NaMuscla)	2	2	3	3	3
BSC	1	1	0	0	0

5. Monitorovanie srdca

5a. Pred začatím liečby liekom NaMuscla sa všetci pacienti podrobia podrobnému a starostlivému kardiologickému vyšetreniu (definovanému ako EKG, 24-48-hodinové Holterovo monitorovanie a echokardiografia), aby sa určila kardiálna tolerancia účinnej látky mexiletínu. Kardiologické hodnotenie sa odporúča vykonať krátko po začatí liečby (napr. do 48 hodín). Tieto informácie sú k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku NaMuscla.

Súhlasíte s touto starostlivosťou, keďže je založená na SPC v tabuľke nižšie?

Vyšetrenie	Frekvencia na pacienta / obdobie			Kód - výkonnostný kód
	Pred začatím liečby	Na začiatku liečby (do 48 hodín)	Ďalšia liečba	
EKG	1	1	0.5 (každý druhý rok) 0	09127 EKG VYŠETRENIE
Holterovo EKG 24-48 hodín	1	0	1	17240 HOLTEROVSKÉ VYŠETRENIE (24 HODÍN)
Echokardiografia	1	0	0	17260 ZÁKLADNÉ ECHOKARDIOGRAFICKÉ VYŠETRENIE
	súhlasí	súhlasí		
Ďalšie:				

5b. Mala by udržiavacia liečba LP NaMuscla podliehať sledovaniu lekárom nad rámec bežného sledovania v porovnaní s inými terapiami (napr. návšteva špecialistu raz ročne, kontrola účinnosti liečby atď.)? Uvedte, či a ako by boli pacienti počas udržiavacej liečby sledovaní.

Navrhované podmienky monitorovania liečby NaMuscla. V [prípade trvalej úhrady by sa monitorovanie udržiavacej liečby nelíšilo.](#)

5c. Máte skúsenosti s liečbou LP NaMuscla vo vašej klinickej praxi? Napr. v rámci SLP, účasťou na klinickej štúdii: ÁNO X NIE (uvedte bližšie): [Nie](#)

6. Genetické testovanie (relevantné len v prípade, že existuje rozdiel v testovaní pre indikáciu NaMuscla a ostatných pacientov)

V zahraničí si potvrdzujúce genetické testovanie nedystrofickej myotónie vyžaduje vysoko špecializované služby na jej diagnostiku a liečbu (napr. vo Veľkej Británii je to - Muscle Channelopathy Disorders 4 Gene Panel). Musí každý pacient na Slovensku absolvovať predchádzajúce genetické vyšetrenie na diagnostiku a potvrdenie NDM? Alebo absolvujú genetické vyšetrenie **všetci pacienti bez ohľadu na terapiu** NaMuscla a nevznikajú naň žiadne dodatočné náklady z verejného zdravotného poistenia? Prosím, uveďte požadované vyšetrenie a ideálne aj príslušný kód zdravotného výkonu:

Všetci pacienti s potvrdenou nedystrofickou myotóniou sú geneticky testovaní na potvrdenie diagnózy. To znamená, že testovanie je rovnaké pre všetkých týchto pacientov bez ohľadu na to, či sú po liečbe alebo nie.

Genetický test: Kód (náklady): [ukazujú klinickí genetici](#)

7. Pravdepodobnosť zlomeniny pri páde

Pacienti s NDM čelia riziku zlomenín po páde, ktoré možno zaradiť medzi nežiaduce udalosti. Britský panel expertov (4) odhadla pravdepodobnosť takejto zlomeniny na 10 % u pacientov liečených mexiletínom a 20 % u pacientov liečených placebom. Súhlasili by ste s týmito odhadmi?

Terapia	Odborný odhad Spojeného kráľovstva	Odborný odhad SK
Mexiletine	10 %	Riziko je rovnaké ako u bežnej populácie, otázka je irelevantná
Placebo	20 %	Riziko je rovnaké ako u bežnej populácie, otázka je irelevantná

8. Škála zdravotného postihnutia CMS

Prosím, vyberte hodnotu na stupnici postihnutia CMS, ktorá označuje stupeň postihnutia pacienta (od 0 do 4?) Súhlasíte s nižšie uvedenými odhadmi? Ak nie, uveďte svoje vlastné.

Legenda: [Áno, súhlasíme](#). 0 - vôbec nie je ovplyvnený, 1 - mierne ovplyvnený, 2 - stredne ovplyvnený, 3 - silne ovplyvnený, 4 - silne ovplyvnený.

	Reč	Písanie	Stravovanie	Hygiena	Obliekanie	Prechádzka	Pohyb po schodoch
Maximálna hodnota postihnutia CMS pre pacientov s <i>ľahkým</i> postihnutím	1	1	1	1	1	1	1
Maximálna hodnota postihnutia CMS pre pacientov s <i>vážnym</i> postihnutím	3	3	3	3	3	3	3

9. Ročný rozsah rutinej starostlivosti poskytovanej pacientom s NDM

9a. Odhadnite ročnú potrebu zdravotnej starostlivosti a počet jednotiek podľa náhradnej závažnosti ochorenia (0-100 % a jednotky) pre pacientov liečených mexiletínom. Pre vašu informáciu uvádzame odhady 1) poradného zboru organizovaného spoločnosťou Lupine (2018) a 2) Delphi panelu (2020). Prosím, zvážte tieto odhady alebo uveďte svoj vlastný odhad. **Prvá hodnota v danej bunke je odhad podľa 1), druhá hodnota je odhad podľa 2) alebo uveďte svoj vlastný odhad.**

Stav ochorenia (podľa stupnice postihnutia CMS)	Percento pacientov využívajúcich nižšie uvedenú zdravotnú starostlivosť podľa závažnosti ochorenia, na Slovensku je relevantná len fyzioterapia a návšteva lekára - ostatní 0%							
	Fyzioterapia (za rok)	Pracovná terapia (ročne)	Logopedická terapia (ročne)	Návšteva lekára	Invalidný vozík	Zdravotná tyčinka	Walker	Bez pomoci (spolu)
Easy	10% 23% 50%	10% 6%	10% 1%	100% 60% 100%	0% 4%	0% 2%	0% 0%	100% 94%
Stredné	60% 23% 50%	60% 6%	60% 1%	100% 60% 100%	0% 4%	20% 2%	10% 0%	70% 94%
Vážne	80% 23% 50%	80% 6%	80% 1%	100% 60% 100%	5% 4%	30% 2%	40% 0%	25% 94%
Stav ochorenia (podľa stupnice postihnutia CMS)	Počet jednotiek použitia týchto zdrojov za rok podľa závažnosti ochorenia (pozri tabuľku nižšie)							
	Fyzioterapia	Pracovná terapia	Logopéd	Návšteva lekára	Invalidný vozík	Zdravotná tyčinka	Walker	
Easy	6 4	6 1.2	6 0.4	1 0.8	1 1	1 1	1 1	
Stredné	6 4	6 1.2	6 0.4	1 0.8	1 1	1 1	1 1	
Vážne	6 4	6 1.2	6 0.4	2 0.8	1 1	1 1	1 1	

Aké konkrétne zdravotné vyšetrenia/služby/zdroje sú zahrnuté v jednotlivých kategóriách, t. j. ktoré zdravotné služby sa poisťovní vykazujú štandardne?

	Popis
Fyzioterapia	Fyzioterapia v zmysle kúpeľnej starostlivosti, balneoterapie, vodoliečby, masáže; 50 % pacientov; raz ročne
Pracovná terapia	Nie je relevantné.
Logopéd	Nie je relevantné.
Návšteva lekára	Výšetrenie neurológom raz ročne.
Invalidný vozík	Nie je relevantné.
Zdravotná tyčinka	Nie je relevantné.

Walker	Nie je relevantné.
--------	--------------------

9b. Očakávate nejaké rozdiely vo využívaní zdrojov medzi pacientmi s liečbou a bez liečby? V globálnom modeli sa predpokladá 1,8-násobok pre neliečených pacientov, čo znamená **1,8-násobok nákladov**. Súhlasíte s týmto odhadom?

ÁNO x NIE: Ak nie, uveďte svoj odhad. Multiplikátor pre využitie zdrojov zdravotnej starostlivosti bez liečby.

Pacienti bez liečby sú rovnako nákladní. Choroba ovplyvňuje kvalitu života, nie prístup k starostlivosti. Pacienti majú zvyčajne stabilné ochorenie v priebehu času.

10. Opatrovateľ

Odhadnite, prosím, podiel pacientov s NDM (pacienti liečení mexiletínom mimo liečby), ktorých ochorenie je natoľko závažné, že si vyžaduje pomoc opatrovateľa. Súhlasíte napríklad s odhadom 20 %, t. j. že **20 % pacientov v** predmetnej indikácii pre LP NaMuscla má opatrovateľa?

ÁNO x NIE: Ak nie, uveďte svoj odhad. Vlastný odhad podielu pacientov s NDM na Slovensku, ktorí potrebujú opatrovateľov.

Podľa informácií zúčastnených odborníkov nemá na Slovensku žiadny pacient opatrovníka. Je ťažké odhadnúť podiel pacientov s invalidným dôchodkom, pravdepodobne veľmi malá časť pacientov bude mať invalidný dôchodok. Je zrejme, že ochorenie NDM bude mať veľký vplyv na pracovnú schopnosť pacientov, keďže výrazne obmedzuje ich každodenné aktivity. Podľa lekárov ochorenie NDM predovšetkým a významne ovplyvňuje kvalitu života pacientov.

Hlavným klinickým prejavom nedystrofických myotonických porúch je svalová stuhnutosť, tzv. myotónia. Pacienti môžu pociťovať pridružené bolesti, slabosť, únavu, poruchy pohyblivosti a stability, poruchy reči a videnia a poruchy žuvania a prehĺtania. Príznaky sa zvyčajne objavujú v detstve a pretrvávajú počas celého života, pričom pacienti často uvádzajú, že príznaky myotónie pociťujú denne, pričom závažnosť niektorých sa časom zvyšuje. Záťaž tohto ochorenia je značná, a to tak emocionálna, ako aj fyzická, pacienti môžu okrem fyzických problémov spojených so svalovou stuhnutosťou, slabosťou, bolesťou a únavou uvádzať aj sociálnu úzkosť, negatívne emócie a stratu nezávislosti. Tieto príznaky ovplyvňujú kvalitu života, duševné zdravie a schopnosti človeka vráťane problémov v práci, štúdiu, starostlivosti o deti a spoločenskom živote.

11. Závažnosť NDM

Zvyšuje sa závažnosť príznakov NDM v priebehu času? Aké je percento ročnej progresie ochorenia u neliečených pacientov? V skupine Delphi sa miera progresie odhadovala na 3,7 %. Súhlasili by ste s týmto odhadom, t. j. pacienti s placebom progredovali **o 3,7 % rýchlejšie ako pacienti s mexiletínom?**

ÁNO x NIE: Ak nie, uveďte svoj odhad. Vlastný odhad ročnej progresie ochorenia u neliečených pacientov.

[Áno, súhlasíme, je možné predpokladať, že ochorenie postupuje veľmi málo a pri liečbe NaMuscla bude postupovať pomalšie.](#)

Kritériá na zaradenie do štúdie MYOMEX (5):

- Geneticky definované MC a PC.
- Ženy a muži vo veku 18 až 65 rokov, ktorí sú schopní dodržiavať podmienky štúdie.
- Účastníci, u ktorých sa vyskytli myotonické príznaky dostatočne závažné na to, aby si vyžadovali liečbu.

Závažnosť sa bude posudzovať na základe:

Klinické kritériá: myotónia sa považuje za závažnú, ak zahŕňa aspoň dva segmenty (hornú končatinu, dolnú končatinu alebo tvár).

Kritériá postihnutia: myotónia sa považuje za závažnú, ak pacienti pociťujú vplyv na najmenej 3 zo 7 každodenných činností uvedených v časti o postihnutí na klinickej stupnici myotónie.

- Pacienti s myotonickými príznakmi dostatočne závažnými na to, aby si vyžadovali liečbu, sú teda pacienti s myotóniou, ktorá zahŕňa aspoň dva segmenty a ktorá ovplyvňuje aspoň 3 každodenné činnosti.
- Účastníci, ktorí sú naivní na liek, alebo tí, ktorí dostávajú mexiletín v účinnej dávke a súhlasia s ukončením liečby najmenej štyri dni pred zaradením do štúdie.
- Tehotenstvo: Ženy: bezdetné (t. j. po menopauze alebo chirurgicky sterilné) alebo musia používať lekárske akceptovanú antikoncepciu; tehotenský test zabezpečí, že nie sú tehotné.
- Normálne vyšetrenie srdca vykonané kardiológom vrátane EKG a ultrazvuku srdca (ak nebolo vykonané v priebehu 3 mesiacov pred vstupom do štúdie).

LITERATÚRA

1. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. 2018. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/namuscla-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf. Accessed: February 2020.
2. Sun C, Tranebjaerg L, Torbergesen T, et al. Spectrum of CLCN1 mutations in patients with myotonia congenita in Northern Scandinavia. *Eur J Hum Genet.* 2001; 9(12):903-9.
3. Horga A, Raja Rayan DL, Matthews E, et al. Prevalence study of genetically defined skeletal muscle channelopathies in England. *Neurology.* 2013; 80(16):1472-5.
4. Lupin. Lupin advisory board - UK. 21 November 2018. 2018. Data on file.
5. Vicart S, Franques J, Bouhour F, Magot A, Péréon Y, Sacconi S, et al. Efficacy and safety of mexiletine in non-dystrophic myotonias: A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuromuscul Disord NMD [Internet].* 2021 Nov [cited 2023 Feb 20];31(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34702654/>