

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mexiletin (Namuscla®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens.....	3
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	7
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4	Therapiekosten.....	8
3.	Bürokratiekosten	10
4.	Verfahrensablauf	10

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Nach § 35a Absatz 6 SGB V kann der G-BA ebenfalls eine Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V veranlassen für erstattungsfähige Arzneimittel mit einem Wirkstoff, der kein neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Absatz 1 SGB V ist, wenn für das Arzneimittel eine neue Zulassung mit neuem Unterlagenschutz erteilt wird.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Mexiletin zur symptomatischen Behandlung nicht-dystropher myotonischer Erkrankungen ist der 1. Februar 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 VerfO am 31. Januar 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Mexiletin zur symptomatischen Behandlung von Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G19-03) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Mexiletin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mexiletin (Namuscla®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mexiletin wie folgt bewertet:

nicht quantifizierbar

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung:

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Cross-Over-Phase-III-Studie *MYOMEX*, welche ausschließlich in Studienzentren in Frankreich durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit Myotonia congenita und Patienten mit Paramyotonia congenita im Alter von 18 bis 65 Jahren. Insgesamt lief die Studie über eine Dauer von 31,8 Monaten.

Die Cross-Over-Studie umfasste zwei Behandlungsperioden von jeweils 18 – 22 Tagen. Die Studienteilnehmer erhielten in einer Behandlungsperiode Mexiletin und in der anderen Behandlungsperiode Placebo. Per Randomisierung (Verhältnis 1:1) wurde festgelegt, mit welcher Behandlung (Mexiletin oder Placebo) begonnen wurde. In der 2. Behandlungsperiode erhielten die Teilnehmenden dann die jeweils andere Intervention. Zur Vermeidung von Carry-Over-Effekten wurden die beiden Behandlungsperioden durch eine 4- bis 8-tägige Auswaschphase voneinander getrennt, in der keine Intervention erfolgte. Die mediane Dauer der Behandlungsperioden lag für Mexiletin bei 19 Tagen (Minimum: 10 Tage, Maximum: 21 Tage) und für Placebo bei 18 Tagen (Minimum: 17 Tage, Maximum: 22 Tage). Am letzten Tag jeder Behandlungsperiode erfolgte jeweils eine Studienvisite.

In die Studie wurden 26 Personen eingeschlossen. Jedoch schied ein Patient vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation aus der Studie aus, sodass nur 25 Patienten in die Auswertung gingen. Die Studienpopulation ist im Median 45 Jahre alt und größtenteils männlich (68 % Männer, 32 % Frauen). 13 Studienteilnehmer (52 %) waren an Myotonia congenita und 12 Studienteilnehmer (48 %) an Paramyotonia congenita erkrankt. 56 % der Studienteilnehmer hatten bereits vor Studienbeginn Mexiletin eingenommen, wobei 44 % aktuell zum Zeitpunkt des Screenings Mexiletin einnahmen. Für diese Personen erfolgte vor Einnahme der Studienintervention eine 4- bis 8-tägige Auswaschphase.

Primärer Endpunkt der Studie war der Schweregrad der Muskelsteifheit, welcher anhand einer visuellen Analogskala erhoben wurde. Als sekundäre Endpunkte wurden u.a. die körperliche Funktionalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Mortalität

In der *MYOMEX*-Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit

Der Schweregrad der Muskelsteifheit wurde mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS) erfasst. Die VAS bestand aus einer 10 cm geraden horizontalen Linie, die kontinuierlich das Ausmaß der Muskelsteifheit von „keine Steifheit“ (VAS-Wert 0) bis „schlimmst mögliche Steifheit“ (VAS-Wert 100) repräsentiert. Die Patienten schätzten durch eine Markierung auf der Linie den Grad der Muskelsteifheit innerhalb der letzten drei Tage ein. Die Erhebung erfolgte jeweils am ersten und am letzten Tag jeder Behandlungsperiode (Tag 1, 18, 22, 39).

Die VAS zur Muskelsteifheit wird als patientenrelevanter Endpunkt erachtet. Validierte Responseschwellen liegen jedoch nicht vor.

