

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Mexiletin

Vom 1. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. August 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. April 2019 (BAnz AT 09.07.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Mexiletin wie folgt ergänzt:**

Mexiletin

Beschluss vom: 1. August 2019
 In Kraft getreten am: 1. August 2019
 BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18.12.2018):

Namuscla® ist für die symptomatische Behandlung von Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen indiziert.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Mexiletin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Erkrankungen:

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Erkrankungen:

Studie *MYOMEX*: Randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte 2-stufige Cross-Over-Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit Myotonia congenita und Patienten mit Paramyotonia congenita im Alter von 18 bis 65 Jahren.

Mortalität

Endpunkt	Mexiletin	Placebo	Mexiletin vs. Placebo
Gesamtmortalität	Es traten keine Todesfälle auf.		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Mai 2019) sowie des Amendments des G-BA, sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit (mITT-Population)	Mexiletin		Placebo		Mexiletin vs. Placebo
	Behandlungsbeginn (mm) ^a	Absolute Veränderung zum Beginn der Behandlungsperiode (mm) ^b	Behandlungsbeginn (mm) ^a	Absolute Veränderung zum Beginn der Behandlungsperiode (mm) ^b	p-Wert ^c MWD ^d [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]; p-Wert
Behandlungsperiode 1					
Mittelwert (SD)	n = 12 68,1 (14,8)	n = 12 -47,8 (21,2)	n = 13 70,1 (17,0)	n = 13 -12,3 (37,5)	0,003 -35,5 [-60,7; -10,3]; 0,008 -1,11 [-1,98; -0,25]; 0,01
Behandlungsperiode 2					
Mittelwert (SD)	n = 13 64,0 (28,1)	n = 13 -36,0 (32,4)	n = 12 80,7 (18,4)	n = 12 -5,4 (20,4)	k.A. -30,6 [-53,0; -8,2]; 0,01 -1,08 [-1,94; -0,22]; 0,02
kombinierte Analyse (n = 25)					
Mittelwert (SD)	66,0 (22,3)	-41,7 (27,7)	75,2 (18,1)	-9,0 (30,1)	< 0,001 k.A. ^e

INQoL: Symptom vorhanden ^f	Total (n = 25) n (%)	Mexiletin (n = 25) n (%)	Placebo (n = 25) n (%)
	Studienbeginn	Behandlungsende	
<i>Vorhandensein von Symptomen am Ende der jeweiligen Behandlungsperiode – mITT-Population</i>			
Muskelschwäche	24 (96)	20 (80)	23 (92)
Muskelblockade	24 (96)	24 (96)	23 (92)
Schmerzen	17 (68)	8 (32)	18 (72)
Fatigue	20 (80)	13 (52)	20 (80)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

INQoL-Domäne oder –Subdomäne (mITT-Population)	Mexiletin MW (SD)			Placebo MW (SD)			Mexiletin vs. Placebo
	Baseline ^g	Behand- lungs- ende	Absolute Verän- derung zu Baseline	Baseline ^g	Behand- lungs- ende	Absolute Verän- derung zu Baseline	p-Wert ^h MWD ^d [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]; p-Wert
Behandlungs- periode 1	n = 12			n = 13 ⁱ			
Domäne Symptomatik							
Muskelschwäche ^j	61,8 (29,2)	27,2 (15,8)	-34,6 (30,3)	64,8 (26,1)	56,3 (31,5)	-8,5 (23,5)	k.A. -26,1 [-48,8; -3,4]; 0,026 -0,94 [-1,78; -0,09]; 0,032
Muskelblockade ^j	70,6 (17,7)	23,3 (9,9)	-47,4 (21,9)	67,6 (27,4)	64,8 (29,6)	-2,8 (35,3)	k.A. -44,6 [-68,9; -20,3]; 0,001 -1,45 [-2,36; -0,55]; 0,003
Schmerz ^j	38,2 (26,0)	8,3 (14,8)	-29,8 (26,7)	38,9 (37,0)	46,1 (34,2)	7,3 (16,5)	k.A. -37,1 [-55,9; -18,3]; <0,001 -1,63 [-2,56; -0,70]; <0,001
Fatigue ^j	61,8 (17,4)	11,9 (13,3)	-50,0 (19,8)	47,0 (40,9)	43,7 (41,1)	-3,2 (22,0)	k.A. -46,8 [-64,1; -29,5]; <0,001 -2,16 [-3,18; -1,14]; <0,001
Domäne Lebensqualität							
Aktivität	59,7 (22,3)	17,1 (9,3)	-42,6 (26,7)	62,2 (17,1)	55,8 (26,4)	-6,4 (16,1)	k.A. -36,2 [-54,9; -17,5]; <0,001 -2,63 [-3,75; -1,52]; <0,001
Unabhängigkeit	32,2 (25,6)	5,8 (7,3)	-26,4 (21,9)	34,3 (23,5)	35,9 (24,2)	1,4 (17,4)	k.A. -27,8 [-44,3; -11,3]; 0,002 -1,37 [-2,26; -0,47]; 0,004

INQoL-Domäne oder –Subdomäne (mITT-Population)	Mexiletin MW (SD)			Placebo MW (SD)			Mexiletin vs. Placebo
	Baseline ^g	Behand- lungs- ende	Absolute Verän- derung zu Baseline	Baseline ^g	Behand- lungs- ende	Absolute Verän- derung zu Baseline	p-Wert ^h MWD ^d [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]; p-Wert
Soziale Beziehungen	34,9 (23,5)	8,5 (8,2)	-26,5 (22,3)	27,4 (25,3)	30,2 (28,5)	2,8 (14,4)	k.A. -29,3 [-45,2; -13,4]; 0,001 -1,52 [-2,44; -0,61]; 0,002
Emotionen	56,0 (26,4)	16,7 (12,4)	-39,3 (30,6)	47,2 (26,0)	42,5 (29,9)	-4,7 (16,0)	k.A. -34,6 [-55,5; -13,7]; 0,003 -1,39 [-2,29; -0,49]; 0,004
Körperwahrnehmung	49,3 (30,4)	21,8 (24,9)	-27,5 (31,0)	53,6 (21,7)	49,1 (27,5)	-4,5 (32,5)	k.A. -23,0 [-49,3; 3,3]; 0,083 -0,70 [-1,53; 0,13]; 0,093
kombinierte Analyse	n = 12	n = 25		n = 13 ^k	n = 25 ^k		
Domäne Symptomatik							
Muskelschwäche ^j	61,8 (29,2)	30,5 (24,3)	-32,8 (29,5)	64,8 (26,1)	61,7 (28,8)	-1,7 (23,2)	< 0,001 k.A. ^e
Muskelblockade ^j	70,6 (17,7)	30,5 (20,3)	-38,5 (29,2)	67,6 (27,4)	66,1 (30,8)	-3,0 (30,8)	< 0,001 k.A. ^e
Schmerz ^j	38,2 (26,0)	12,9 (22,8)	-25,7 (34,3)	38,9 (37,0)	46,3 (34,3)	7,8 (19,4)	< 0,001 k.A. ^e
Fatigue ^j	61,8 (17,4)	23,8 (30,2)	-30,3 (31,5)	47,0 (40,9)	55,8 (36,1)	1,7 (20,6)	< 0,001 k.A. ^e
Domäne Lebensqualität							
Aktivität	59,7 (22,3)	28,1 (23,9)	-32,9 (26,0)	62,3 (17,1)	60,7 (24,7)	-0,3 (18,4)	< 0,001 k.A. ^e
Unabhängigkeit	32,2 (25,6)	16,2 (21,0)	-16,8 (28,0)	34,3 (23,5)	34,4 (22,9)	1,1 (16,3)	< 0,001 k.A. ^e
Soziale Beziehungen	34,9 (23,5)	17,2 (17,9)	-13,9 (24,5)	27,4 (25,3)	35,6 (27,5)	4,6 (15,6)	< 0,001 k.A. ^e

INQoL-Domäne oder –Subdomäne (mITT-Population)	Mexiletin MW (SD)			Placebo MW (SD)			Mexiletin vs. Placebo
	Baseline ^g	Behand- lungs- ende	Absolute Verän- derung zu Baseline	Baseline ^g	Behand- lungs- ende	Absolute Verän- derung zu Baseline	p-Wert ^h MWD ^d [95%-KI]; p-Wert Hedges'g [95%-KI]; p-Wert
Emotionen	56,0 (26,4)	22,6 (19,1)	-28,9 (28,1)	47,2 (26,0)	50,0 (28,0)	-1,5 (23,4)	< 0,001 k.A. ^e
Körperwahrnehmung	49,3 (30,4)	27,4 (22,7)	-24,1 (32,4)	53,6 (21,7)	50,2 (26,3)	-1,3 (31,0)	< 0,001 k.A. ^e
Lebensqualität gesamt ^f	48,5 (21,1)	27,1 (21,6)	-20,7 (24,6)	47,0 (20,5)	49,9 (22,7)	2,6 (15,0)	< 0,001 k.A. ^e

Nebenwirkungen

Patienten mit mindestens einem...	Mexiletin n (%)	Placebo n (%)
Behandlungsperiode 1	n = 12	n = 13
UE	4 (33,3)	6 (46,2)
SUE	0	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0
Behandlungsperiode 2	n = 13	n = 12
UE	11 (84,6)	3 (25,0)
SUE	0	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (7,7)	0
kombinierte Analyse	n = 25	n = 25
UE	15 (60,0)	9 (36,0)
SUE	0	0
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (4,0)	0
MedDRA-Systemorganklasse^m Preferred Term	Mexiletin Patienten mit Ereignis n (%)	Placebo Patienten mit Ereignis n (%)
kombinierte Analyse	n = 25	n = 25
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	6 (24,0)	2 (8,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (20,0)	3 (12,0)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (16,0)	0
Schlafstörungen	3 (12,0)	0
Erkrankungen des Nerven- systems	3 (12,0)	3 (12,0)

Patienten mit mindestens einem...	Mexiletin n (%)	Placebo n (%)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	3 (12,0)	0

- a) VAS-Wert zu Beginn der Behandlungsperiode gemessen an Tag 1 (Beginn Behandlungsperiode 1) oder Tag 22 (Beginn Behandlungsperiode 2).
- b) Die absolute Veränderung zum Beginn der Behandlungsperiode wird gemessen als Differenz zwischen dem Wert an Tag 18 und Tag 1 für Behandlungsperiode 1 oder Tag 39 und Tag 22 für Behandlungsperiode 2.
- c) Basierend auf einem linearen gemischten Modell mit den Rängen der VAS als abhängige Variable und fixen Effekten für Diagnose, Behandlung, Periode, Baseline-Wert und der Interaktion Diagnose-Behandlung sowie zufälligen Effekten für das Individuum. Der angegebene p-Wert entspricht dem p-Wert für den Behandlungseffekt.
- d) Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung in der Mexiletin-Behandlungsperiode minus der in der Placebo-Behandlungsperiode.
- e) Effektschätzer, welche die intra-individuelle Abhängigkeit der Daten entsprechend des Cross-Over-Designs der Studie berücksichtigen, liegen nicht vor.
- f) Gemessen mittels INQoL: Die unter Morbidität dargestellten Ergebnisse beschreiben das Vorhandensein (Anwesenheit) der Krankheitssymptomatik unabhängig von deren Schwere.
- g) INQoL-Baseline-Werte wurden nur zu Baseline und nicht zu Beginn der Behandlungsperiode 2 erhoben.
- h) Basierend auf einem linearen gemischten Modell mit den INQoL-Rängen als abhängige Variable und fixen Effekten für Diagnose, Behandlung, Periode, Baseline-Wert und der Interaktion Diagnose-Behandlung sowie zufälligen Effekten für das Individuum. Der angegebene p-Wert entspricht dem p-Wert für den Behandlungseffekt.
- i) Baseline Placebo und absolute Veränderung zu Baseline N = 12 für die Subdomäne Unabhängigkeit und Lebensqualität gesamt.
- j) Der INQoL-Punktwert jeder Symptomatik-Subdomäne setzt sich zusammen aus 1. dem Ausmaß des Symptoms, 2. dem Ausmaß an Schwierigkeiten aufgrund des Symptoms und 3. der Bedeutung der Schwierigkeiten aufgrund des Symptoms für den Teilnehmenden.
- k) Baseline Placebo N = 12 und absolute Veränderung zu Baseline für Placebo N = 24 für die Subdomäne Unabhängigkeit und Lebensqualität gesamt.
- l) Lebensqualität-Score des INQoL basierend auf den Subdomänen Aktivität, Unabhängigkeit, Soziale Beziehung, Emotionen und Körperwahrnehmung.
- m) UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in der MYOMEX-Studie.

Abkürzungen: INQoL: Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: visuelle Analogskala.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Erkrankungen:

ca. 530 – 650 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Namuscla® (Wirkstoff: Mexiletin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. April 2019):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/namuscla-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mexiletin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Myotonie erfahrene Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für sämtliches medizinisches Fachpersonal sowie für alle Patienten jeweils ein Schulungsleitfaden für Ärzte bzw. ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Erkrankungen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Mexiletin	13.659,18 € - 40.977,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. August 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken