

# Liečivo mexiletín (Namuscla) na symptomatickú liečbu myotónie u dospelých pacientov s nedystrofickou myotonickou poruchou

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

### Zrýchlené hodnotenie lieku

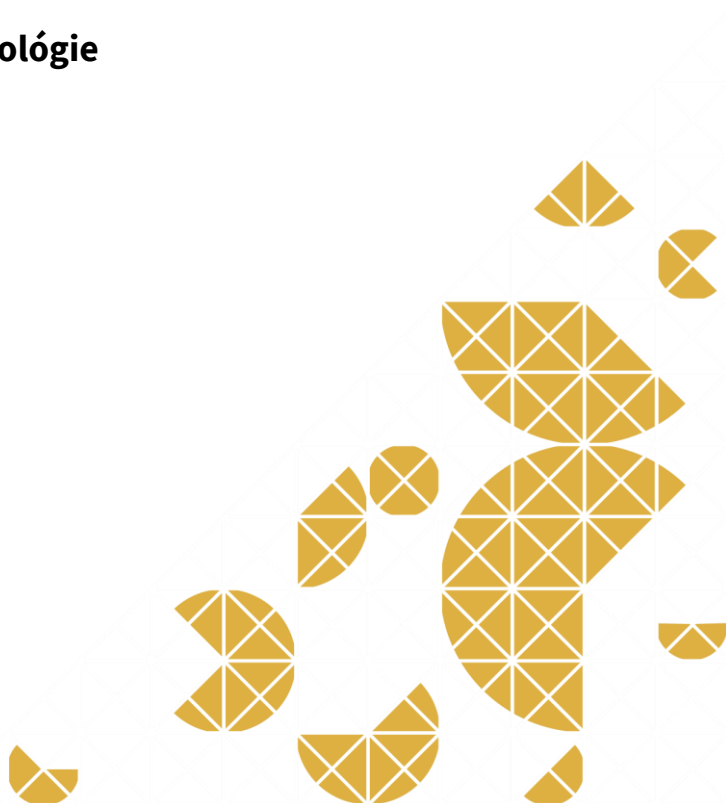
**Číslo žiadosti:**  
34355

**ATC skupina:**  
C10BB02

**ŠÚKL kód:**  
0505D

**Publikované dňa:**  
30.04.2025

**Link:**  
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



## **INFORMÁCIE O OBSAHU**

### **Vydavateľ:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

### **Zodpovedný za obsah:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: ZHL119

## Obsah

Obsah .....	3
Záver odborného hodnotenia .....	5
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	8
1. Predmet hodnotenia .....	9
1.1. Výskumné otázky .....	9
1.2. Inklúzne kritériá .....	9
2. Metóda .....	11
2.1. Výskumné podotázky .....	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	11
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....	14
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	14
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) .....	15
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....	16
3.4. Opis intervencie (B0001) .....	17
3.5. Registrácia technológie (A0020) .....	17
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	17
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....	17
3.8. Relevantné komparátory (B0001) .....	18
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	19
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	20
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti .....	20
4.2. Výsledky účinnosti .....	22
4.3. Kvalita života (D0012, D0013) .....	23
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti .....	25
4.5. Výsledky bezpečnosti .....	25
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....	27
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	29
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	30
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR .....	30
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	31
7.1. Etická analýza .....	31
7.2. Organizačné aspekty .....	32
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	32
7.4. Právne aspekty .....	32
8. Zdroje .....	34
9. Appendix .....	35
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami .....	35
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	35

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	9
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií .....	20
Tabuľka 3: Všetky reportované AE v štúdií Statland et. al. ....	25
Tabuľka 4: Reportované AE u viac ako 5 % pacientov aspoň v jednom z ramien v štúdií MEND .....	26

## Obrázky

Obrázok 1: Klasifikácia nedystrofických myotónií .....	14
Obrázok 2: Diagnostický algoritmus NDMs podľa Stunnenberg et al. z roku 2020 .....	16
Obrázok 3: Farmakologická liečba používaná pri NDMs podľa Stunnenberg et al. z roku 2020 .....	17
Obrázok 4: Dizajn štúdie MYOMEX .....	21
Obrázok 5: Výsledky primárneho cieľového ukazovateľa v štúdií MYOMEX – závažnosť stuhnutosti na škále VAS ..	22

Obrázok 6: Primárny koncový ukazovateľ v štúdiu MEND.....	23
Obrázok 7: Výsledky v dotazníku INQoL v štúdiu MYOMEX .....	23
Obrázok 8: Výsledky v dotazníku INQoL v štúdiu Statland et al.....	24
Obrázok 9: Kvalita života meraná dotazníkom SF36 v štúdiu Statland et al. ....	24
Obrázok 10: Kvalita života meraná dotazníkom SF36 v štúdiu MEND efekt LAM a MEX po 8 týždňoch liečby .....	25

## Použité skratky

AE	Nežiaduce udalosti, z angl. adverse events
BSC	Najlepšia podporná starostlivosť (z angl. Best Supportive Care)
CHMP	Výbor EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use)
CI	Interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval)
CLCN1	Napätovo riadené chloridové kanály
DDD	Denná definovaná dávka
DR	Držiteľ registrácie
EBM	Medicína založená na dôkazoch (z angl. evidence based medicine)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EMG vyšetrenie	Elektromyografické vyšetrenie
EQ-5D	Európsky dotazník kvality života – 5 Dimenzií (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions)
FER	Farmako-ekonomický rozbor
HRQoL	Kvalita života spojená so zdravotným stavom (z angl. health-related quality of life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckej technológie (z angl. Health Technology Assessment)
INQoL	Individualizovaný dotazník kvality života pre neuromuskulárne ochorenia
IO	Indikačné obmedzenie
IVR	Interaktívny hlasový denník (z angl. interactive voice response)
LAM	Lamotrigín
MEX	Mexiletín
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NDMs	Nedystrofická myotónia (z angl. nondystrophic myotonias)
NEU	Neurológ
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
OS	Celkové prežívanie (z angl. overall survival)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, výsledky (z angl. Population Intervention Control Outcomes)
PLA	Placebo
RCTs	Randomizované kontrolované štúdie (z angl. randomized control trials)
SCN4A	Napätovo riadené sodíkové kanály
SF-36	dotazník kvality života (z angl. 36-item short form health survey)
SNEL	z angl. severe neonatal episodic laryngospasm
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ÚZP	Úhrada zdravotnej poisťovne
VAS	Vizuálna analógová škála
VZP	Verejné zdravotné poistenie

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Namuscla v indikácii liečby myotónie u dospelých pacientov s nedystrofickou myotonickou poruchou. **Liek Namuscla nespĺňa podmienky kategorizácie podľa §7, ods. 2 zákona 363/2011 Z. z.**

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Nedystrofické myotónie (z angl. nondystrophic myotonias, NDMs) sú zriedkavé genetické svalové poruchy spôsobené mutáciami v génoch pre sodíkové (SCN4A) alebo chloridové (CLCN1) kanály. Prejavujú sa oneskoreným uvoľnením svalov po kontrakcii – myotóniou. Prevalencia NDMs je 0,75-1,70 na 100 000 obyvateľov.  
Hlavným príznakom je svalová stuhnutosť. Pacienti majú problém s uvoľnením svalov, pociťujú svalovú slabosť, únavu a bolesti. Pri chloridových kanálopatiách je typická stuhnutosť nôh, pri sodíkových stuhnutosť tváre. U detí sa NDMs často prejavujú aj myotóniou očných viečok, poruchami videnia a problémami s chôdzou. Príznaky zhoršuje chlad, tehotenstvo, draslík v potrave a stres. Ochorenie začína v detstve a postihuje len kostrové svalstvo bez progresívnej atrofie. Pacienti majú normálnu dĺžku života.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **MEX** = mexiletín.
- Komparátorom je:
  - **BSC** = najlepšia podporná liečba (z angl. best supportive care). V slovenskej klinickej praxi bez aktívnej farmakologickej liečby, v klinických štúdiách reprezentovaná placebom (PLA).
  - **LAM** = lamotrigín.

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Prínos MEX nepovažujeme za preukázaný voči BSC ani voči LAM z dôvodu nízkej validity predložených klinických dôkazov.**
- Prínos MEX voči BSC bol hodnotený na základe výsledkov randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie fázy III MYOMEX a štúdie fázy II Statland et al. Obe štúdie mali cross-over dizajn, pacienti počas dvoch období dostali MEX aj PLA. Do štúdie MYOMEX bolo zaradených 25 pacientov a liečba v každom období trvala 18 – 22 dní; do štúdie Statland bolo zaradených 60 pacientov a liečba v každom období trvala 4 týždne.  
Prínos MEX voči LAM bol hodnotený na základe výsledkov štúdie MEND. MEND je randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III s cross-over dizajnom, ktorá porovnávala účinnosť MEX a LAM u pacientov s NDMs. Cieľom štúdie MEND bolo preukázať non-inferioritu LAM oproti MEX. Do štúdie bolo zaradených 60 pacientov a liečba v každom období trvala 8 týždňov.
- Prínos MEX bol hodnotený prostredníctvom **pacientmi reportovaného ukazovateľa – závažnosť stuhnutosti**. Závažnosť stuhnutosti pacienti hodnotili buď prostredníctvom vizuálnej analógovej škály (z angl. visual analogue scale, VAS) alebo telefonicky prostredníctvom interaktívneho hlasového denníka (z angl. interactive voice response, IVR).
- Výsledky z dôvodu nízkej kvality predložených štúdií na tomto mieste neuvádzame – sú reportované v kapitole 4.

- **Štúdia MYOMEX má niekoľko významných limitácií:**
  - **Krátke trvanie liečby** – Liečba v štúdii trvala iba 18 – 22 dní, čo považujeme za výrazne nedostatočné časové obdobie pre chronické ochorenie ako je NDMs. Štúdia MYOMEX nemala zaslepené ani nezaslepené predĺžené sledovanie.
  - **Nízky počet pacientov** – Štúdia zahŕňala malú vzorku len 25 pacientov, čo limituje štatistickú silu štúdie. Vzhľadom na charakter ochorenia, jeho prevalenciu a incidenciu je tento počet pacientov neprimerane nízky. Pre porovnanie, na Slovensku sa odhaduje približne 30 pacientov vhodných na liečbu MEX.
  - **Predchádzajúca skúsenosť s MEX** – Viac ako polovica pacientov (n = 14) už predtým užívala MEX, čo mohlo skresliť výsledky štúdie. Navyše „wash-out“ perióda (= obdobie bez liečby) pred zaradením do štúdie trvala len 4 až 8 dní, čo považujeme za nedostatočné na elimináciu účinkov predchádzajúcej liečby.
  - **Riziko odhalenia zaslepenia** – MEX má charakteristické nežiaduce účinky (gastrointestinálne poruchy), ktoré mohli prezradiť pridelenie liečby pacientom. Predpokladáme, že toto riziko mohlo byť ešte výraznejšie u pacientov s predchádzajúcou skúsenosťou s MEX, ktorí mohli na základe známych účinkov ľahko identifikovať, v ktorom ramene sa nachádzajú.
  - **Subjektívny primárny ukazovateľ** – Ukazovateľ VAS je subjektívny a vzhľadom na vyššie popísané neistoty týkajúce sa zaslepenia a predchádzajúcej skúsenosti pacientov s liekom predpokladáme, že mohlo dôjsť k nadhodnoteniu účinku MEX.
  - **Cross-over dizajn** – Krátka wash-out perióda trvajúca len 4–8 dní predstavuje riziko možného prenosového efektu medzi liečebnými fázami.
  - **Titračia dávky** – Rýchla titračia dávky použitá v štúdii MYOMEX nezodpovedá bežnej klinickej praxi a odporúčaniam v SPC. Zatiaľ čo podľa SPC sa má dávka MEX navyšovať postupne s rozstupom minimálne 1 týždeň až do maximálnej dávky 500 mg denne (3 kapsuly), pričom udržiavacia liečba predstavuje 1 – 3 kapsuly denne, v štúdii MYOMEX bola úvodná dávka 167 mg/deň zvyšovaná o 167 mg každé 3 dni až do maximálnej dávky 500 mg/deň podávanej už v šiesty deň.
  
- **Podobné limitácie sa vyskytli aj v štúdii Statland et al.,** kde bola navyše potvrdená štatisticky významná interakcia medzi liečbou a liečebným obdobím naznačujúca možné odslepenie, keďže výsledky za obdobie 1 nie sú konzistentné s výsledkami za obdobie 2. Autori sami označili výsledky z tejto štúdie za predbežné.
  
- V predloženom hodnotení považujeme za komparátor okrem BSC aj LAM. Pre porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti MEX voči LAM bola nájdená klinická štúdia MEND, bližšie popísaná v kapitole 4.1. DR sme nevyzvali doplniť porovnanie MEX s LAM vzhľadom na nepreukázanie prínosu MEX voči BSC a tým nemožné splnenie podmienky nákladovej efektívnosti. Závety o nepreukázaní prínosu voči LAM sú preto spojené s neistotou, že neboli identifikované všetky klinické dôkazy.
  
- **Hlavné limitácie štúdie MEND** zahŕňajú krátke trvanie štúdie (8 týždňov), cross-over dizajn, subjektívny primárny cieľový ukazovateľ a vysoké percento pacientov (50 %), ktorí mali predchádzajúcu skúsenosť s MEX. V štúdii MEND sa nepodarilo preukázať non-inferioritu LAM oproti MEX, nakoľko neboli splnené všetky definované podmienky (95% CI prekročil vopred stanovenú hranicu non-inferiority).
  
- Český státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) v hodnotení predmetného lieku v rovnakej indikácii taktiež navrhol Namuscle úhradu nepriznať. Podľa vyjadrenia SÚKL nie je možné vzhľadom na limitácie štúdie MYOMEX validne posúdiť (kvantifikovať) komparatívny prínos MEX oproti BSC.

#### **Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie**

- **Odporúčame nevyhovieť žiadosti pretože kritéria kategorizácie nie sú splnené.**
- Prínos MEX voči BSC považujeme za nepreukázaný. Zároveň výsledky klinických štúdií považujeme za dostatočné na použitie predpokladu, že liečba MEX nie je horšia ako liečba BSC. Z hľadiska kritérií kategorizácie definovaných v §7, ods. 2 zákona 363/2011 Z. z., za relevantné v tomto prípade považujeme aplikovanie písmena c), a teda analýzy minimalizácie nákladov.
- Relevantným komparátorom v slovenskej praxi je LAM a BSC bez aktívnej farmakologickej liečby. Aby bolo možné posúdiť nákladovú efektívnosť musí byť hodnotený režim nákladovo efektívny voči všetkým komparátorom. Keďže prínos intervencie voči BSC považujeme za nepreukázaný, pri

porovnaní celkových nákladov je rozdiel medzi intervenciou a komparátorom tvorený práve nákladmi na MEX. Z toho vyplýva, že ani pri nulovej úhrade za MEX by nebola splnená podmienka 7, ods. 2, písm. c), bod 2 zákona.

- Sohľadom na uvedenú úvahu by ďalšie skúmanie DR predložených podkladov k nákladovej efektívnosti nevedlo k efektívnemu využitiu personálnych kapacít NIHO (a teda aj prostriedkov verejného zdravotného poistenia), keďže by záver ostal rovnaký. Preto sa k nim bližšie nevyjadrujeme.

#### **Dopad na rozpočet**

- **Dopad na rozpočet predpokladáme nulový, keďže odporúčame nevyhovieť žiadosti.**

#### **Poznámka**

Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdelovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

### Časový prehľad priebehu hodnotenia

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	31.05.2024
<b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	1.06.2024
<b>Začiatok NIHO hodnotenia</b>	01.08.2024 <sup>1</sup>
<b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>	30.04.2025
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	272 dní
<b>Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	334 dní

<sup>1</sup> Zákonom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.



# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva mexiletín v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov so symptomatickou nedystrofickou myotóniou v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa mexiletín zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva mexiletín?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedystrofická myotonická porucha</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: G71.1</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>3</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti so symptomatickou nedystrofickou myotonickou poruchou.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mexiletín je hrađený na symptomatickú liečbu myotónie u dospelých pacientov s nedystrofickými myotonickými poruchami.</li> </ul>
Intervencia (z angl. Intervention)	<b>Mexiletín (MEX)</b>
Komparátor (z angl. Control)	<b>Najlepšia podporná liečba (BSC) Lamotrigín (LAM)</b>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hodnotenie závažnosti stuhnutosti:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ prostredníctvom vizuálnej analógovej škály (VAS)</li> <li>○ prostredníctvom interaktívneho hlasového denníka (IVR)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> </ul> <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

<sup>3</sup> EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

<sup>4</sup> EQ-5D je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebaistoť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

	<p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich</p> <p>ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.</p>

## 2. Metóda

### Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

### 2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy a odporúčania UpToDate.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>5</sup>, SÚKL<sup>6</sup>).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 10.03.2025 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 24.03.2025. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

### Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

*Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?*

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

*Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?*

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.

<sup>5</sup> NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

<sup>6</sup> SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

*Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?*

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

## **Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO**

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

*Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

*Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?*

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku

vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných verejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

### 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

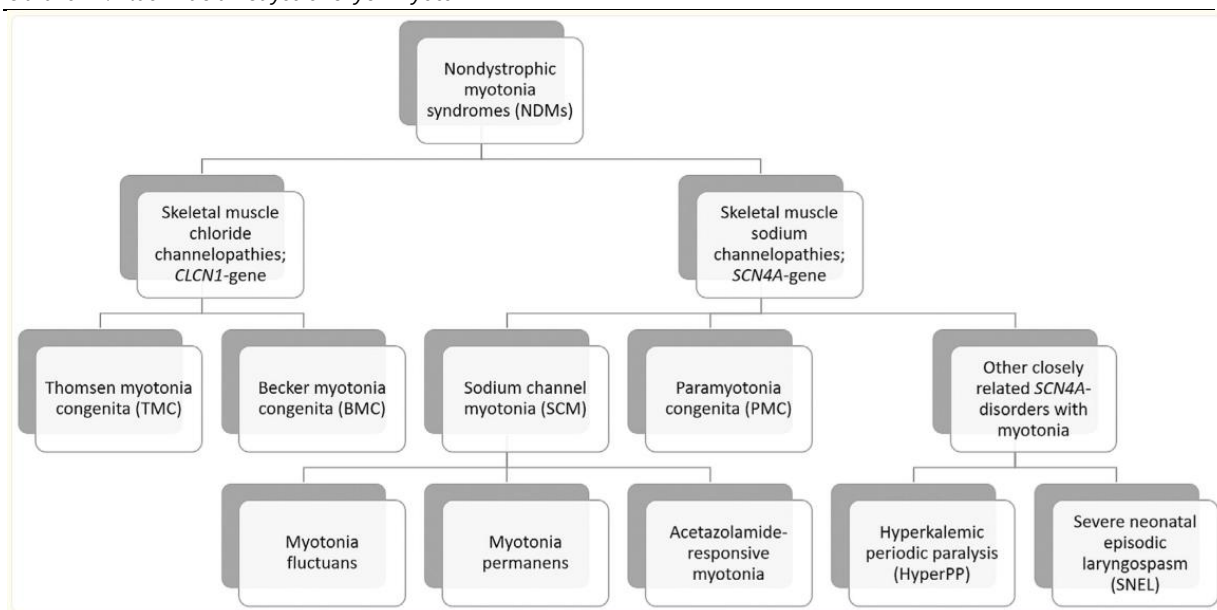
#### 3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

##### Ochorenie [1]

Nedystrofické myotónie (z angl. nondystrophic myotonias, NDMs) sú zriedkavé genetické svalové poruchy spôsobené mutáciami v génoch pre napäťovo riadené sodíkové (SCN4A) alebo chloridové kanály (CLCN1), ktoré spôsobujú hyperexcitabilitu svalov. Prejavujú sa oneskoreným uvoľnením svalov po kontrakcii – myotóniou. Rozlišujeme dve hlavné skupiny NDMs podľa typu mutácie (CLCN1 alebo SCN4A), ktoré sa ďalej rozdeľujú na špecifické podtypy (Obrázok 1). Prevalencia NDMs je približne 0,75-1,70 na 100 000 obyvateľov.

Obrázok 1: Klasifikácia nedystrofických myotónií



Zdroj: [1]

## Závažnosť a symptómy [1,2]

NDMs sa prejavujú predovšetkým svalovou stuhnutosťou, ktorá je prítomná u takmer všetkých pacientov. Pacienti majú problém s oneskoreným uvoľnením svalov po kontrakcii (myotóniou), pociťujú svalovú slabosť (epizodickú alebo prechodnú), únavu a bolestivosť svalov.

Príznaky sa mierne líšia podľa typu NDM. Pri chloridových kanálopatiách je charakteristická stuhnutosť nôh, zatiaľ čo pri sodíkových kanálopatiách prevláda stuhnutosť tváre. Pri myotonia congenita je typické zlepšenie stuhnutosti pri opakovanej aktivite (tzv. warm-up fenomén).

U detí sa NDM môže prejavovať myotóniou očných viečok, dvojitém alebo rozmazaným videním alebo epizódami dusenia. Časté sú aj problémy s chôdzou, pády a ťažkosti s prehĺtaním.

U novorodencov so sodíkovou kanálopatiou sa môže vyskytnúť život ohrozujúci SNEL (z angl. severe neonatal episodic laryngospasm), prejavujúci sa svalovou hypertóniou, laryngospazmom a apnoe.

Príznaky zhoršuje chlad, tehotenstvo alebo menštruácia, príjem draslíka v potrave, hlad a emocionálny stres.

Ochorenie sa zvyčajne začína v prvej dekáde života a môže sa časom mierne zhoršovať. NDM postihuje výlučne kostrové svalstvo bez progresívnej atrofie. Pacienti majú normálnu dĺžku života.

## 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Na Slovensku neexistuje štandardný diagnostický postup pre diagnostiku NDMs schválený Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR).

Podľa prieskumu dodaného DR [3], do ktorého boli zapojení traja slovenskí odborníci, sa v klinickej praxi pri liečbe NDMs riadia usmerneniami pre klinickú prezentáciu a liečbu nedystrofických myotónií Stunnenberg et al. z roku 2020 [1]. Predpokladáme, že tieto usmernenia sa využívajú aj pri diagnostike NDMs. Diagnostický algoritmus na základe týchto usmernení je popísaný nižšie a tiež zobrazený na obrázku (Obrázok 2).

### 1) Klinické vyšetrenie

Zahŕňa podrobnú históriu pacienta vrátane nástupu príznakov a rodinnej anamnézy. Jeho súčasťou je fyzikálne vyšetrenie, ktoré obsahuje špecifické testy na myotóniu.

### 2) Elektromyografické (EMG) vyšetrenie

EMG potvrdzuje prítomnosť myotonických výbojov. Charakteristiky týchto výbojov pomáhajú rozlíšiť typ kanálopatie - sodíkové kanálopatie sa vyznačujú dlhším trvaním (nad 2 sekundy) a vyššou amplitúdou, zatiaľ čo chloridové kanálopatie majú kratšie trvanie (pod 1 sekundu) a nižšiu amplitúdu.

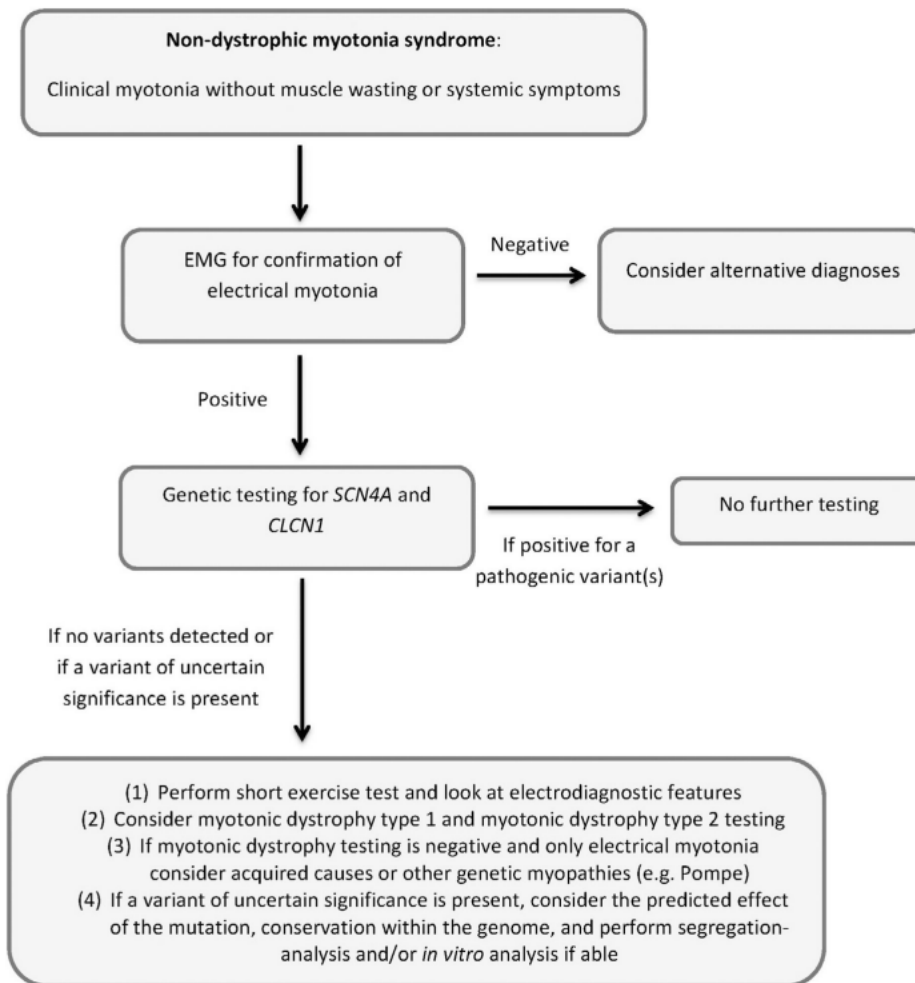
### 3) Genetické testovanie

Zahŕňa analýzu génov SCN4A a CLCN1, identifikáciu patogénnych variantov a pomáha určiť presný typ NDM.

Pre stanovenie definitívnej diagnózy NDM je potrebné splniť všetky tri kritériá: konzistentnú klinickú históriu a nález pri vyšetrení, potvrdenie myotónie na EMG a genetické potvrdenie patogénneho variantu v príslušných génoch.

Pri diagnostike je dôležité vylúčiť iné ochorenia, najmä myotonickú dystrofiu, iné neuromuskulárne ochorenia, hypotyreózu a vedľajšie účinky niektorých liekov.

Obrázok 2: Diagnostický algoritmus NDMs podľa Stunnenberg et al. z roku 2020



Zdroj: [1]

### 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Na Slovensku neexistuje štandardný postup pre manažment a liečbu pacienta s NDM schválený Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR).

Podľa slovenských odborníkov [3] sa v klinickej praxi pri liečbe NDMs riadia usmerneniami pre klinickú prezentáciu a liečbu nedystrofických myotónií od Stunnenberg et al., 2020 [1].

#### Farmakologické možnosti liečby NDMs podľa usmernenia Stunnenberg et al., 2020 [1]

- **Blokátory sodíkových kanálov**
  - **Mexiletín** – jediný liek registrovaný EMA na liečbu NDMs, ktorého účinnosť naznačujú randomizované kontrolované štúdie.
  - **Lamotrigín** – nie je registrovaný na NDMs, no jeho účinnosť naznačujú randomizované kontrolované štúdie.
  - **Ranolazín a ďalšie** – alternatívne možnosti liečby s nedostatočne preukázanou účinnosťou.
- **Iná farmakologická liečba**
  - **Inhibítory karboanhydrázy (acetazolamid), antidepresíva a blokátory vápnikových kanálov** – alternatívne možnosti liečby s nedostatočnými dôkazmi o účinnosti.



Obrázok 3: Farmakologická liečba používaná pri NDMs podľa Stunnenberg et al. z roku 2020

Drug	Level of evidence	Regulatory Approval	Dosage	Side-effects	Monitoring	Other considerations
Mexiletine	Double-blind, placebo-controlled, randomized trials <sup>115,116</sup>	EMA approval as orphan drug designation for NDMs	Start 150 mg BID with titration to 200 mg TID or occasionally 300 mg TID	GI discomfort, dizziness, tremor, ataxia	ECG, LFTs, consider CBC	If ECG abnormal or history of arrhythmia, consult with cardiology prior to use
Lamotrigine	Double-blind, placebo-controlled randomized trial <sup>117</sup>	None	Start 25 mg daily with slow titration to 300 mg daily	Skin rash, headache, fatigue, nausea	LFTs, BUN/Cr	
Acetazolamide	Non-randomized, open-label trial <sup>98,124</sup>	None	125 mg BID with titration to 250 mg TID	Nephrolithiasis, paresthesias, rash, agranulocytosis, electrolyte abnormalities, GI discomfort	Basic metabolic panel (Na, K, CO <sub>2</sub> ), LFTs, CBC	Do not use if sulfa allergy. Consider renal ultrasound monitoring if high risk of nephrolithiasis.
Ranolazine	Non-randomized, open-label trials <sup>119,120</sup>	None	Start 500 mg BID then titrate to 1000 mg BID	Constipation, dizziness, headache,	EKG, BUN/Cr if renal impairment.	Do not use with simvastatin >20 mg. Limit dose to 500 mg with concurrent use of CYP3A4 inhibitors (e.g., diltiazem, verapamil)

Note: Adapted by permission from Springer Nature: Neurotherapeutics, Phillips and Trivedi, 2018.<sup>58</sup>

EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; NDMs, nondystrophic myotonias; BID, twice daily; TID, three times daily; GI, gastrointestinal; ECG, electrocardiogram; LFTs, liver function tests; CBC, complete blood count; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; Na, sodium; K, potassium; CO<sub>2</sub>, carbon dioxide.

Zdroj: [1]

## Nefarmakologické usmernenia NDMs podľa Stunnenberg et al., 2020 [1]

Pacientom sa odporúčajú režimové opatrenia, najmä vyhýbanie sa identifikovaným spúšťačom myotónie, ako sú chlad, stres alebo príjem draslíka. Taktiež sa pacientom odporúča úprava stravy a cvičenie – predovšetkým aeróbne aktivity ako plávanie, bicyklovanie a chôdza.

### 3.4. Opis intervencie (B0001)

**Mexiletín (MEX)** je blokátor sodíkových kanálov. MEX má blokovať sodíkové kanály s vyššou potenciou – najmä počas nadmernej aktivity akčných potenciálov alebo pri predĺženej depolarizácii. Týmto mechanizmom má dosahovať selektívny účinok v patologicky zmenených tkanivách. MEX má pôsobiť na svalové tkanivá vykazujúce opakované impulzy (kontrakcie), najmä v kostrových svaloch, kde má znižovať oneskorenie svalovej relaxácie a zmiernovať svalovú tuhosť.

Z farmako-terapeutického hľadiska patrí MEX do skupiny kardiak, konkrétne antiarytmík. Pôvodne sa využíval na liečbu srdcových arytmií, pričom jeho schopnosť blokovať sodíkové kanály sa neskôr začala využívať aj na liečbu myotonických porúch [4].

### 3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Namuscla je indikovaný na symptomatickú liečbu myotónie u dospelých pacientov s NDMs. Použitie lieku Namuscla v uvedenej indikácii odporučil v 10/2018 výbor EMA pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP). Namuscla bola registrovaná na európskej úrovni v 12/2018 [5].

Namuscla má aktívny status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan) od 11/2014 [5].

### 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku nie je liek Namuscla kategorizovaný a DR v minulosti o kategorizáciu nežiadal.

### 3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Namuscla je dostupná v sile 167 mg vo forme tvrdých kapsúl o veľkosti 100 tabliet v jednom balení. DR v rámci hodnotenej žiadosti požaduje úhradu za jedno balenie lieku Namuscla (167 mg CPS DUR 100ks) na úrovni 1 497,02 €. DR žiada o plnú úhradu zdravotnej poisťovne a navrhuje úhradu v súlade s maximálnou cenou vo verejnej lekární (bez dodatočnej zľavy), ktorá vychádza z úradne určenej ceny. V priebehu NIHO hodnotenia došlo k zmene DPH na

lieky a tým tiež k zmene maximálnej ceny za liek Namuscla. Maximálna cena a očakávaná úhrada za liek Namuscla je od 1. januára 2025 vo výške 1 428,97 €.

Prehľad požadovanej a očakávanej úhrady lieku Namuscla zobrazuje tabuľka (Tabuľka 1).

Tabuľka 1: Požadovaná a očakávaná úhrada lieku Namuscla

ŠÚKL kód	Názov lieku	Doplnok	Požadovaná ÚZP/balenie	ÚZP/DDD
0505D	Namuscla	cps dur 100x167 mg	1 497,02 €	44,9 €
			<b>Očakávaná ÚZP/balenie (5 % DPH)*</b>	<b>ÚZP/DDD</b>
0505D	Namuscla	cps dur 100x167 mg	1 428,97 €	42,9 €

ÚZP – úhrada zdravotnej poisťovne; DDD – denná definovaná dávka – podľa SPC je udržiavacia dávka v predmetnej indikácii 1xdenne 3 kapsule (3x167mg), čo zodpovedá DDD 501mg; \*od 1.1.2025 došlo k zmene DPH na lieky na 5 % – maximálna možná úhrada za liek Namuscla je vo výške 1 428,97 €.

Zdroj: [2, 6]

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

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

Návrh preskripčného obmedzenia: NEU (neuroológ).

### 3.8. Relevantné komparátory (B0001)

**Za relevantné komparátory považujeme lamotrigín (LAM) a najlepšiu podpornú starostlivosť (BSC).** DR považuje za komparátor iba BSC, pričom uvádza, že BSC predstavuje absenciu liečby (t.j. bez farmakologickej intervencie) a bližšie ju nedefinuje. DR nepovažuje LAM za komparátor, a ani sa k nemu v predloženej farmako-ekonomickom rozbere (FER) nevyjadruje.

**DR sme nevyzvali doplniť porovnanie MEX s LAM vzhľadom k tomu, že považujeme prínos MEX voči komparátoru BSC za nepreukázaný z dôvodu nízkej validity predložených štúdií (popísané v časti 4.6).** Aby bolo možné posúdiť nákladovú efektívnosť, musí byť hodnotený režim nákladovo efektívny voči všetkým komparátorom, čo MEX voči BSC nespĺňa.

**BSC** predstavuje liečbu bez aktívnej farmakologickej intervencie. Pacientom sa odporúčajú režimové opatrenia – najmä vyhýbanie sa identifikovaným spúšťačom myotónie, úprava stravy a cvičenie [1].

**LAM** je podobne ako MEX blokátor napätovo riadených sodíkových kanálov. LAM je na Slovensku dostupný a kategorizovaný bez IO. LAM je registrovaný na liečbu epilepsie a bipolárnej poruchy. Na liečbu NDMs registrovaný nie je [7].

Diskusiu k výberu komparátorov uvádzame v bodoch nižšie:

- Podľa odporúčaní Stunnenberg et al., 2020 [1], je LAM po MEX druhou najvhodnejšou možnosťou liečby NDMs, nakoľko sa v odporúčaníach uvádza, že klinické štúdie poukazujú na jeho účinnosť v danej indikácii. Traja slovenskí odborníci zapojení do prieskumu DR [3] uvádzajú, že LAM sa bežne v klinickej praxi na liečbu NDMs nepoužíva. Zároveň však uvádzajú, že sa pri liečbe NDMs riadia uvedenými usmerneniami.
- Podľa dát z účtu poistenca z roku 2023 LAM na myotonickú poruchu užívalo 8 pacientov [8]. Predpokladáme, že toto číslo môže byť vyššie, keďže pri off-label liečbe môžu lekári potenciálne vykazovať liek pod inou diagnózou. Odborníci v prieskume odhadujú na Slovensku 30 pacientov s NDMs, ktorí vyžadujú liečbu. Keďže podľa metodologickej príručky sa za komparátor považujú liečebné režimy v odhadovanom zastúpení viac ako 10 % [9] a LAM toto kritérium spĺňa, považujeme ho za komparátor.
- Anglický NICE vo svojom hodnotení tiež poukazuje na fakt, že LAM je relevantným komparátorom [10].

### **3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory**

Za relevantné komparátory nepovažujeme ranolazín pretože nie je dostupný na Slovensku a jeho účinnosť u pacientov s NDMS nebola dostatočne preukázaná, acetazolamid a iné antiepileptiká z dôvodov nedostatočne preukázanej účinnosti a nízkeho počtu pacientov liečených týmito liečivami.

## 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav	Zdroj
NCT02336477	MYOMEX	MEX	PLA	13:12 (crossover)	ukončená	[11]
NCT00832000	Statland et al.	MEX	PLA	29:30 (crossover)	ukončená	[12]
NCT05017155	MEND	MEX	LAM	30:30 (crossover)	ukončená	[13]

MEX – mexiletín; PLA – placebo; LAM – lamotrigín

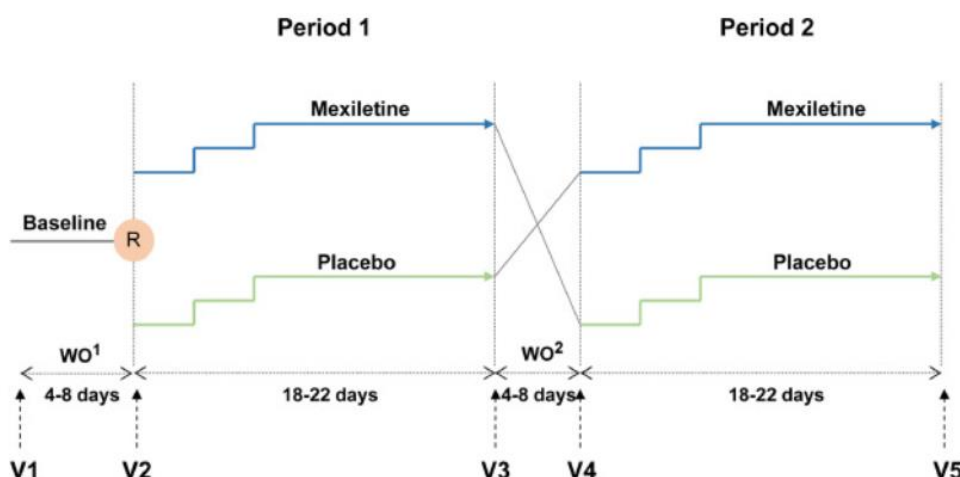
**MYOMEX** je registračná, randomizovaná, multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy III s cross-over dizajnom, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť MEX u pacientov s NDMs.

Do štúdie bolo zaradených celkovo 25 pacientov s myotonia congenita (n = 13) alebo s paramyotonia congenita (n = 12). Štúdia pozostávala z dvoch 18- až 22- dňových liečebných období oddelených 4- až 8-dňovým obdobím bez liečby (tzv. washout period). Pacienti boli randomizovaní do dvoch skupín. Prvá skupina začala liečbu MEX (počiatočná dávka 167 mg denne s postupným zvyšovaním o 167 mg každé 3 dni až do maximálnej dávky 501 mg denne), zatiaľ čo druhá skupina dostávala PLA. V druhom období sa liečba skupín vymenila.

Priemerný vek pacientov bol 43 rokov, 68 % pacientov boli muži a 56 % pacientov malo predchádzajúcu skúsenosť s MEX.

Primárnym cieľovým ukazovateľom v štúdiu bolo hodnotenie závažnosti stuhnutosti prostredníctvom vizuálnej analógovej škály (VAS) po 18- až 22- dňoch liečby.

Obrázok 4: Dizajn štúdie MYOMEX



V = návšteva centra, R = randomizácia; WO1 = washout period pred liečbou; WO2 = washout period medzi liečbami

Zdroj: [11]

**Štúdia Statland et al.** je randomizovaná, multicentrická, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia s cross-over dizajnom, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť MEX u pacientov s NDM. Na rozdiel od štúdie MYOMEX ide o štúdiu fázy II.

Do štúdie bolo zaradených celkovo 59 pacientov. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej MEX (v dávke 167 mg 3x denne) alebo PLA počas 4 týždňov. Potom nasledovalo týždňové obdobie bez liečby (washout period), po ktorom došlo k výmene intervencie medzi skupinami.

Priemerný vek pacientov bol 43 rokov, 56 % pacientov boli muži a 22 % pacientov malo predchádzajúcu skúsenosť s MEX.

Primárnym cieľovým ukazovateľom v štúdiu bolo hodnotenie závažnosti stuhnutosti prostredníctvom interaktívneho hlasového denníka (z angl. interactive voice response, IVR) reportované počas tretieho a štvrtého týždňa každého liečebného obdobia.

**MEND** je randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III s cross-over dizajnom, ktorá porovnávala účinnosť MEX a LAM u pacientov s NDMs. Do štúdie bolo zaradených 60 pacientov pričom sú dostupné dáta od 53 pacientov. Štúdia pozostávala z dvoch 8 týždňových liečebných období oddelených 7 dňovou washout period. Pacienti boli randomizovaní do dvoch skupín. Prvá skupina začala liečbu MEX (dávka bola postupne titrovaná na maximálnu možnú – 500 mg), zatiaľ čo druhá skupina dostávala LAM (dávka bola postupne titrovaná na maximálnu možnú – 250 mg). V druhom období sa liečba skupín vymenila.

Priemerný vek pacientov bol 42 rokov, 60 % pacientov boli muži. 50 % pacientov malo predchádzajúcu skúsenosť s MEX a 6 % pacientov malo predchádzajúcu skúsenosť s LAM.

Cieľom štúdie MEND bolo preukázať non-inferioritu LAM oproti MEX.

Primárnym cieľovým ukazovateľom v štúdiu bolo hodnotenie závažnosti stuhnutosti prostredníctvom IVR reportované na konci každého liečebného obdobia (8 týždňov).

DR vo FER uvádza, no bližšie nepopisuje, ďalšie podporné štúdie s nižšou kvalitou dôkazu, ktorých výsledky nereportujeme. Medzi tieto štúdie patrí štúdia Stunnenberg et al. 2018 [14], ktorá predstavuje súbor prípadových štúdií, a retrospektívny prehľad Suetterlin et al. [15], ktorý hodnotí najmä bezpečnosť MEX a neposkytuje dáta o komparatívnej účinnosti.

## Čas analýzy dát

Účinnosť MEX sa hodnotila na konci liečebného obdobia – v štúdiu MYOMEX to bolo na 18. až 22. deň, v štúdiu Statland et. al. to bolo na konci štvrtého týždňa a v štúdiu MEND na konci 8. týždňa.

## 4.2. Výsledky účinnosti

### 4.2.1 Mortalita (D0001)

V kontexte predmetnej indikácie mortalita ako preddefinovaný ukazovateľ účinnosti nebola sledovaná.

### 4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

#### Hodnotenie závažnosti stuhnutosti

##### 1. prostredníctvom VAS

Pacienti hodnotili svoju stuhnutosť na vizuálnej škále od 0 (žiadna stuhnutosť) po 100 (najhoršia možná stuhnutosť).

V štúdiu MYOMEX sa na konci liečby MEX (deň 18 až 22) medián skóre stuhnutosti na škále VAS znížil o 55 (zo 71 na 16), zatiaľ čo u pacientov dostávajúcich PLA zostal takmer nezmenený – z 81 na 78 ( $p < 0,001$ ) (Obrázok 5). Výsledky sú prezentované pre obe obdobia spolu.

Obrázok 5: Výsledky primárneho cieľového ukazovateľa v štúdiu MYOMEX – závažnosť stuhnutosti na škále VAS

	Placebo		Mexiletine	
	Before treatment	End of treatment	Before treatment	End of treatment
<b>Myotonia congenita (n = 13)</b>				
Mean (SD)	70.0 (20.6)	62.7 (32.4)	66.1 (24.7)	29.2 (17.6)
Median [range]	74.0 [27;91]	69.0 [0;98]	73.0 [11;100]	25.0 [9;72]
<b>Absolute change</b>				
Mean (SD)	-7.3 (23.7)		-36.9 (30.2)	
Median [range]	2.0 [-63;14]		-32.0 [-78;35]	
<b>Paramyotonia congenita (n = 12)</b>				
Mean (SD)	80.8 (13.7)	69.9 (32.4)	65.8 (20.5)	19.0 (20.8)
Median [range]	83.5 [54;98]	86.5 [4;96]	67.0 [17;96]	12.0 [1;54]
<b>Absolute change</b>				
Mean (SD)	-10.8 (36.9)		-46.8 (25.1)	
Median [range]	1.0 [-94;35]		-50.0 [-93;-3]	
<b>Total (n = 25)</b>				
Mean (SD)	75.2 (18.1)	66.2 (31.9)	66.0 (22.3)	24.3 (19.5)
Median [range]	81.0 [27;98]	78.0 [0;98]	71.0 [11;100]	16.0 [1;72]
<b>Absolute change</b>				
Mean (SD)	-9.0 (30.1)		-41.7 (27.7)	
Median [range]	2.0 [-94;35]		-42.0 [-93;35]	

Zdroj: [11]

##### 2. prostredníctvom IVR

Pacienti telefonicky nahlásili svoju stuhnutosť na stupnici od 1 do 9, pričom 1 znamenala minimálnu a 9 najhoršiu stuhnutosť, akú kedy zažili.

V štúdiu Statland et al. bola potvrdená štatisticky významná interakcia medzi liečbou a liečebným obdobím – výsledky za obdobie 1 nie sú konzistentné s výsledkami za obdobie 2. Z tohto dôvodu sú výsledky reportované po jednotlivých obdobiach.

- Obdobie 1: Priemerné skóre stuhnutosti v 3. – 4. týždni liečby bolo 2,53 pre MEX oproti 4,21 pre PLA (rozdiel: -1,68; 95% CI: -2,66 až -0,706;  $p < 0,001$ )
- Obdobie 2: Priemerné skóre stuhnutosti v 3. – 4. týždni liečby bolo 1,60 pre MEX oproti 5,27 pre PLA (rozdiel: -3,68; 95% CI: -3,85 až -0,139;  $p = 0,04$ )

V štúdiu MEND bol medzi LAM a MEX zaznamenané podobné číselné výsledky v ukazovateli stuhnutosti meranej IVR po 8 týždňoch liečby (Obrázok 6).

Obrázok 6: Primárny koncový ukazovateľ v štúdií MEND

	Total cohort baseline mean	Mexiletine mean after treatment (95% CI)*	Lamotrigine mean after treatment (95% CI)*	Treatment difference (95% CI)*
<b>Primary outcome</b>				
Interactive voice response-diary stiffness score	5.30	2.54 (1.98 to 3.10)	2.77 (2.21 to 3.32)	-0.23 (-0.63 to 0.17)

Zdroj: [13]

### 4.3. Kvalita života (D0012, D0013)

**INQoL (Individualizovaný dotazník kvality života pre neuromuskulárne ochorenia)** je dotazník pozostávajúci zo 45 položiek, ktoré sú rozdelené do 11 podškál v troch hlavných dimenziách. Skóre dosahuje 0 až 100 bodov. Pri hodnotení sa využíva 7-bodová Likertova škála, pričom vyššie dosiahnuté skóre indikuje výraznejší negatívny dopad na kvalitu života pacienta.

V štúdiách MYOMEX a Statland et al. u pacientov užívajúcich MEX došlo k štatisticky významnému zlepšeniu kvality života meranej dotazníkom INQoL (Obrázok 7 a Obrázok 8). Neidentifikovali sme či ide o klinicky významnú zmenu.

Obrázok 7: Výsledky v dotazníku INQoL v štúdií MYOMEX

Individualized Neuromuscular Quality of Life (INQoL) before and after treatment (mITT population).

	Before treatment (n = 25)	End of treatment	
		Placebo (n = 25)	Mexiletine (n = 25)
<b>Patients with symptoms, n (%)</b>			
Weakness	24 (96.0)	23 (92.0)	19 (76.0)
Locking	24 (96.0)	23 (92.0)	24 (96.0)
Pain	15 (60.0)	18 (72.0)	8 (32.0)
Fatigue	20 (80.0)	20 (80.0)	13 (52.0)
<b>INQoL, mean (SD)</b>			
<b>Symptoms</b>			
Weakness	63.4 (27.1)	61.7 (28.8)	30.5 (24.3) <sup>a</sup>
Locking	69.1 (22.9)	66.1 (30.8)	30.5 (20.3)
Pain	38.5 (31.5)	46.3 (34.3)	12.9 (22.8)
Fatigue	54.1 (32.1)	55.8 (36.1)	23.8 (30.2)
<b>Life</b>			
Activities	61.0 (19.4)	60.7 (24.7)	28.1 (23.9)
Independence	33.2 (24.0)	34.4 (22.9)	16.2 (21.0)
Social relationship	31.0 (24.3)	35.6 (27.5)	17.2 (17.9)
Emotions	51.4 (26.0)	50.0 (28.0)	22.6 (19.1)
Body image	51.6 (25.8)	50.2 (26.3)	27.4 (22.7)
<b>Overall quality of life<sup>b</sup></b>	<b>47.8 (20.4)</b>	<b>49.9 (22.7)</b>	<b>27.1 (21.6)</b>
<b>Treatment effects</b>			
Perceived treatment effect	13.7 (19.4)	26.0 (27.3)	47.0 (39.0)
Expected treatment effect	18.7 (28.2)	32.3 (31.4)	43.0 (44.3)

INQoL, Individualized Neuromuscular Quality of Life.

<sup>a</sup>  $p < 0.001$  for each domain of INQoL, except  $p = 0.002$  for perceived treatment effect and  $p = 0.077$  for expected treatment effect.

<sup>b</sup> Aggregation of the five Life domains.

Zdroj: [11]

Obrázok 8: Výsledky v dotazníku INQoL v štúdií Statland et al.

Endpoint – Period (No. of Participants)	Mean Mexiletine Treatment (95% Confidence Interval)*	Mean Placebo Treatment (95% Confidence Interval)*	Treatment Effect Estimate $\Delta$ (95% Confidence Interval)	Effect Size $\blacklozenge$	P-value <sup>†</sup>
INQoL: Muscle Locking – Overall (43)	40.0 (33.1, 46.7)	53.8 (46.4, 61.1)	-13.7 (-20.4, -7.03)	-0.888	<0.001
INQoL: Pain – Overall (32)	39.9 (30.6, 49.0)	48.2 (39.2, 57.1)	-8.32 (-13.8, -2.87)	-0.782	0.004
INQoL: Fatigue – Overall (35)	48.4 (40.9, 56.6)	58.3 (50.6, 66.0)	-9.96 (-17.0, -2.93)	-0.678	0.007
INQoL: Activity – Overall (51)	34.2 (26.7, 43.0)	47.1 (40.1, 55.5)	-12.9 (-18.3, -7.43)	-0.950	<0.001
INQoL: Independence – Overall (51)	17.8 (12.3, 23.3)	22.5 (17.2, 28.1)	-4.74 (-8.14, -1.35)	-0.561	0.007
INQoL: Social Relations – Overall (51)	18.9 (13.5, 24.5)	25.9 (18.0, 35.2)	-7.02 (-13.4, -0.671)	-0.440	0.03
INQoL - Emotions – Overall (51)	27.7 (22.0, 34.4)	33.8 (27.1, 41.5)	-6.13 (-10.1, -2.15)	-0.619	0.003
INQoL: Body Image – Overall (51)	24.2 (17.3, 31.0)	29.4 (22.0, 36.5)	-5.27 (-10.4, -0.105)	-0.408	0.05
INQoL: QOL – Overall (51)	14.0 (11.6, 16.5)	16.7 (14.0, 19.4)	-2.69 (-4.07, -1.30)	-0.780	<0.001
INQoL: Perceived Rx Effect – Overall (51)	36.6 (27.1, 45.8)	21.7 (12.7, 31.1)	14.9 (7.43, 22.3)	0.797	<0.001
INQoL: Expected Rx Effect – Overall (51)	36.1 (26.9, 47.0)	23.1 (14.5, 33.6)	13.0 (4.18, 21.8)	0.585	0.005

Zdroj: [12]

**SF-36** (z angl. 36-item short form health survey) je škála od 0 do 100, ktorá hodnotí osem zdravotných aspektov. Nižšie skóre predstavuje väčšie postihnutie.

V štúdií Statland et al. došlo v ramene MEX k štatisticky významnému zlepšeniu v niektorých aspektoch meraných dotazníkom SF-36 (Obrázok 9).

V štúdií MEND došlo k zlepšeniu kvality života po liečbe MEX aj LAM. Medzi ramenami neboli zaznamenané štatisticky významné rozdiely v kvalite života, pričom numericky priaznivejšie výsledky boli v prospech MEX (Obrázok 10).

Obrázok 9: Kvalita života meraná dotazníkom SF36 v štúdií Statland et al.

Endpoint – Period (No. of Participants)	Mean Mexiletine Treatment (95% Confidence Interval)*	Mean Placebo Treatment (95% Confidence Interval)*	Treatment Effect Estimate $\Delta$ (95% Confidence Interval)	Effect Size $\blacklozenge$	P-value <sup>†</sup>
SF36: Physical Function – Overall (57)	42.8 (40.1, 46.1)	37.8 (34.9, 41.3)	5.00 (2.81, 7.20)	.904	<0.001
SF36: Role Physical – Overall (57)	46.5 (43.6, 49.2)	39.2 (35.7, 42.6)	7.23 (4.55, 9.92)	1.07	<0.001
SF36: Bodily Pain – Overall (57)	49.8 (46.4, 52.6)	42.0 (38.6, 45.5)	7.78 (5.08, 10.5)	1.14	<0.001
SF36: General Health – Overall (57)	45.5 (41.9, 48.7)	44.5 (41, 47.7)	0.977 (-0.659, 2.61)	0.240	0.24
SF36: Vitality – First (57)	45.5 (41.1, 49.6)	43.7 (39.7, 48.1)	1.76 (-4.34, 7.85)	0.211	0.57
SF36: Vitality – Second (57)	51.9 (48.1, 55.5)	40.0 (35.1, 45.0)	11.9 (-0.307, 20.5)	1.43	0.06
SF36: Social Function – Overall (57)	47.1 (44.4, 49.8)	41.9 (38.5, 44.9)	5.27 (2.69, 7.85)	0.809	<0.001
SF36: Role Emotional – First (57)	46.2 (42.0, 50.3)	45.5 (41.2, 49.4)	0.764 (-5.68, 7.21)	0.102	0.81
SF36: Role Emotional – Second (57)	49.9 (46.2, 53.1)	39.1 (33.5, 45.0)	10.8 (-1.51, 21.6)	1.45	0.09
SF36: Mental Health – First (57)	47.3 (43.6, 51.0)	47.3 (43.7, 50.6)	0.016 (-5.24, 5.27)	0.00258	0.99
SF36: Mental Health – Second (57)	53.3 (50.2, 56.2)	44.4 (39.8, 48.7)	8.84 (-0.572, 18.2)	1.42	0.07
SF36: Physical Composite – Overall (57)	44.8 (41.9, 47.4)	39.2 (35.9, 41.9)	5.58 (3.44, 7.72)	1.04	<0.001
SF36: Mental Composite – First (57)	47.4 (44.0, 50.2)	47.7 (44.2, 51.3)	-0.351 (-5.87, 5.17)	-0.0539	0.90
SF36: Mental Composite – Second (57)	53.1 (50.3, 55.8)	42.7 (36.8, 48.3)	10.4 (0.941, 20.6)	1.60	0.03

Zdroj: [12]



Obrázok 10: Kvalita života meraná dotazníkom SF36 v štúdiu MEND – efekt LAM a MEX po 8 týždňoch liečby

	Total cohort baseline mean	Mexiletine mean after treatment (95% CI)*	Lamotrigine mean after treatment (95% CI)*	Treatment difference (95% CI)*
Medical Outcomes Study Short Form-36 Questionnaire				
Physical functioning	53.8	71.9 (64.0 to 79.8)	67.7 (60.0 to 75.5)	4.2 (-2.6 to 10.9)
Role-physical	41.2	66.5 (54.0 to 78.9)	59.5 (47.4 to 71.7)	6.9 (-6.1 to 20.0)
Bodily pain	53.3	68.9 (61.6 to 76.2)	65.0 (57.8 to 72.2)	3.9 (-1.8 to 9.5)
Social functioning	57.9	79.4 (72.5 to 86.3)	75.8 (69.1 to 82.5)	3.6 (-4.2 to 11.3)
Mental health	61.6	72.4 (66.8 to 78.0)	70.4 (64.9 to 75.8)	2.0 (-3.0 to 7.1)
Role-emotional	48.5	72.8 (61.8 to 83.8)	72.8 (62.1 to 83.6)	0.0 (-11.3 to 11.2)
Vitality	39.0	55.7 (48.9 to 62.5)	51.9 (45.3 to 58.5)	3.8 (-3.1 to 10.8)
General health	50.6	57.5 (50.4 to 64.6)	56.3 (49.2 to 63.4)	1.2 (-2.8 to 5.3)

Zdroj:[13]

#### 4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť bola hodnotená u pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku pridelenej liečby na základe štúdií MYOMEX, Statland et al. a MEND, ktoré sú bližšie opísané v časti 4.1.

#### 4.5. Výsledky bezpečnosti

##### MYOMEX:

Neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce udalosti. Nežiaduce udalosti (z angl. adverse events, AE) boli častejšie u pacientov užívajúcich MEX:

- AE pri MEX: 40 prípadov u 15 pacientov (60%).
- AE pri PLA: 14 prípadov u 9 pacientov (36%).
- Najčastejšie AE predstavovali gastrointestinálne poruchy: MEX 24% vs. PLA 8%.
- Špecifické AE pri liečbe MEX predstavovali bolesť v hornej časti brucha, nevoľnosť, nespavosť.
- Jeden prípad prerušenia liečby v ramene MEX kvôli palpitáciám (spontánne ustúpili).

EKG parametre zostali nezmenené pri oboch skupinách (MEX aj PLA). Celková znášanlivosť MEX bola hodnotená ako dobrá.

##### Statland et al.

V štúdiu sa nevyskytli žiadne závažné nežiaduce udalosti, ktoré by súviseli s liečbou. Najčastejšími AE v ramene MEX boli gastrointestinálne ťažkosti (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Všetky reportované AE v štúdiu Statland et al.

Kategória	MEX	PLA
Kardiálne	1	1
Konštitučné	3	0
Dermatológia/Pokožka	1	2
Gastrointestinálne	9	1
Infekcie	1	3
Lymfatické	0	1
Muskuloskeletálne/Mäkké tkanivo	0	2

Neurologické	5	1
Bolesť	4	0
Celkom	24	11

Zdroj: [12]

### MEND

V štúdií neboli reportované žiadne závažné nežiaduce udalosti. Najčastejšími AE pozorovanými v oboch ramenách boli gastrointestinálne ťažkosti (Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Reportované AE u viac ako 5 % pacientov aspoň v jednom z ramien v štúdií MEND

Nežiaduca udalosť	MEX (n, % vystavených)	LAM (n, % vystavených)
Porucha trávenia-reflux	8 (15%)	7 (14%)
Bolesti hlavy	4 (7%)	4 (8%)
Zmeny nálady	5 (9%)	0
Palpitácie	3 (6%)	2 (4%)

Zdroj: [13]

### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

MEX sa užíva perorálne a pacient si ho podáva sám.

Pred začatím liečby MEX:

- Je nutné kardiologické vyšetrenie srdca. Počas celej liečby MEX je potrebné srdce monitorovať, keďže liek môže vyvolávať arytmiu.
- U každého pacienta sa má vykonať elektrolytické vyšetrenie. Pred podaním lieku je potrebné upraviť prípadnú nerovnováhu elektrolytov, pretože tá môže zosilniť proarytmické účinky MEX.

## 4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Pri vyhodnotení validity MEX v porovnaní s PLA sme vychádzali z hodnotení zahraničných HTA agentúr NICE [10] a SÚKL [16].

### Interná validita

Validitu klinickej štúdie MYOMEX považujeme za nedostatočnú. Štúdia má niekoľko významných limitácií:

- **Krátke trvanie liečby** – Liečba v štúdiu trvala iba 18–22 dní, čo považujeme za výrazne nedostatočné časové obdobie pre chronické ochorenie ako je NDMs.
- **Nízky počet pacientov** – Štúdia zahŕňala malú vzorku len 25 pacientov, čo limituje štatistickú silu štúdie. Vzhľadom na charakter ochorenia, jeho prevalenciu a incidenciu je tento počet pacientov neprimerane nízky. Pre porovnanie, na Slovensku sa odhaduje približne 30 pacientov vhodných na liečbu MEX.
- **Predchádzajúca skúsenosť s MEX** – Viac ako polovica pacientov (n = 14) už predtým užívala MEX, čo mohlo skresliť výsledky štúdie. Navyše wash-out perióda pred zaradením do štúdie trvala len 4 až 8 dní, čo považujeme za nedostatočné na elimináciu účinkov predchádzajúcej liečby.
- **Riziko odhalenia zaslepenia** – MEX má charakteristické nežiaduce účinky, ktoré mohli prezradiť pridelenie liečby pacientom. Predpokladáme, že toto riziko mohlo byť ešte výraznejšie u pacientov s predchádzajúcou skúsenosťou s MEX, ktorí mohli na základe známych účinkov ľahko identifikovať, v ktorom ramene sa nachádzajú.
- **Subjektívny primárny ukazovateľ** – Ukazovateľ VAS je subjektívny a vzhľadom na vyššie popísané neistoty týkajúce sa zaslepenia a predchádzajúcej skúsenosti pacientov s liekom predpokladáme, že mohlo dôjsť k nadhodnoteniu účinku MEX.
- **Cross-over dizajn** – Krátka wash-out perióda trvajúca len 4–8 dní predstavuje riziko možného prenosového efektu medzi liečebnými fázami.
- **Titrácia dávky** – Rýchla titrácia dávky použitá v štúdiu MYOMEX nezodpovedá bežnej klinickej praxi a odporúčaniam v SPC. Zatiaľ čo podľa SPC sa má dávka MEX navyšovať postupne s rozstupom minimálne 1 týždeň až do maximálnej dávky 500 mg denne (3 kapsuly), pričom udržiavacia liečba predstavuje 1 – 3 kapsuly denne, v štúdiu MYOMEX bola úvodná dávka 167 mg/deň zvyšovaná o 167 mg každé 3 dni až do maximálnej dávky 500 mg/deň podávanej už v šiesty deň.
- **Obmedzené hodnotenie bezpečnosti** – Vzhľadom na extrémne krátke trvanie štúdie, nízky počet účastníkov a nízky počet sledovaných udalostí štúdia MYOMEX neposkytla dostatočne údaje na posúdenie bezpečnostného profilu MEX.

Validitu štúdie Statland et al. považujeme za nedostatočnú z obdobných dôvodov ako štúdiu MYOMEX (krátke sledovanie, subjektívny primárny ukazovateľ, cross-over dizajn). Navyše v štúdiu Statland et al. bola potvrdená štatisticky významná interakcia medzi liečbou a liečebným obdobím, čo naznačuje možné odslepenie štúdie. Samotní autori popisujú výsledky tejto štúdie ako predbežné.

Hlavné limitácie internej validity štúdie MEND zahŕňajú krátke trvanie štúdie (8 týždňov), pomerne nízky počet pacientov (n = 60), cross-over dizajn, subjektívny primárny cieľový ukazovateľ a vysoké percento pacientov (50 %), ktorí mali predchádzajúcu skúsenosť s MEX. Non-inferioritu sa na základe výsledkov tejto štúdie nepodarilo potvrdiť, nakoľko neboli splnené všetky definované podmienky (95% CI prekročil vopred stanovenú hranicu non-inferiority). Pozorované zlepšenia na konci liečby oproti východiskovému stavu boli však podobné medzi LAM a MEX vo všetkých sledovaných ukazovateľoch.

### Externá validita

V externej validite štúdie MYOMEX sme identifikovali niekoľko limitácií:

- Populácia v rámci navrhovaného IO zahŕňa pacientov s NDMs so symptomatickou myotóniou, pričom DR nešpecifikuje závažnosť symptómov. Štúdia MYOMEX však mala presné kritériá závažnosti ochorenia

- myotónia musela postihovať aspoň dva segmenty (horné končatiny, dolné končatiny alebo tvár) a ovplyvňovať minimálne tri zo siedmich každodenných aktivít.
- Štúdia MYOMEX zahŕňala len pacientov s myotonia congenita alebo paramyotonia congenita. NDMs však predstavujú širšiu skupinu ochorení a DR v IO nešpecifikuje konkrétny typ myotónie.
- 56 % pacientov v štúdiu MYOMEX malo predchádzajúcu skúsenosť s MEX. Predpokladáme, že pacienti na Slovensku takúto skúsenosť mať nebudú.

V štúdiu Statland et al. a v štúdiu MEND sme neidentifikovali zásadné problémy v externej validite.

## 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

### Odporúčame nevyhovieť žiadosti pretože kritéria kategorizácie nie sú splnené.

Prínos MEX voči BSC považujeme z dôvodu nízkej validity predložených štúdií za nepreukázaný. Zároveň výsledky klinických štúdií považujeme za dostatočné na použitie predpokladu, že liečba MEX nie je horšia ako liečba BSC. Z hľadiska kritérií kategorizácie definovaných v §7, ods. 2 zákona 363/2011 Z. z., za relevantné v tomto prípade považujeme aplikovanie písmena c), a teda analýzy minimalizácie nákladov.

Relevantným komparátorom v slovenskej praxi je LAM a BSC bez aktívnej farmakologickej liečby. Aby bolo možné posúdiť nákladovú efektívnosť musí byť hodnotený režim nákladovo efektívny voči všetkým komparátorom. Keďže prínos intervencie voči BSC považujeme za nepreukázaný, pri porovnaní celkových nákladov je rozdiel medzi intervenciou a komparátorom tvorený práve nákladmi na MEX. Z toho vyplýva, že ani pri nulovej úhrade za MEX by nebola splnená podmienka 7, ods. 2, písm. c), bod 2 zákona.

S ohľadom na uvedenú úvahu by ďalšie skúmanie DR predložených podkladov k nákladovej efektívnosti nevedlo k efektívnemu využitiu personálnych kapacít NIHO (a teda aj prostriedkov verejného zdravotného poistenia), keďže by záver ostal rovnaký. Preto sa k nim bližšie nevyjadrujeme.

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Dopad na rozpočet predpokladáme nulový, keďže odporúčame nevyhovieť žiadosti.

## 7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
<b>Etická analýza</b>	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

#### Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Ako bližšie diskutujeme v závere, z dôvodu nízkej validity predložených štúdií považujeme prínos MEX za nepreukázaný.

#### Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve úhrady MEX na profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti alebo zdravotníckych pracovníkov.

#### Rovnosť (F0012, G0007)

Dopad na rozpočet predpokladáme nulový, keďže odporúčame nevyhovieť žiadosti.

## 7.2. Organizačné aspekty

### Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

MEX je podávaný perorálnou cestou samotným pacientom. Neočakávame zmenu v organizačnej záťaži pri poskytovaní MEX.

### Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Na základe navrhovaného preskripčného obmedzenia by mal rozhodovať o tom, či je pacient spôsobilý na liečbu MEX neurológ.

## 7.3. Sociálno-pacientske aspekty

### Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Počas hodnotenia sme nedostali vstup žiadnej patientskej organizácie a teda nedokážeme adekvátne zhodnotiť patientske očakávania vstupu MEX na liečbu NDMs. Z hodnotenia NICE evidujeme dopyt po hodnotenom liečive, keďže možnosti liečby pre pacientov s NDMs sú obmedzené [17].

### Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k rovnosti v prístupe liečbe MEX.

### Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Neobdržali sme vstup od patientskej organizácie, ktorý by sa venoval danému liečivu. NDMs má vplyv na fyzický aj mentálny stav pacienta. Zlepšenie prejavov NDMs môže viesť k lepšiemu pracovnému výkonu a kvalitnejšiemu bežnému životu pacientov. Pacienti, ktorí poskytli vstup do hodnotenia NICE popisujú zlepšenie zdravotného stavu po užívaní MEX [17 str. 22].

### Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pri liečbe NDMs je potrebné, aby lekár pri komunikácii s pacientom dobre popísal dostupné možnosti, ich predpokladané účinky a riziká s nimi spojené.

### Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

MEX je kontraindikovaný u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami ako je symptomatická koronárna choroba srdca, infarkt myokardu a ďalšie.

Pri liečbe MEX je možné zvýšenie frekvencie záchvatov u epileptikov.

U pomalých metabolizérov CYP2D6 alebo pri užívaní inhibítorov CYP2D6 je potrebné dodržať minimálne 7-dňový interval pred zvýšením dávky.

## 7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.



**Autori**

Mgr. Henrieta Oravcová, PhD.

Mgr. Nina Královič, PhD.

Rola autorov: HO je prvou autorkou hodnotenia; NK je druhou autorkou hodnotenia

**Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

**Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Oravcová H., Královič N.: Liečivo mexiletín (Namuscla) na symptomatickú liečbu myotónie u dospelých pacientov s nedystrofickou myotonickou poruchou. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL119; 2025; Bratislava: NIHO.

**Konflikt záujmov**

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA. To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

**Vyhlásenie**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA ([www.eunethta.eu](http://www.eunethta.eu)). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

**Zadanie** hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

## 8. Zdroje

- [1] Stunnenberg BC, LoRusso S, Arnold WD, et al. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. *Muscle Nerve*. 2020;62(4):430-444. doi:10.1002/mus.26887
- [2] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Namuscla a jeho prílohy (ID: 34355) poskytnuté neverejne cez Iné podania.
- [3] Prieskum dodaný DR. Dostupné online 26.3.2025 z: [Expertni-dotazovani-LP-NaMuscla-v-indikaci-nondystrofických-myotonických-poruch-na-Slovensku.pdf](#)
- [4] EMA; Namuscla – Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné dňa 26.3.2025 z: [Namuscula, INN-mexiletine](#)
- [5] EMA, Namuscla, dostupné online dňa 26.3.2025 z: [Namuscla | European Medicines Agency \(EMA\)](#)
- [6] Elektronická kalkulačka na výpočet cien liekov MZSR; Dostupné online 31.3.2025 z: [Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky](#)
- [7] EMA; Lamictal (INN-lamotrigine) – referral. Dostupné 26.3.2025 online z: [Lamictal - referral | European Medicines Agency \(EMA\)](#)
- [8] Účet poistenca – humánne lieky, zdravotnícke pomôcky a dietetické potraviny hradené z verejného zdravotného poistenia v SR, rok 2023. Dostupné online 24.3.2025 z [Účet poistenca – humánne lieky, zdravotnícke pomôcky a dietetické potraviny hradené z verejného zdravotného poistenia v SR](#).
- [9] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku.
- [10] NICE; Mexiletine for treating the symptoms of myotonia in non-dystrophic myotonic disorders. Dostupné 26.3.2025 online z: [Mexiletine for treating the symptoms of myotonia in non-dystrophic myotonic disorders](#)
- [11] Vicart, Savine et al. “Efficacy and safety of mexiletine in non-dystrophic myotonias: A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study.” *Neuromuscular disorders : NMD* vol. 31,11 (2021): 1124-1135. doi:10.1016/j.nmd.2021.06.010; Dostupné 26.3.2025 z: [Efficacy and safety of mexiletine in non-dystrophic myotonias: A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study - Neuromuscular Disorders](#)
- [12] Statland JM, Bundy BN, Wang Y, Rayan DR, Trivedi JR, Sansone VA, et al. Mexiletine for Symptoms and Signs of Myotonia in Nondystrophic Myotonia: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2012 Oct 3;308(13):1357–65
- [13] Vivekanandam V, Skorupinska I, Jayaseelan DL, et al. Mexiletine versus lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a randomised, double-blind, head-to-head, crossover, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2024;23(10):1004-1012. doi:10.1016/S1474-4422(24)00320-X
- [14] Stunnenberg BC, Raaphorst J, Groenewoud HM, Statland JM, Griggs RC, Woertman W, et al. Effect of Mexiletine on Muscle Stiffness in Patients With Nondystrophic Myotonia Evaluated Using Aggregated N-of-1 Trials. *JAMA*. 2018 Dec 11;320(22):2344
- [15] Suetterlin KJ, Bugiardini E, Kaski JP, Morrow JM, Matthews E, Hanna MG, et al. Long-term Safety and Efficacy of Mexiletine for Patients With Skeletal Muscle Channelopathies. *JAMA Neurol*. 2015 Dec 1;72(12):1531
- [16] SUKL, Hodnotící zpráva o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku NAMUSCLA
- [17] NICE committee; Mexiletine for treating the symptoms of myotonia in non-dystrophic myotonic disorders. Dostupné 26.3.2025 online z: [committee-papers-2](#)

## **9. Apendix**

### **9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami**

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

### **9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie**

S DR sme v procese hodnotenia MEX v predmetnej indikácii nekomunikovali prostredníctvom výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. a ani prostredníctvom elektronickej komunikácie.