In der kombinierten Analyse der Behandlungseffekte über beide Behandlungssequenzen zeigt sich ein statistisch signifikanter sehr deutlicher Behandlungseffekt zugunsten von Mexiletin im Vergleich zu Placebo. Die patientenberichtete Muskelsteifheit nahm unter der Behandlung mit Mexiletin auf der VAS um 41,7 mm ab; unter der Behandlung mit Placebo betrug die Abnahme auf der VAS hingegen nur 9,0 mm.

Da für die kombinierte Analyse keine Effektschätzer vorliegen, welche die intra-individuelle Abhängigkeit der Daten entsprechend des Cross-Over-Designs der Studie berücksichtigen,

wurden zur Beurteilung die p-Werte aus einem linearen gemischten Modell verwendet, welche als valide eingeschätzt werden.

Im Endpunkt VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit zeigt sich auch bei getrennter Betrachtung für beide Behandlungsperioden jeweils ein statistisch signifikanter und anhand von Hedges´g-Berechnungen klinisch relevanter Unterschied zugunsten der Therapie mit Mexiletin gegenüber Placebo.

Symptomatik anhand des INQoL

Als weiterer Wirksamkeitsendpunkt wird für die Nutzenbewertung das Vorhandensein der Symptome Muskelschwäche, Muskelblockade, Schmerzen und Fatigue am Ende der jeweiligen Behandlungsperiode, gemessen mit dem Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire (INQoL), herangezogen. Dieser Endpunkt wird zusätzlich zu den unter Lebensqualität berichteten Ergebnissen des INQoL dargestellt. Die unter Morbidität dargestellten Ergebnisse beschreiben das Vorhandensein der Krankheitssymptomatik unabhängig von deren Schwere. Die Abwesenheit der häufig bei nicht-dystrophen Myotonien auftretenden Symptome Muskelschwäche, Muskelblockade, Schmerzen und Fatigue wird als bestmögliches Behandlungsergebnis gesehen. Aufgrund einer fehlenden adäquaten statistischen Modellierung der Studienergebnisse für die binären Endpunkte werden die Ergebnisse zur Symptomatik nur deskriptiv dargestellt.

Von den insgesamt 25 Studienteilnehmern berichteten zu Beginn der Studie 24 Patienten (96 %) von Muskelschwäche und Muskelblockaden, 17 Patienten (68 %) von Schmerzen und 20 Patienten (80 %) von Fatigue. Muskelschwäche wurde nach der Behandlung mit Mexiletin von 20 Patienten (80 %) und nach der Behandlung mit Placebo von 23 Patienten (92 %) berichtet. Muskelblockaden traten nach der Mexiletin-Behandlung bei 24 Patienten (96 %) bzw. nach der Placebo-Behandlung bei 23 Patienten auf (92 %). Die Anzahl der Studienteilnehmer mit Schmerzen lag nach der Behandlung mit Mexiletin bei 8 Patienten (32 %) und nach der Behandlung mit Placebo bei 18 Patienten (72 %). Unter Fatigue litten nach der Behandlung mit Mexiletin 13 Patienten (52 %) und nach der Behandlung mit Placebo 20 Patienten (80 %).

Lebensqualität

INQoL

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire (INQoL) erhoben. Der Fragebogen besteht aus den drei Domänen Symptomatik, Lebensqualität und Behandlungseffekt. Die Domäne Symptomatik besteht aus den vier Subdomänen Muskelschwäche, Muskelblockade, Schmerzen und Fatigue. Die Domäne Lebensqualität setzt sich aus den fünf Subdomänen Aktivität (physische Komponente), Unabhängigkeit und soziale Beziehungen (soziale Komponenten) sowie Emotionen und Körperwahrnehmung (psychische Komponenten) zusammen. In der Domäne Behandlungseffekt wird der wahrgenommene und erwartete Behandlungseffekt erfragt.

Bei der Ermittlung der Punktwerte für die Subdomänen zur Symptomatik stehen das Ausmaß an Schwierigkeiten aufgrund der Symptome und deren Wichtigkeit für die Betroffenen im Vordergrund. Daher werden auch die für die Domäne Symptomatik berechneten Punktwerte der Endpunktkategorie Lebensqualität zugeordnet. Höhere Werte repräsentieren eine größere Einschränkung der Lebensqualität. Die Domäne Behandlungseffekt bildet weder Morbidität noch Lebensqualität ab und wird daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

In der kombinierten Analyse beider Behandlungssequenzen zeigt sich für die Domäne Symptomatik in den Subdomänen Muskelschwäche, Muskelblockade, Schmerz und Fatigue jeweils ein statistisch signifikanter sehr deutlicher Behandlungseffekt zugunsten von Mexiletin gegenüber Placebo.

Auch in der Domäne Lebensqualität zeigt sich in der kombinierten Analyse beider Behandlungssequenzen sowohl in der Lebensqualität gesamt als auch in den Subdomänen Aktivität, Unabhängigkeit, soziale Beziehung, Emotionen und Körperwahrnehmung, welche der Lebensqualität gesamt zu Grunde liegen, jeweils ein statistisch signifikanter sehr deutlicher Behandlungseffekt für Mexiletin im Vergleich zu Placebo.

Da für die kombinierten Analysen keine Effektschätzer vorliegen, welche die intra-individuelle Abhängigkeit der Daten entsprechend des Cross-Over-Designs der Studie berücksichtigen, wurden die p-Werte aus einem linearen gemischten Modell verwendet, welche als valide eingeschätzt werden.

Für die Behandlungsperiode 1 ergeben sich anhand von Hedges`g-Berechnungen für die Domäne Symptomatik klinisch relevante Unterschiede für drei der vier erhobenen Symptome (Muskelblockade, Schmerzen und Fatigue). Für die Domäne Lebensqualität ergeben sich anhand von Hedges`g-Berechnungen in vier der fünf Subdomänen (Aktivität, Unabhängigkeit, Soziale Beziehungen und Emotionen) klinisch relevante Verbesserungen zugunsten von Mexiletin.

Für die Behandlungsperiode 2 liegen keine adäquaten Analysen vor, da durch den pharmazeutischen Unternehmer Baselinewerte berichtet wurden, welche laut Studienprotokoll und Studienbericht nicht erhoben wurden, sodass für diese Periode keine separaten Ergebnisse und Effektschätzer dargestellt werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse wurden am letzten Behandlungstag jeder Behandlungsperiode erfasst. Innerhalb der Studie traten bei 15 Patienten (60 %) unter der Behandlung mit Mexiletin und bei 9 Patienten (36 %) unter der Behandlung mit Placebo unerwünschte Ereignisse auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet. Ein schweres UE im Mexiletin-Arm führte bei einem Teilnehmer zum Abbruch der Studie. Unerwünschte Ereignisse jedweden Schweregrades mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ unter der Behandlung mit Mexiletin waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen.

Aufgrund der sehr geringen Ereigniszahl und der kurzen Dauer der Studie *MYOMEX* können jedoch keine belastbaren Aussagen zum Schadenspotential abgeleitet werden.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung lag die randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie *MYOMEX* zugrunde, in der Mexiletin bei erwachsenen Patienten mit Myotonia congenita oder Paramyotonia congenita untersucht wurde.

In dem Morbiditätsendpunkt Muskelsteifheit zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Mexiletin im Vergleich zu Placebo.

In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich für die Domäne Symptomatik in den Subdomänen Muskelschwäche, Muskelblockade, Schmerz und Fatigue jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Mexiletin gegenüber Placebo. In drei der vier Subdomänen (Muskelblockade, Schmerzen und Fatigue) sind die Unterschiede gemäß Hedges`g-Berechnungen klinisch relevant. In der Domäne Lebensqualität zeigen sich ebenfalls in allen Subdomänen statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Mexiletin im Vergleich zu Placebo, wobei die Unterschiede in vier der fünf Subdomänen (Aktivität, Unabhängigkeit, Soziale Beziehungen und Emotionen) gemäß Hedges`g-Berechnungen klinisch relevant sind.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen lassen sich aufgrund der sehr geringen Ereigniszahl und der kurzen Dauer der Studie *MYOMEX* keine belastbaren Aussagen zum Schadenspotential von Mexiletin ableiten.

Somit zeigen sich positive und im Ausmaß beträchtliche Effekte zugunsten von Mexiletin in der Verbesserung der Muskelsteifheit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Da die Patienten in der vorliegenden Studie *MYOMEX* im Median jedoch nur 19 Tage mit Mexiletin bzw. 18 Tage mit Placebo behandelt wurden, ist die Behandlungsdauer zu kurz, um Aussagen zur Nachhaltigkeit der in dieser Studie beobachteten und im Ausmaß beträchtlichen Effekte treffen zu können. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde dargelegt, dass aufgrund des klinisch angewendeten Off-Label-Gebrauches langjährige Erfahrungen für Mexiletin in der Therapie der Myotonie vorliegen. Auf Basis der vorgelegten Daten der Studie *MYOMEX* lässt sich das Schadenspotential von Mexiletin aufgrund der kurzen Studiendauer jedoch nicht beurteilen. Insgesamt kann der Zusatznutzen anhand der vorgelegten Daten daher nicht quantifiziert werden.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich somit für Mexiletin im Vergleich zu Placebo ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Namuscla® mit dem Wirkstoff Mexiletin. Namuscla® wurde als Orphan Drug zugelassen und ist indiziert für die symptomatische Behandlung von Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte und doppelblinde Cross-Over-Phase-III-Studie *MYOMEX* vor, in der Mexiletin gegenüber Placebo verglichen wurde.

In der Morbiditätskategorie Muskelsteifheit zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Mexiletin im Vergleich zu Placebo. Auch in der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich statistisch signifikante und deutliche Vorteile zugunsten von Mexiletin gegenüber Placebo. Das Schadenspotential von Mexiletin ist hingegen aufgrund der sehr geringen Ereigniszahlen und der kurzen Dauer der Studie *MYOMEX* nicht beurteilbar.

Es zeigen sich somit positive und im Ausmaß beträchtliche Effekte zugunsten von Mexiletin im Vergleich zu Placebo. Die Behandlungsdauer in der Studie war jedoch zu kurz, um Aussagen zur Nachhaltigkeit der beobachteten Effekte treffen zu können. Das Schadenspotential ist anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilbar. In der Gesamtschau wird daher ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Mexiletin gegenüber Placebo festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Angaben zur Anzahl der Patienten entsprechen den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Nutzenbewertungsdossier. Zur Ermittlung der Anzahl der Personen in der Gesamtbevölkerung Deutschlands zieht der pharmazeutische Unternehmer Vorausberechnungen des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2019 heran. Weiteren Berechnungen wird eine Prävalenzrate der nicht-dystrophen Myotonie von 1:100.000 zugrunde gelegt, die für England im Jahr 2011 ermittelt wurde. Der geschätzte Anteil erwachsener Patienten mit nicht-dystropher Myotonie von 82 % basiert auf einer Expertenannahme. Zur Darstellung der Unsicherheit veranschlagt der pharmazeutische Unternehmer abschließend einen Anteil von $\pm 10\%$.

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet. Es ist unklar, inwieweit eine für England im Jahr 2011 angegebene Prävalenzrate auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Literaturangaben sind zu entnehmen, dass die Prävalenzrate maßgeblich von der Region abhängt. Des Weiteren fehlen Quellenangaben zum Anteil der erwachsenen Patienten sowie zum Anteil zur Darstellung der Unsicherheiten, für den der pharmazeutische Unternehmer auch keine Begründung angibt.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2019).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mexiletin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlung stage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mexiletin	167 mg - 500mg	167 mg - 500mg	1 x 167 mg - 3 x 167 mg	365	365 x 167 mg - 1.095 x 167 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekena bgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mexiletin	100 Hartkapseln	3.967,31 €	1,77 €	223,30 €	3.742,24 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 31. Januar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Mexiletin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Mai 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Juni 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Juli 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. August 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. Juni 2019	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Juni 2019 2. Juli 2019 16. Juli 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. August 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken