



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

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	11
5. Beschluss	13
6. Anhang.....	22
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	22
B. Bewertungsverfahren	28
1. Bewertungsgrundlagen.....	28
2. Bewertungsentscheidung	28
2.1 Nutzenbewertung	28
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	28
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	28
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
2.1.4 Therapiekosten.....	28
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	29
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	32
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	33
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	33
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	34
5.1 Stellungnahme der Lupin Europe GmbH	34
5.2 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	63
5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.	68

D. Anlagen	78
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	78
2. Nachreichte Daten nach mündlicher Anhörung von Lupin	94

A. Tragende Gründe und Beschluss

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.

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mexiletin wie folgt bewertet:

nicht quantifizierbar

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 Nutzenbewertungsossier. 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/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mexiletin	167 mg -	167 mg -	1 x 167 mg -	365	365 x 167 mg -
	500mg	500mg	3 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 (Apothekenabgabepreis)	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 Stellungnahmen, 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



5. Beschluss

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 27.08.2019 B7

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:²

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
Gesamt mortalität	Es traten keine Todesfälle auf.		

² 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 ⁱ	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-Taxe: 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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Dezember 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der 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
Gesamt mortalität	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 p-Wert ^c MWD ^d [95 %-KI]; p-Wert Hedges'g [95 %-KI]; p-Wert
	Behandlungsbeginn (mm) ^a	Absolute Veränderung zum Beginn der Behandlungsperiode (mm) ^b	Behandlungsbeginn (mm) ^a	Absolute Veränderung zum Beginn der Behandlungsperiode (mm) ^b	
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 p-Wert ^h MWD ^d [95 %-KI]; p-Wert Hedges'g [95 %-KI]; p-Wert
	Baseline ^g	Behandlungsende	Absolute Veränderung zu Baseline	Baseline ^g	Behandlungsende	Absolute Veränderung zu Baseline	
Behandlungsperiode 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



INQoL-Domäne oder -Subdomäne (mITT-Population)	Mexiletin MW (SD)			Placebo MW (SD)			Mexiletin vs. Placebo p-Wert ^h MWD ^g [95 %-KI]; p-Wert Hedges'g [95 %-KI]; p-Wert
	Baseline ^a	Behandlungsende	Absolute Veränderung zu Baseline	Baseline ^a	Behandlungsende	Absolute Veränderung zu Baseline	
Fatigue ^l	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
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 ^l	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. ^o
Muskelblockade ^l	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. ^o
Schmerz ^l	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. ^o
Fatigue ^l	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. ^o
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. ^o
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. ^o
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. ^o



INQoL-Domäne oder -Subdomäne (mITT-Population)	Mexiletin MW (SD)			Placebo MW (SD)			Mexiletin vs. Placebo p-Wert ^h MWD ^g [95 %-KI]; p-Wert Hedges'g [95 %-KI]; p-Wert
	Baseline ^g	Behand- lungsende	Absolute Verände- rung zu Baseline	Baseline ^g	Behand- lungsende	Absolute Verände- rung zu Baseline	
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 Gastrointestinaltrakts	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 Nervensystems	3 (12,0)	3 (12,0)
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 bis 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-Taxe: 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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Mexiletin zur symptomatischen Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen 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 pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Januar 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Mexiletin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 8. Juli 2019 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mexiletin - Gemeinsamer Bundesausschuss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mexiletin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Mexiletin
- **Handelsname:** Namuscla®
- **Therapeutisches Gebiet:** Myotonie (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lupin Europe GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-02-01-D-427)

Modul 1

(PDF 769,8 kB)

Modul 2

(PDF 655,6 kB)

Modul 3

(PDF 1,2 MB)

Modul 4

(PDF 3,5 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,1 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 119,5 kB)

Stellungnahmeverfahren

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/438/>

02.05.2019 - Seite 1 von 2

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2019
 - Mündliche Anhörung: 11.06.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.06.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,5 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Mexiletin - 2019-02-01-D-427*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.06.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.06.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.06.2019 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Mexiletin**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lupin Europe GmbH	23.05.2019
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2019
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold und Prof. Dr. med. Stephan Zierz Dr. med. Carsten Schröter	23.05.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lupin Europe GmbH						
Meier, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Foerster, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Walzer, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Schleich, Hr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kumpf, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold und Prof. Dr. med. Stephan Zierz Dr. med. Carsten Schröter						
Zierz, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Lupin Europe GmbH

Datum	23. Mai 2019
Stellungnahme zu	Mexiletin / Namuscla®
Stellungnahme von	Lupin Europe GmbH Hanauer Landstraße 139 - 143 60314 Frankfurt am Main, Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nicht-dystrophe myotone Erkrankungen sind eine Gruppe von sehr seltenen, genetisch-bedingten Erkrankungen der Muskulatur. Das charakteristische Symptom der nicht-dystrophen myotonen Störungen ist die Muskelsteifheit, welche durch eine verlängerte Kontraktion, respektive verzögerte Relaxion des Muskels hervorgerufen wird. In der wissenschaftlichen Diskussion wird für nicht dystrophe Myotonien im Allgemeinen eine Prävalenz von 1:100.000 Personen angenommen, was auch der Wahrnehmung spezialisierter Ärzte der deutschen Versorgungsrealität entspricht (Horga et al., 2013, Deenen et al., 2015, Jurkat-Rott und Lehmann-Horn, 2007, Jurkat-Rott und Lehmann-Horn, 2009). Bis zur Zulassung von Mexiletin (Namuscla®) standen in Deutschland zur Behandlung von nicht-dystrophen myotonen Störungen keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Es erfolgte eine symptomatische Behandlung im Sinne von „Best Supportive Care“.</p> <p>Mexiletin ist ein Antiarrhythmikum der Klasse 1b, welches von der Europäischen Kommission im Dezember 2018 für die symptomatische Behandlung der Myotonie bei erwachsenen Patienten mit einer nicht-dystrophen Erkrankung als Orphan Drug zugelassen wurde.</p> <p>Die Ergebnisse der eingereichten MYOMEX Studie, welche an 6 französischen Zentren durchgeführt wurde, sind dabei konsistent mit den publizierten Daten der multizentrischen, internationalen Studie von Statland (Statland et al., 2012). Beide randomisierten, kontrollierten Studien zeigen eine sofortige Verbesserung der Symptomatik der nicht-dystrophen Myotonie sowie einer Verbesserung der körperlichen Aktivität und Lebensqualität und waren Grundlage der regulatorischen Zulassung von Mexiletin in der neuen Indikation.</p> <p>Bei der MYOMEX Studie handelt es sich um eine akademische und von Lupin Europe komplett unabhängige Studie. Der pU hatte auf Studiendesign, Auswertungen und kommende Publikationen keinen Einfluss.</p> <p>Zur Bewertung im Rahmen des AMNOG-Verfahrens wurden die Studienunterlagen zur randomisierten kontrollierten</p>	

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie MYOMEX eingereicht. Außerdem wurde auch die supportive Studie von Statland beschrieben. Beide Studien hatten eine Reduktion der Schwere der Symptomatik als Endpunkt, nicht das Vorhandensein von Symptomen. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in der Bewertung der Symptomatik weitere Analysen anhand der Subdomänen des INQoLs über das Vorhandensein von Symptomen durchgeführt und den von Lupin Europe dargestellten Daten hinzugefügt. Dabei bleibt allerdings zu berücksichtigen, dass der INQoL durch die Art und Weise der Erhebung hierfür nicht entwickelt wurde. Innerhalb des INQoLs wird zunächst binär nach dem Vorhandensein von Muskelblockade, -schwäche, Schmerzen und Müdigkeit gefragt und dann das Ausmaß erhoben. Mexiletin beeinflusst nicht die genetische Ursache der Erkrankung und stellt somit keine kurative, sondern eine symptomatische Behandlung dar. Ein Behandlungseffekt einer anti-myotonen Therapie in klinischen Studien wird als Reduktion des Schweregrades der Symptomatik gemessen. Dies geschieht mit einer Skala, die zwar auch Symptomfreiheit einschließt, jedoch nicht ein binäres System darstellt, welches das Vorhandensein des Symptoms abfragt. Des Weiteren fordert auch das IQWiG im Methodenpapier 5.0 explizit, dass zur Erfassung der Lebensqualität „hierfür Instrumente zu fordern [sind], die für den Einsatz in klinischen Studien geeignet sind“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017). Das IQWiG verweist hierbei auf das ‘Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-Related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products’ von der EMA, welches eindeutig eine Differenzierung zwischen der Lebensqualität und den typischen Symptomen einer Erkrankung hinweist: „[...], HRQL should be clearly differentiated from the core symptoms of a disease (e.g. pain, migraine, pyrosis...) assessed by the patient himself which are well-accepted primary and secondary efficacy endpoints in registration trials.“ (European Medicine Agency (EMA), 2005). Unbelassen der methodischen Zweifel zeigen die Analysen des Gemeinsamen Bundesausschusses die Wirksamkeit von Mexiletin.</p> <p>Es gibt keine pharmakologische Evidenz, dass Mexiletin seine Wirksamkeit bei einer Langzeitbehandlung der nicht dystrophen Myotonie über die Zeit verliert bzw. diese abnimmt. Eine Datenbankanalyse aus England mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 4,8 Jahren hat gezeigt, dass Patienten mit nicht-dystropher Myotonie auch über Jahre auf eine anti-myotone Behandlung mit Mexiletin ansprechen (Suetterlin et al., 2015). Die EMA hat diese Studie im Rahmen der Zulassung als zusätzliche unterstützende Evidenz akzeptiert.</p> <p>Insgesamt wurde für Mexiletin in der MYOMEX Studie mit einer Reduktion der Muskelsteifheit, einer Verbesserung der</p>	

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>körperlichen Aktivität und Lebensqualität ein klinisch bedeutsamer Behandlungsvorteil gezeigt. Mexiletin wies insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf und war über die gesamte Behandlungsdauer gut verträglich.</p> <p>Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann des Weiteren in der MYOMEX Studie ausgeschlossen werden, da der statistische Analyseplan zwar nach dem sogenannten Database Lock entwickelt wurde, allerdings vor der Entblindung der Studie.</p> <p>Die im Dossier aufgeführten positiven Effekte des Orphan Drugs Mexiletin konnten bei den meisten patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten mit einem geringen, aber signifikanten und klinisch relevanten Ausmaß nachgewiesen werden. Lediglich bei einem der verschiedenen Sicherheitsendpunkte wurde ein geringerer Nutzen festgestellt, welcher allerdings durch die positiven Effekte in der Gesamtbetrachtung vernachlässigt werden kann.</p> <p>Aus den im Dossier zusammengefassten Ergebnissen ergibt sich aus Sicht des pU für Mexiletin ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der durch die Zulassung definierten Zielpopulation.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt 2.3 S. 8	<p>Liste der verwendeten Quellen</p> <p>Der G-BA stellt in seiner Bewertung zur Liste der verwendeten Quellen fest:</p> <p><i>„Zur supportiven Studie liegen eine Publikation (Statland, 2012 [17]) und ein Studienregistereintrag [4] vor. Studienprotokoll, Studienbericht, und SAP liegen für die Studie nicht vor, weshalb unklar ist, ob die Analysen a priori so geplant waren wie sie berichtet werden. Weiterhin fehlen eine detaillierte Ergebnisdarstellung, Angaben zu Protokolländerungen und -verletzungen, eine Übersicht über die Begleitmedikation und eine Beschreibung der Erfassung der UE. (...) Daher wird die Studie NCT00832000 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i></p> <p><u>Kommentierung Lupin Europe:</u></p> <p>Statland (2012) (NCT00832000) stellt eine supportive Studie dar. Es handelt sich um eine akademische, Investigator-initiierte, von Lupin Europe komplett unabhängige Studie. Lupin Europe bezieht sich nur auf die peer-reviewte Publikation. Es liegen keine weiteren Informationen zum Studienprotokoll, -bericht und SAP vor. Eine Verzerrung der Daten kann deshalb nicht ausgeschlossen werden. Die multizentrische, internationale Studie bestätigt jedoch konsistent die Ergebnisse der MYOMEX Studie, dass Mexiletin zu einer sofortigen Verbesserung der Symptomatik der nicht-dystrophen Myotonie sowie einer Verbesserung der körperlichen Aktivität und Lebensqualität führt. Die EMA hat diese Studie im Rahmen der Zulassung als zusätzliche unterstützende Evidenz akzeptiert.</p>	

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt 2.5.2 S. 17	<p>Charakterisierung der patientenrelevanten Endpunkte</p> <p>Der G-BA stellt in seiner Bewertung des „Chair Test“ fest:</p> <p><i>„Aufgrund der fehlenden Standardisierung und fehlender Nachweise für die Validität wird der „Chair Test“ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“</i></p> <p><u>Kommentierung Lupin Europe:</u></p> <p>Bei Patienten mit einer Myotonie liegt eine Einschränkung von einfachen, oft schnell durchgeführten Aktivitäten vor. Die Patienten haben Probleme bei Treppen steigen, können nicht, wenn notwendig, schnell gehen und bekunden Mühe beim Aufstehen (Trip et al., 2009b). Der „Chair Test“ in der MYOMEX Studie wurde herangezogen, um den Behandlungseffekt von Mexiletin auf die Einschränkung dieser Funktionalität zu bestimmen und wird vom G-BA auch als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Bei der MYOMEX Studie handelt es sich um eine akademische und von Lupin Europe komplett unabhängige Studie. Der pU hatte auf Studiendesign, Auswertungen und kommende Publikationen keinen Einfluss.</p> <p>Der von den MYOMEX Prüfern genutzte Test misst die Zeit, die ein Patient benötigt, um von einem Stuhl aufzustehen, um diesen herumzugehen und sich wieder zu setzen. In diesem Zusammenhang bleibt zu erwähnen, dass der angewandte Test durchaus als Proxy für eine patientenrelevante Verbesserung der</p>	

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aktivitäten im Alltag angesehen werden kann.</p> <p>Es fehlen Angaben zur Beschaffenheit und den Charakteristika des Stuhls sowie Geh-Radius um den Stuhl. Der positive Behandlungseffekt von Mexiletin beim „Chair Test“ unterstützt jedoch, konsistent mit den Ergebnissen des VAS Test, eine Verbesserung der patientenrelevanten Symptomatik der Myotonie.</p>	
<p>Abschnitt 2.5.2 S. 19</p>	<p>Charakterisierung der patientenrelevanten Endpunkte</p> <p>Der G-BA stellt in seiner Bewertung des „Clinical Myotonia Rating Scale (CMS)“ fest:</p> <p><i>„In der Gesamtschau wird aufgrund der Unklarheiten bei der Operationalisierung, der unklaren Inhaltsvalidität und der unzureichenden Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften der Endpunkt CMS nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“</i></p> <p><u>Kommentierung Lupin Europe:</u></p> <p>Bei der MYOMEX Studie handelt es sich um eine akademische und von Lupin Europe komplett unabhängige Studie. Der pU hatte auf Studiendesign, Auswertungen und kommende Publikationen keinen Einfluss.</p> <p>Die CMS Skala bewertet das Ausmaß der Myotonie anhand von 2 Skalen: dem klinischen Schweregrad und der Invaliditätsskala. Beide Skalen messen patientenrelevante Verbesserungen der Aktivitäten im Alltag. Dabei bleibt zu berücksichtigen, dass die CMS Skala als neues Instrument durch die MYOMEX Prüfärzte innerhalb der Studie validiert wurde. Aufgrund der Unabhängigkeit der Prüfärzte hat Lupin Europe lediglich Zugriff auf die im klinischen</p>	

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienbericht enthaltenen Daten. Die Validierung der Skala wird durch die von den Prüfarzten in einer peer-reviewten Zeitschrift geplanten, zukünftigen Publikation erfolgen.</p> <p>Die Ergebnisse der patientenrelevanten CMS Skala stellen einen weiteren Evidenzbaustein dar, der die Ergebnisse der MYOMEX Studie unterstützt und konsistent bestätigt.</p>	
<p>Abschnitt 2.5.2 S. 21, 30</p>	<p>Charakterisierung der patientenrelevanten Endpunkte</p> <p>Der G-BA stellt in seiner Bewertung des Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire (INQoL) fest:</p> <p><i>„Zusätzlich zu den Punktwerten erfolgt eine Analyse über das generelle Vorhandensein der 4 mit dem INQoL erfragten Symptome. Die Ergebnisse dieser Auswertung erfolgt im Abschnitt Morbidität.“</i></p> <p><u>Kommentierung Lupin Europe:</u></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in der Bewertung der Symptomatik weitere Analysen anhand der Subdomainen des INQoLs durchgeführt und den von Lupin Europe dargestellten Daten hinzugefügt. Dabei bleibt allerdings zu berücksichtigen, dass der INQoL durch die Art und Weise der Erhebung hierfür nicht das geeignete Instrument ist. Innerhalb des INQoLs wird zunächst binär nach dem Vorhandensein von Muskelblockade, -schwäche, Schmerzen und Müdigkeit gefragt und dann das Ausmaß der Beinträchtigkeit erhoben.</p> <p>Mexiletin beeinflusst nicht die genetische Ursache der Erkrankung und stellt somit keine kurative, sondern eine symptomatische Behandlung dar. Aus diesem Grund wird der Schweregrad der Symptomatik und deren Einfluss</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf die Lebensqualität und nicht dessen Vorhandensein erhoben. Des Weiteren fordert auch das IQWiG im Methodenpapier 5.0 explizit, dass zur Erfassung der Lebensqualität „hierfür Instrumente zu fordern [sind], die für den Einsatz in klinischen Studien geeignet sind“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017). Das IQWiG verweist hierbei auf das ‘Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-Related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products’ von der EMA, welches eindeutig eine Differenzierung zwischen der Lebensqualität und der typischen Symptomen einer Erkrankung hinweist: „[...], HRQL should be clearly differentiated from the core symptoms of a disease (e.g. pain, migraine, pyrosis...) assessed by the patient himself which are well-accepted primary and secondary efficacy endpoints in registration trials.“ (European Medicine Agency (EMA), 2005)</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		deskriptiv dargestellt.
Abschnitt 2.5.3 S.23	<p>Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene</p> <p>Der G-BA stellt in seiner Bewertung zum Verzerrungspotential der MYOMEX-Studie fest:</p> <p><i>„Der SAP liegt ausschließlich in der Version 5.1. (vom 27.07.2015) vor, welche ca. 1,5 Jahre nach Studienende erstellt wurde. Abweichungen zwischen im Studienprotokoll geplanten und im SAP beschriebenen Analysen liegen vor.“</i></p> <p><u>Kommentierung Lupin Europe:</u></p> <p>Das Datum für das sog. Database Lock der MYOMEX Studie war der 02. Februar 2015. Der Database Lock wurde durch die spezialisierte und unabhängig agierende Agentur, UMANIS, Levallois-Perret, Frankreich (https://www.umanis.com) durchgeführt.</p> <p>Das Datum für die Entblindung der MYOMEX Studie war der 25. September 2015. Die Entblindung der Studie wurde durch Keyrus Biopharma, Levallois-Perret, Frankreich, umgesetzt.</p> <p>Somit wurde der SAP nach Database Lock, aber vor der Entblindung erstellt, weshalb eine ergebnisgesteuerte</p>	

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Berichterstattung ausgeschlossen werden kann.	
Abschnitt 2.5.3 S.23	<p>Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene</p> <p>Der G-BA stellt in seiner Bewertung zum Verzerrungspotential der MYOMEX Studie fest:</p> <p><i>„Eine Verzerrung durch Perioden- und Carry-Over-Effekt aufgrund des Cross-Over-Designs kann nicht ausgeschlossen werden.“</i></p> <p><u>Kommentierung Lupin Europe:</u></p> <p>Der Hauptnachteil eines Crossover-Studiendesigns besteht darin, dass direkte Behandlungseffekte mit Carry-Over Effekten überlagert werden können, da letztere Effekte nicht separat abgeschätzt werden können. Um die Auswirkungen eines möglichen Carry-Over Effektes zu minimieren, wurde deshalb eine Wash-out Phase zwischen den beiden Behandlungsperioden durchgeführt. Dabei betrug die Dauer mindestens 4 Tage (maximal 8 Tage) mit folgender Rationale:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Halbwertszeit von Mexiletin beträgt etwa 10-12 Stunden (Labbe und Turgeon, 1999). Daher wurde angenommen, dass das Medikament 4 Tage nach Beendigung der Behandlung vollständig eliminiert sein sollte. Dies wurde dadurch bestätigt, dass die Plasma-Mexiletin-Konzentrationen zu Beginn jeder Periode für alle Patienten bei null oder unter der Nachweisgrenze lagen (MYOMEX (CSR), 2017). 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Ein längerer Wash-out Zeitraum hätte die behandlungsfreie Zeit verlängert, was grundsätzlich unethisch gewesen wäre, da den Patienten unnötig lange eine effektive Therapie vorenthalten worden wäre. <p>Wie im Studienbericht von MYOMEX dargestellt, zeigte die statistische Analyse zur Beurteilung der Wirksamkeit, dass die Behandlungssequenz keinen signifikanten Effekt hatte (siehe Tabelle 2) und ein möglicher Carry-Over Effekt ausgeschlossen werden konnte.</p> <p>Um einen Carry-Over Effekt weiter zu untersuchen, wurden vom pU zusätzliche Analysen für die Einreichung bei der Europäischen Arzneimittelkommission durchgeführt, <i>i)</i> zur Behandlungsperiode 1 und 2 und <i>ii)</i> zur Vorbehandlung.</p> <p><i>i)</i></p> <p>Wie im Folgenden gezeigt, bestätigen alle Ergebnisse der Behandlungsperiode 1 die ursprünglich für beide Behandlungsperioden zusammen vorgelegten Ergebnisse, was die Wirksamkeit von Mexiletin belegt und die Hypothese eines Carry-over weiter widerlegt.</p> <p>Endpunkt: VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit</p> <p>Deskriptive Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse (wie von Lupin Europe im Dossier zur Nutzenbewertung auf den Seiten 84-87 von Modul 4 dargestellt) nach Behandlungszeitraum werden in Tabelle 1 für die gesamte mITT-Population (modified intent-to-treat) (unabhängig von der Myotonie-Diagnose) dargestellt.</p>	<p>Da für die kombinierte Analyse keine Effektschätzer vorliegen, welche die intra-individuelle Abhängigkeit</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																									
	<p><i>Tabelle 1: VAS – Deskriptive Analyse der Werte zur Muskelsteifheit für Periode 1 und 2- mITT Population</i></p> <table border="1" data-bbox="414 632 1621 1385"> <thead> <tr> <th>Zeitpunkt</th> <th>Parameter</th> <th>Statistik</th> <th>Placebo (N=25)</th> <th>Mexiletin (N=25)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Periode 1</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Tag 1 (Behandlungsbeginn Periode 1)</td> <td rowspan="4">VAS [mm]</td> <td>N</td> <td>13</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>70,1 (17,0)</td> <td>68,1 (14,8)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>74,0</td> <td>68,5</td> </tr> <tr> <td>[Min ; Max]</td> <td>[36 ; 98]</td> <td>[39 ; 87]</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Tag 18 (Behandlungsende Periode 1)</td> <td rowspan="4">VAS [mm]</td> <td>N</td> <td>13</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>57,8 (33,6)</td> <td>20,3 (13,8)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>65,0</td> <td>15,0</td> </tr> <tr> <td>[Min ; Max]</td> <td>[0 ; 92]</td> <td>[2 ; 54]</td> </tr> <tr> <td rowspan="4"></td> <td rowspan="4">Absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn [mm]</td> <td>N</td> <td>13</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>-12,3 (37,5)</td> <td>-47,8 (21,2)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>-5,0</td> <td>-52,0</td> </tr> <tr> <td>[Min ; Max]</td> <td>[-94 ; 35]</td> <td>[-71 ; -3]</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Periode 2</td> </tr> </tbody> </table>	Zeitpunkt	Parameter	Statistik	Placebo (N=25)	Mexiletin (N=25)	Periode 1					Tag 1 (Behandlungsbeginn Periode 1)	VAS [mm]	N	13	12	Mittelwert (SD)	70,1 (17,0)	68,1 (14,8)	Median	74,0	68,5	[Min ; Max]	[36 ; 98]	[39 ; 87]	Tag 18 (Behandlungsende Periode 1)	VAS [mm]	N	13	12	Mittelwert (SD)	57,8 (33,6)	20,3 (13,8)	Median	65,0	15,0	[Min ; Max]	[0 ; 92]	[2 ; 54]		Absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn [mm]	N	13	12	Mittelwert (SD)	-12,3 (37,5)	-47,8 (21,2)	Median	-5,0	-52,0	[Min ; Max]	[-94 ; 35]	[-71 ; -3]	Periode 2					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.
Zeitpunkt	Parameter	Statistik	Placebo (N=25)	Mexiletin (N=25)																																																							
Periode 1																																																											
Tag 1 (Behandlungsbeginn Periode 1)	VAS [mm]	N	13	12																																																							
		Mittelwert (SD)	70,1 (17,0)	68,1 (14,8)																																																							
		Median	74,0	68,5																																																							
		[Min ; Max]	[36 ; 98]	[39 ; 87]																																																							
Tag 18 (Behandlungsende Periode 1)	VAS [mm]	N	13	12																																																							
		Mittelwert (SD)	57,8 (33,6)	20,3 (13,8)																																																							
		Median	65,0	15,0																																																							
		[Min ; Max]	[0 ; 92]	[2 ; 54]																																																							
	Absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn [mm]	N	13	12																																																							
		Mittelwert (SD)	-12,3 (37,5)	-47,8 (21,2)																																																							
		Median	-5,0	-52,0																																																							
		[Min ; Max]	[-94 ; 35]	[-71 ; -3]																																																							
Periode 2																																																											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		Tag 22 (Behandlungsbeginn Periode 2)	VAS [mm]	N Mittelwert (SD) Median [Min ; Max]	12 80,7 (18,4) 86,0 [27 ; 95]	13 64,0 (28,1) 73,0 [11 ; 100]	
		Tag 39 (Behandlungsende Periode 2)	VAS [mm]	N Mittelwert (SD) Median [Min ; Max]	12 75,2 (28,6) 86,0 [10 ; 98]	13 28,0 (23,5) 22,0 [1 ; 72]	
			Absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn [mm]	N Mittelwert (SD) Median [Min ; Max]	12 -5,4 (20,4) 2,0 [-63 ; 9]	13 -36,0 (32,4) -32,0 [-93 ; 35]	
	Referenz: (MYOMEX (CSR), 2017), Tabelle 14.2.1.1.A In Periode 1 lagen die mittleren Werte zur Muskelsteifheit für Patienten, die Mexiletin erhielten, bei 68,5 zu Studienbeginn (V2) und sanken am Ende der Behandlungsperiode (V3) auf 15,0, während sich die Werte für Placebo fast nicht änderten (74,0 vs. 65,0 zu Studienbeginn bzw. am Ende der Behandlung). Dies entspricht einer medianen Veränderung von -75% des Wertes zur Muskelsteifheit im Vergleich zum Ausgangswert für Patienten unter Mexiletin (gegenüber -7% mediane Veränderung für Patienten unter Placebo) (MYOMEX Studienbericht,						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>Tabelle 14.2.1.1.1.A).</p> <p>In Periode 2 lagen die mittleren Werte zur Muskelsteifheit für Patienten, die Mexiletin erhielten, bei 73,0 zu Studienbeginn (V4) und sanken am Ende der Behandlungsperiode (V5) auf 22,0, während sich die Placebo-Patienten nicht veränderten (86,0 vs. 86,0 zu Studienbeginn bzw. am Ende der Behandlung). Dies entspricht einer medianen Veränderung von -78% des Wertes zur Muskelsteifheit im Vergleich zum Ausgangswert für Patienten unter Mexiletin (gegenüber +2% mediane Veränderung für Patienten unter Placebo) (MYOMEX Studienbericht, Tabelle 14.2.1.1.1.A).</p> <p>Unterschied der Behandlungssequenz</p> <p>Wie bereits im MYOMEX Studienbericht dargestellt, zeigte das zugrundeliegende statistische Modell (mixed effect linear model) zur Bewertung eines möglichen Carry-Over Effekts keinen signifikanten Effekt der Behandlungssequenz ($p = 0,845$) (Tabelle 2). Daher wurde die Hypothese eines Carry-Over Effekts abgelehnt und die Daten aus den beiden Perioden in nachfolgenden Analysen zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Mixed Effect Linear Model für die absolute Veränderung der Muskelsteifheit zu Baseline – mITT Population</i></p> <table border="1" data-bbox="414 1185 1621 1382"> <thead> <tr> <th>Diagnose</th> <th>Parameter</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Gesamtpopulation</td> <td>Diagnose</td> <td>0,716</td> </tr> <tr> <td>Behandlung</td> <td>< 0,001</td> </tr> <tr> <td>Periode</td> <td>0,133</td> </tr> </tbody> </table>	Diagnose	Parameter	p-Wert	Gesamtpopulation	Diagnose	0,716	Behandlung	< 0,001	Periode	0,133	
Diagnose	Parameter	p-Wert										
Gesamtpopulation	Diagnose	0,716										
	Behandlung	< 0,001										
	Periode	0,133										

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
		Sequenz	0,845																																														
		Behandlung-Diagnose Interaktion	0,357																																														
		Baseline Wert	0,002																																														
Referenz: (MYOMEX (CSR), 2017), Tabelle 14.2.1.2.A																																																	
<p>Endpunkt: INQoL</p> <p>Im Nutzendossier des pU wurden die Ergebnisse zum INQoL in Tabelle 4-45 (S. 114-115) dargestellt. Zusätzlich werden im Folgenden die Ergebnisse für Periode 1 je Studiengruppe aufgeführt.</p>																																																	
<p><i>Tabelle 3: INQoL zu Behandlungsbeginn und -ende - mITT Population, Periode 1</i></p> <table border="1" data-bbox="439 936 1594 1378"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Domäne</th> <th rowspan="2">Parameter</th> <th colspan="3">Mexiletin (N=12)</th> <th colspan="3">Placebo (N=13)</th> </tr> <tr> <th>Baseline</th> <th>Ende der Behandlungsperiode</th> <th>Absolute Veränderung</th> <th>Baseline</th> <th>Ende der Behandlungsperiode</th> <th>Absolute Veränderung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Schwäche</td> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>61,8 (29,2)</td> <td>27,2 (15,8)</td> <td>-34,6 (30,3)</td> <td>64,8 (26,1)</td> <td>56,3 (31,5)</td> <td>-8,5 (23,5)</td> </tr> <tr> <td>Med [Range]</td> <td>68,4 [0;95]</td> <td>31,6 [0;58]</td> <td>-36,8 [-95;26]</td> <td>63,2 [16;95]</td> <td>63,2 [0;90]</td> <td>-5,3 [-53;26]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Muskelblockade</td> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>70,6 (17,7)</td> <td>23,3 (9,9)</td> <td>-47,4 (21,9)</td> <td>67,6 (27,4)</td> <td>64,8 (29,6)</td> <td>-2,8 (35,3)</td> </tr> <tr> <td>Med</td> <td>68,4 [37;95]</td> <td>21,1</td> <td>-50,0 [-74;-</td> <td>78,9 [0;95]</td> <td>78,9 [0;95]</td> <td>0,0 [-58;84]</td> </tr> </tbody> </table>						Domäne	Parameter	Mexiletin (N=12)			Placebo (N=13)			Baseline	Ende der Behandlungsperiode	Absolute Veränderung	Baseline	Ende der Behandlungsperiode	Absolute Veränderung	Schwäche	Mittelwert (SD)	61,8 (29,2)	27,2 (15,8)	-34,6 (30,3)	64,8 (26,1)	56,3 (31,5)	-8,5 (23,5)	Med [Range]	68,4 [0;95]	31,6 [0;58]	-36,8 [-95;26]	63,2 [16;95]	63,2 [0;90]	-5,3 [-53;26]	Muskelblockade	Mittelwert (SD)	70,6 (17,7)	23,3 (9,9)	-47,4 (21,9)	67,6 (27,4)	64,8 (29,6)	-2,8 (35,3)	Med	68,4 [37;95]	21,1	-50,0 [-74;-	78,9 [0;95]	78,9 [0;95]	0,0 [-58;84]
Domäne	Parameter	Mexiletin (N=12)			Placebo (N=13)																																												
		Baseline	Ende der Behandlungsperiode	Absolute Veränderung	Baseline	Ende der Behandlungsperiode	Absolute Veränderung																																										
Schwäche	Mittelwert (SD)	61,8 (29,2)	27,2 (15,8)	-34,6 (30,3)	64,8 (26,1)	56,3 (31,5)	-8,5 (23,5)																																										
	Med [Range]	68,4 [0;95]	31,6 [0;58]	-36,8 [-95;26]	63,2 [16;95]	63,2 [0;90]	-5,3 [-53;26]																																										
Muskelblockade	Mittelwert (SD)	70,6 (17,7)	23,3 (9,9)	-47,4 (21,9)	67,6 (27,4)	64,8 (29,6)	-2,8 (35,3)																																										
	Med	68,4 [37;95]	21,1	-50,0 [-74;-	78,9 [0;95]	78,9 [0;95]	0,0 [-58;84]																																										
<p>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.</p> <p>Für die Behandlungsperiode 1 ergeben sich anhand von Hedges`g-Berechnungen für die</p>																																																	

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		[Range]		[5;37]	11]					<p>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.</p> <p>Für die Behandlungsperiode 2 liegen keine adäquaten Analysen vor, da durch den pharmazeutischen</p>
Schmerzen	Mittelwert (SD)	38,2 (26,0)	8,3 (14,8)	-29,8 (26,7)	38,9 (37,0)	46,1 (34,2)	7,3 (16,5)			
	Med [Range]	52,6 [0;68]	0,0 [0;47]	-39,5 [-68;0]	42,1 [0;84]	52,6 [0;84]	0,0 [-16;47]			
Müdigkeit	Mittelwert (SD)	61,8 (17,4)	11,9 (13,3)	-50,0 (19,8)	47,0 (40,9)	43,7 (41,1)	-3,2 (22,0)			
	Med [Range]	65,8 [32;84]	7,9 [0;37]	-50,0 [-79;-11]	57,9 [0;95]	57,9 [0;95]	0,0 [-53;37]			
Aktivität	Mittelwert (SD)	59,7 (22,3)	17,1 (9,3)	-42,6 (26,7)	62,2 (17,1)	55,8 (26,4)	-6,4 (16,1)			
	Med [Range]	68,1 [17;86]	16,7 [4;40]	-54,7 [-64;20]	72,2 [31;82]	52,8 [17;93]	0,0 [-39;18]			
Unabhängigkeit	Mittelwert (SD)	32,2 (25,6)	5,8 (7,3)	-26,4 (21,9)	34,3 (23,5)*	35,9 (24,2)	1,4 (17,4)*			
	Med [Range]	33,4 [0;75]	4,2 [0;22]	-27,8 [-58;0]	36,2 [0;83]*	38,9 [0;83]	1,4 [-25;39]*			
Soziale Beziehungen	Mean (SD)	34,9 (23,5)	8,5 (8,2)	-26,5 (22,3)	27,4 (25,3)	30,2 (28,5)	2,8 (14,4)			
	Med [Range]	39,4 [0;72]	5,6 [0;25]	-27,4 [-72;0]	18,5 [0;81]	29,6 [0;89]	0,0 [-19;30]			
Emotionen	Mittelwert (SD)	56,0 (26,4)	16,7 (12,4)	-39,3 (30,6)	47,2 (26,0)	42,5 (29,9)	-4,7 (16,0)			
	Med	57,0 [17;92]	15,3	-40,3 [-89;11]	44,4 [0;86]	41,7 [0;89]	-2,8 [-			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
ii)	Körperbild	[Range]		[0;39]				39;14]		Unternehmer Baselinewerte berichtet wurden, welche laut Studienprotokoll und Studienbericht nicht erhoben wurden, sodass für diese Periode keine separaten Ergebnisse und Effektschätzer dargestellt werden.
		Mittelwert (SD) Med [Range]	49,3 (30,4) 48,6 [0;97]	21,8 (24,9) 16,7 [0;89]	-27,5 (31,0) -33,3 [-86;17]	53,6 (21,7) 52,8 [19;100]	49,1 (27,5) 50,0 [0;89]	-4,5 (32,5) 2,8 [-67;50]		
Allgemeine Lebensqualität	Mittelwert (SD) Med [Range]	48,5 (21,1) 51,7 [8;73]	15,1 (8,9) 15,3 [0;29]	-11,9 (25,8) -31,4 [-65;3]	47,0 (20,5)* 50,3 [12;76]*	47,1 (24,6) 47,8 [7;83]	0,6 (11,8)* 0,0 [-22;19]*			
<p>Werte zu Behandlungsende wurden an Tag 18 erfasst. Die 4 Hauptdomänen des INQoL schließen Symptome (Subdomänen: Schwäche, Muskelblockade, Schmerzen und Müdigkeit); Leben (Subdomänen: Aktivität, Unabhängigkeit, Soziale Beziehungen, Emotionen, Körperbild); Behandlungseffekte und allgemeine Lebensqualität (Aggregation der 5 Subdomänen Aktivitäten, Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Emotionen und Körperbild) ein. * N=12: Baseline Werte fehlten für einen Patient (0110807AM). Referenz: (MYOMEX (CSR), 2017)</p> <p>Subgruppe: Mexiletin-naive Patienten versus Mexiletin-vorbehandelte Patienten Des Weiteren wurde für die Einreichung und Diskussion mit der EMA eine Analyse zwischen Mexiletin-naiven und Mexiletin-vorbehandelten Patienten durchgeführt, um einen möglichen Carry-Over Effekt durch die</p>										

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																														
Vorbehandlung auszuschließen. Die Daten zeigten dabei keinen signifikanten Einfluss auf den Behandlungseffekt bezüglich der Vorbehandlung mit Mexiletin (siehe Tabelle 4).																																																																
<p><i>Tabelle 4: Werte zur Muskelsteifheit (gemessen mithilfe VAS) gemäß vorheriger Behandlung mit Mexiletin – mITT Population, Periode 1</i></p>																																																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zeitpunkt</th> <th rowspan="2">Parameter</th> <th rowspan="2">Statistik</th> <th colspan="2">Placebo (N=25)</th> <th colspan="2">Mexiletin (N=25)</th> </tr> <tr> <th>Naïv zu MEX</th> <th>Nicht-naïv zu MEX</th> <th>Naïv zu MEX</th> <th>Nicht-naïv zu MEX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Periode 1</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Tag 1 (Behandlungsbeginn Periode 1)</td> <td rowspan="5">VAS [mm]</td> <td>N</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>70,7 (11,5)</td> <td>69,3 (23,0)</td> <td>65,3 (13,2)</td> <td>69,5 (16,2)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>74,0</td> <td>74,5</td> <td>64,0</td> <td>71,0</td> </tr> <tr> <td>[Min ; Max]</td> <td>[54 ; 85]</td> <td>[36 ; 98]</td> <td>[52 ; 81]</td> <td>[39 ; 87]</td> </tr> <tr> <td>p (Kruskal Wallis)</td> <td colspan="2">0,9429</td> <td colspan="2">0,4969</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Tag 18 (Behandlungen de Periode 1)</td> <td rowspan="3">VAS [mm]</td> <td>N</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>68,1 (30,0)</td> <td>45,7 (36,1)</td> <td>23,8 (22,2)</td> <td>18,5 (8,7)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>84,0</td> <td>56,0</td> <td>19,5</td> <td>15,0</td> </tr> </tbody> </table>			Zeitpunkt	Parameter	Statistik	Placebo (N=25)		Mexiletin (N=25)		Naïv zu MEX	Nicht-naïv zu MEX	Naïv zu MEX	Nicht-naïv zu MEX	Periode 1							Tag 1 (Behandlungsbeginn Periode 1)	VAS [mm]	N	7	6	4	8	Mittelwert (SD)	70,7 (11,5)	69,3 (23,0)	65,3 (13,2)	69,5 (16,2)	Median	74,0	74,5	64,0	71,0	[Min ; Max]	[54 ; 85]	[36 ; 98]	[52 ; 81]	[39 ; 87]	p (Kruskal Wallis)	0,9429		0,4969		Tag 18 (Behandlungen de Periode 1)	VAS [mm]	N	7	6	4	8	Mittelwert (SD)	68,1 (30,0)	45,7 (36,1)	23,8 (22,2)	18,5 (8,7)	Median	84,0	56,0	19,5	15,0
Zeitpunkt	Parameter	Statistik				Placebo (N=25)		Mexiletin (N=25)																																																								
			Naïv zu MEX	Nicht-naïv zu MEX	Naïv zu MEX	Nicht-naïv zu MEX																																																										
Periode 1																																																																
Tag 1 (Behandlungsbeginn Periode 1)	VAS [mm]	N	7	6	4	8																																																										
		Mittelwert (SD)	70,7 (11,5)	69,3 (23,0)	65,3 (13,2)	69,5 (16,2)																																																										
		Median	74,0	74,5	64,0	71,0																																																										
		[Min ; Max]	[54 ; 85]	[36 ; 98]	[52 ; 81]	[39 ; 87]																																																										
		p (Kruskal Wallis)	0,9429		0,4969																																																											
Tag 18 (Behandlungen de Periode 1)	VAS [mm]	N	7	6	4	8																																																										
		Mittelwert (SD)	68,1 (30,0)	45,7 (36,1)	23,8 (22,2)	18,5 (8,7)																																																										
		Median	84,0	56,0	19,5	15,0																																																										

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
				[Min ; Max]	[10 ; 92]	[0 ; 89]	[2 ; 54]	[9 ; 34]	
		Absolute Veränderung gegenüber Behandlungs- beginn [mm]	N	7	6	4	8		
			Mittelwert (SD)	-2,6 (34,7)	-23,7 (40,6)	-41,5 (32,1)	-51,0 (15,2)		
			Median	8,0	-9,0	-47,0	-52,0		
			[Min ; Max]	[-75 ; 35]	[-94 ; 14]	[-69; -3]	[-71 ; -27]		
			p (Kruskal Wallis)	0,1735			0,7982		
	MEX = Mexiletin; Referenz: (MYOMEX (CSR), 2017)								
	Wie im Studienbericht von MYOMEX dargestellt, zeigte die statistische Analyse zur Beurteilung der Wirksamkeit, dass die Behandlungssequenz keinen signifikanten Effekt hatte (siehe Tabelle 2) und ein möglicher Carry-Over Effekt ausgeschlossen werden konnte.								
	Fazit								
	Das Fehlen einer statistischen Signifikanz in Bezug auf mögliche Effekte auf die Behandlungssequenz könnte jedoch auch darauf hindeuten, dass die Fallzahl der MYOMEX Studie (n=25) zu klein war, um einen Unterschied								

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	festzustellen. Jedoch konnten auch in den zusätzlich für die Einreichung bei der Europäischen Arzneimittelkommission durchgeführten separaten Analysen der Behandlungsperioden sowie der Mexiletin-vorbehandelten Patienten im Vergleich zu behandlungsnaiven Patienten keine statistischen Unterschiede in der Wirksamkeit gezeigt werden, was wiederum die Hypothese eines Carry-Over Effekt widerlegt.	
Abschnitt 2.6, S. 30	<p>Ergebnisse zum Zusatznutzen – Morbidität (Symptomatik anhand des INQoL)</p> <p>Der G-BA stellt in Tabelle 13 das Vorhandensein von Symptomen in der MYOMEX-Studie am Ende der jeweiligen Behandlungsperiode (mITT-Population) dar.</p> <p><u>Kommentierung Lupin Europe:</u></p> <p>Der INQoL ist ein Instrument, um die krankheitsbedingte Lebensqualität, nicht das Auftreten von Symptomen zu messen. Mexiletin beeinflusst nicht die genetische Ursache der Erkrankung und stellt somit keine kurative, sondern eine symptomatische Behandlung dar. Ein Behandlungseffekt einer anti-myotonen Therapie in klinischen Studien wird als Reduktion des Schweregrades der Symptomatik gemessen. Dies geschieht mit einer Skala, die zwar auch Symptomfreiheit einschließt, jedoch nicht ein binäres System darstellt, welches das Vorhandensein des Symptoms abfragt. Das Auftreten von Symptomen nach einer Behandlung mit Mexiletin bei Patienten mit einer nicht dystrophen myotonen Erkrankung ist aufgrund der Pathogenetik und Pathophysiologie der Myotonie nachvollziehbar, da Mexiletin keine kurative Wirkung aufweist.</p>	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

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
Abschnitt 3.2 S.33	<p>Methodische Anmerkungen</p> <p>Der G-BA stellt in seiner Bewertung zu Design und Methodik der MYOMEX Studie fest:</p> <p>„Insgesamt erscheint die Dauer der Behandlungsphase zu kurz, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin einschätzen zu können, da unklar ist, ob die beobachteten Effekte für Wirksamkeit längerfristig anhalten und innerhalb der kurzen Beobachtungsphasen nur wenige Sicherheitsereignisse aufgetreten sind.“</p> <p><u>Kommentierung Lupin Europe:</u></p>	

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der MYOMEX Studie handelt es sich um eine akademische und von Lupin Europe komplett unabhängige Studie. Der pU hatte auf Studiendesign, Auswertungen und kommende Publikationen keinen Einfluss.</p> <p>Es ist zu beachten, dass bei allen randomisierten Studien zur Behandlung der nicht-dystrophen Myotonie mit Mexiletin eine kurze Studiendauer gewählt wurde. Mexiletin wird seit über zwei Jahrzehnten off-label in der Myotonie-Indikation eingesetzt und ist eine anerkannte, in Leitlinien als First-Line aufgeführte, wirksame Behandlung der NDM, weshalb eine längere Studiendauer für die Patienten der Placebo-Gruppe ethisch bedenklich gewesen wäre (De Bellis et al., 2017), (Schneider-Gold et al., 2018).</p> <p>Zu Beginn der MYOMEX Studie war die Wirksamkeit von Mexiletin bei nicht dystropher Myotonie noch nicht durch randomisierte, kontrollierte Studien belegt. Die Ergebnisse der Statland-Studie waren noch nicht bekannt, weshalb für MYOMEX ein ähnliches, für sehr seltene Erkrankungen typisches Studiendesign gewählt wurde.</p> <p>Bei einer nicht dystrophen Myotonie liegt eine Dysfunktion des muskulären Chlorid- oder spannungsabhängigen Natriumkanals vor, welche durch Mutationen in den jeweiligen Genen versucht wird. Es gibt keine Evidenz, dass sich diese Dysfunktionen im Krankheitsverlauf der nicht dystrophen Myotonie verändern. Die Krankheit ist nicht progressiv, d. h. die Myotonie verschlechtert sich nicht, noch verliert sich die Myotonie im Krankheitsverlauf (Matthews et al., 2009), (Trip et al., 2009a). Das pharmakologische Ziel von Mexiletin zur Behandlung der Myotonie ist der muskuläre spannungsabhängige Natriumkanal. Es gibt keine pharmakologische Evidenz, dass Mexiletin seine Wirksamkeit bei einer Langzeitbehandlung der nicht-dystrophen Myotonie verliert oder diese sich abschwächt. Eine Tachyphylaxie zeigt sich bei einer Veränderung des pharmakodynamischen Pathways (Herunterregulierung eines Zielrezeptors, Abschwächung der Signaltransduktion) oder des Metabolismus des Medikaments unter Behandlung (Autoinduktion des Abbaus). Auch dies ist für Mexiletin nicht beschrieben.</p>	<p>Da die Patienten in der vorliegenden Studie <i>MYOMEX</i> 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</p>

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Datenbankanalyse aus England mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 4,8 Jahren hat gezeigt, dass Patienten auch über Jahre auf eine anti-myotone Behandlung mit Mexiletin ansprechen (Suetterlin et al., 2015). Die EMA hat diese Studie im Rahmen der Zulassung als zusätzliche unterstützende Evidenz akzeptiert.</p> <p>Vor diesem Hintergrund und der Tatsache, dass es sich um eine genetische Erkrankung handelt, die bislang nur symptomatisch behandelt werden kann, scheint die Studiendauer der MYOMEX Studie als ausreichend, um eine Wirksamkeit von Mexiletin zur sofortigen Reduktion der Symptomatik der Myotonie nachzuweisen.</p>	<p>vorgelegten Daten der Studie MYOMEX lässt sich das Schadenspotential von Mexiletin aufgrund der kurzen Studiendauer jedoch nicht beurteilen.</p>
<p>Abschnitt 3.2.4, S.6 (IQWiG - Bewertung)</p>	<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zur Anzahl der Personen mit nicht dystropher Myotonie fest:</p> <p><i>„Der pU gibt an, dass zur Inzidenz und Prävalenz von nicht dystrophen myotonen Störungen bei Erwachsenen in Deutschland „keine gesicherten Werte vorliegen“ und er deshalb auf die Prävalenzrate 1:100 000 als wahrscheinlichsten Wert zurückgreift. Aus folgenden Gründen besteht eine Unsicherheit für seine Einschätzung: Erstens ist unklar, inwieweit eine in der Quelle [5] für England im Jahr 2011 angegebene Prävalenzrate auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Zweitens ist, worauf der pU selbst hinweist, der Literatur zu entnehmen, dass die Prävalenzrate maßgeblich von der Region abhängt. Beispielsweise werden für Nordfinland und Norwegen Prävalenzraten von etwa 7:100 000 bis 9:100 000 berichtet [4].“</i></p>	

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Kommentierung Lupin Europe:</u></p> <p>Die Prävalenz der nicht-dystrophen Myotonien ist in der Kodierpraxis nicht von den dystrophen Myotonien zu unterscheiden, da alle Formen unter der ICD-10 Ziffer G71.1 (Myotone Syndrome) erfasst werden. Des Weiteren liegen keine (nationalen) Registerdaten vor. In der wissenschaftlichen Diskussion wird für nicht dystrophe Myotonien im Allgemeinen eine Prävalenz von 1:100.000 angenommen, was auch der Wahrnehmung von auf die deutsche Versorgung spezialisierter Ärzte entspricht (Horga et al., 2013, Deenen et al., 2015, Jurkat-Rott und Lehmann-Horn, 2007, Jurkat-Rott und Lehmann-Horn, 2009).</p> <p>Die hierzu verlässlichste und wissenschaftlich nachvollziehbare Quelle der Berechnung liefert die Studie von Horga (2013), welche alle Patienten mit Verdacht auf NDM oder periodische Paralyse einschloss, die sich im Rahmen des nationalen Kanalopathie-Services (https://www.ucl.ac.uk/cnmd/patient-services/muscle/muscle-channelopathy/Channelopathy_patient_booklet) einer klinischen oder genetischen Untersuchung zwischen 1997 und 2011 unterzogen haben (Horga et al., 2013). Hierbei handelte es sich um eine nationale Erhebung, da als Einschlusskriterien der Wohnsitz in England vorausgesetzt wurde und ausdrücklich alle in England lebenden Patienten eingeschlossen wurden.</p> <p>Erhöhte Prävalenzraten sind geographisch isoliert in nordeuropäischen Regionen zu finden, so in Nordfinland mit einer überdurchschnittlich hohen NDM-Prävalenz mit bis zu 9 pro 100.000 (Papponen et al., 1999), (Baumann et al., 1998) und einer höheren Häufigkeit von bis zu 7:100 000 in Nordnorwegen (Sun et al., 2001). Das lokale Auftreten der zugrunde liegenden, spezifischen Mutationen (Mutationen F413C, A531V, R894X) lässt sich mit dem sog. Founder Effekt erklären (Sun et al., 2001).</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Founder-Effekt beschreibt ein Phänomen der Populationsgenetik: eine neue, isolierte Population wird von einer kleinen Anzahl von Individuen mit begrenzter genetischer Variabilität im Vergleich zu der größeren Ausgangspopulation, aus der sie migriert sind, gegründet. Eine solcher Verlust an genetischer Vielfalt und eine resultierende erhöhte Prävalenzrate ist in Deutschland weder geographisch theoretisch erklärbar, noch praktisch in der Versorgungsrealität regional erkennbar.</p>	<p>Unternehmer auch keine Begründung angibt.</p>
<p>Abschnitt 3.2.4, S.7 (IQWiG - Bewertung)</p>	<p>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) fest:</p> <p><i>„Den Angaben des pU zufolge liegen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen vor. Es ist zu beachten, dass während der Behandlung Kosten für die Überwachung der kardialen Funktionen anfallen.“</i></p> <p><u>Kommentierung Lupin Europe:</u></p> <p>Die kardiale Überwachung wird einmal vor Therapiebeginn durchgeführt und wird nach der ersten Dosis empfohlen. Falls keine kardialen Risiken vorliegen, erfolgt die kardiale Überwachung i.d.R. alle 2 Jahre, weshalb diese Kosten in Modul 3 nicht aufgeführt wurden. Die Kosten für die Überwachung der kardialen Funktionen sind im Folgenden dargestellt:</p>	<p>Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.</p>

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 528 521 584">EBM- Ziffer</th> <th data-bbox="528 528 1279 584">Beschreibung</th> <th data-bbox="1285 528 1464 584">Kosten in €</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 588 521 639">27320</td> <td data-bbox="528 588 1279 639">Ruhe EKG</td> <td data-bbox="1285 588 1464 639">8,66</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 644 521 695">13251</td> <td data-bbox="528 644 1279 695">Belastungs-EKG</td> <td data-bbox="1285 644 1464 695">21,65</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 700 521 783">03322</td> <td data-bbox="528 700 1279 783">Aufzeichnung eines Langzeit EKG von mindestens 18 Stunden Dauer</td> <td data-bbox="1285 700 1464 783">7,25</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 788 521 903">04241</td> <td data-bbox="528 788 1279 903">Computergestützte Auswertung eines kontinuierlich aufgezeichneten Langzeit-EKG von mindestens 18 Stunden Dauer</td> <td data-bbox="1285 788 1464 903">9,96</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 908 521 959">27324</td> <td data-bbox="528 908 1279 959">Langzeit Blutdruckmessung</td> <td data-bbox="1285 908 1464 959">8,44</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 963 521 1046">13211</td> <td data-bbox="528 963 1279 1046">Internistische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr</td> <td data-bbox="1285 963 1464 1046">21,86</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1051 521 1126">13212</td> <td data-bbox="528 1051 1279 1126">Internistische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres</td> <td data-bbox="1285 1051 1464 1126">23,38</td> </tr> </tbody> </table>	EBM- Ziffer	Beschreibung	Kosten in €	27320	Ruhe EKG	8,66	13251	Belastungs-EKG	21,65	03322	Aufzeichnung eines Langzeit EKG von mindestens 18 Stunden Dauer	7,25	04241	Computergestützte Auswertung eines kontinuierlich aufgezeichneten Langzeit-EKG von mindestens 18 Stunden Dauer	9,96	27324	Langzeit Blutdruckmessung	8,44	13211	Internistische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	21,86	13212	Internistische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	23,38			
EBM- Ziffer	Beschreibung	Kosten in €																										
27320	Ruhe EKG	8,66																										
13251	Belastungs-EKG	21,65																										
03322	Aufzeichnung eines Langzeit EKG von mindestens 18 Stunden Dauer	7,25																										
04241	Computergestützte Auswertung eines kontinuierlich aufgezeichneten Langzeit-EKG von mindestens 18 Stunden Dauer	9,96																										
27324	Langzeit Blutdruckmessung	8,44																										
13211	Internistische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	21,86																										
13212	Internistische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	23,38																										

Literaturverzeichnis

1. BAUMANN, P., MYLLYLÄ, V. V. & LEISTI, J. 1998. Myotonia congenita in northern Finland: an epidemiological and genetic study. *J Med Genet*, 35, 293-6.
2. DE BELLIS, M., CAMERINO, D. C. & DESAPHY, J.-F. 2017. Toward precision medicine in myotonic syndromes. *Oncotarget*, 8, 14279.
3. DEENEN, J. C., HORLINGS, C. G., VERSCHUUREN, J. J., VERBEEK, A. L. & VAN ENGELEN, B. G. 2015. The epidemiology of neuromuscular disorders: a comprehensive overview of the literature. *Journal of neuromuscular diseases*, 2, 73-85.
4. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2005. *Reflection Paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-healthrelated-quality-life-hrql-measures-evaluation_en.pdf [Accessed 22.05.2019].
5. HORGA, A., RAJA RAYAN, D. L., MATTHEWS, E., SUD, R., FIALHO, D., DURRAN, S. C. M., BURGE, J. A., PORTARO, S., DAVIS, M. B., HAWORTH, A. & HANNA, M. G. 2013. Prevalence study of genetically defined skeletal muscle channelopathies in England. *Neurology*, 80, 1472-1475.
6. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2017. *Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017* [Online]. Available: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf> [Accessed 22.05.2019].
7. JURKAT-ROTT, K. & LEHMANN-HORN, F. 2007. Genotype-phenotype correlation and therapeutic rationale in hyperkalemic periodic paralysis. *Neurotherapeutics*, 4, 216-224.
8. JURKAT-ROTT, K. & LEHMANN-HORN, F. 2009. Myotonia and Paramyotonia. *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease*, 1423-1425.
9. LABBE, L. & TURGEON, J. 1999. Clinical pharmacokinetics of mexiletine. *Clinical pharmacokinetics*, 37, 361-384.
10. MATTHEWS, E., FIALHO, D., TAN, S., VENANCE, S., CANNON, S., STERNBERG, D., FONTAINE, B., AMATO, A., BAROHN, R. & GRIGGS, R. 2009. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain*, 133, 9-22.
11. MYOMEX (CSR) 2017. Clinical Study Report der Studie MYOMEX. Studie gesponsert von Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).
12. PAPPONEN, H., TOPPINEN, T., BAUMANN, P., MYLLYLÄ, V., LEISTI, J., KUIVANIEMI, H., TROMP, G. & MYLLYLÄ, R. 1999. Founder mutations and the high prevalence of myotonia congenita in northern Finland. *Neurology*, 53, 297-297.
13. SCHNEIDER-GOLD, C., SCHOSER, B., ELLRICHMANN, G., QUASTHOFF, S., LEHMANN-HORN, F. & SINNREICH, M. 2018. Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien und periodische Paralysen - S1-Leitlinie (Stand: 09/2017) (AWMF-Registernummer: 030/055) (Version: 30.5.2018) (=Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie). *Aktuelle Neurologie*, 45, 167-177.
14. STATLAND, J. M., BUNDY, B. N., WANG, Y., RAYAN, D. R., TRIVEDI, J. R., SANSONE, V. A., SALAJEGHEH, M. K., VENANCE, S. L., CIAFALONI, E. & MATTHEWS, E. 2012. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. *Jama*, 308, 1357-1365.
15. SUETTERLIN, K. J., BUGIARDINI, E., KASKI, J. P., MORROW, J. M., MATTHEWS, E., HANNA, M. G. & FIALHO, D. 2015. Long-term safety and efficacy of mexiletine for patients with skeletal muscle channelopathies. *JAMA neurology*, 72, 1531-1533.
16. SUN, C., TRANEBJÆRG, L., TORBERGSEN, T., HOLMGREN, G. & VAN GHELUE, M. 2001. Spectrum of CLCN1 mutations in patients with myotonia congenita in Northern Scandinavia. *European Journal of Human Genetics*, 9, 903.

17. TRIP, J., DE VRIES, J., DROST, G., GINJAAR, H. B., VAN ENGELEN, B. G. & FABER, C. G. 2009a. Health status in non-dystrophic myotonias: close relation with pain and fatigue. *J Neurol*, 256, 939-47.
18. TRIP, J., DROST, G., GINJAAR, H., NIEMAN, F., VAN DER KOOI, A., DE VISSER, M., VAN ENGELEN, B. & FABER, C. 2009b. Redefining the clinical phenotypes of non-dystrophic myotonic syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80, 647-652.

5.2 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.05.2019
Stellungnahme zu	Mexiletin (Namuscla®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. Mai 2019 eine von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für Mexiletin (Namuscla ®), ein Orphan Drug von Lupin Europe GmbH veröffentlicht.</p> <p>Mexiletin ist zugelassen für die symptomatische Behandlung von Myotonie bei erwachsenen Personen mit nicht-dystrophen myotonen Erkrankungen. Die Nutzenbewertung von Mexiletin basierte auf der zulassungsbegründenden Studie MYOMEX, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten multizentrischen Cross-Over-Phase-III-Studie. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse attestiert die G-BA-Geschäftsstelle signifikante Vorteile in der Morbidität, wie z. B. beim Schweregrad der Muskelsteifheit oder bei bestimmten Symptomen, wie z. B. bei Schmerzen oder Fatigue. Zudem zeigten sich signifikante Vorteile in der Lebensqualität.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Der G-BA schließt bei seiner Bewertung die Ergebnisse der im Jahr 2012 von Statland et al. publizierten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (NCT00832000) aus. Die Geschäftsstelle begründet das Vorgehen damit, für die Studie kein Studienprotokoll, Studienbericht und SAP vorliegen, weshalb unklar sei, ob die berichteten Analysen a priori geplant. Zudem bemängelt die</p>	<p>Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Cross-Over-Phase-III-Studie <i>MYOMEX</i>.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Geschäftsstelle das Fehlen einer detaillierten Ergebnisdarstellung, der Angaben zu Protokolländerungen und -verletzungen, sowie der Übersicht über die Begleitmedikation und der Beschreibung der Erfassung der UEs.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist das Vorgehen des G-BA weder sachgerecht noch verhältnismäßig. Bei der Studie handelt es sich um eine Publikation von Statland et al., so dass es nicht sachgerecht ist, die gleichen Anforderungen an die Details zum Studienbericht und dem Detailgrad der Ergebnisdarstellung zu stellen, wie bei einer im Rahmen der Zulassung vom Hersteller durchgeführten Studie. Insb. werden dadurch in der Bewertung des G-BA die positiven Effekte zugunsten von Mexiletin im Bereich der körperlichen Funktionalität nicht berücksichtigt. Das Vorgehen widerspricht auch der Feststellung der Zulassungsbehörde EMA (siehe Assessment report EMA/831802/2018), die diese Studie in ihrer Bewertung berücksichtigt.</p> <p>Zudem schließt der G-BA für die Studie MYOMEX die Ergebnisse für den Endpunkt „Mobilität / „Chair Test““ aus seiner Bewertung aus. Der G-BA begründet dies mit der fehlenden Standardisierung und fehlenden Nachweise für die Validität des Tests. Auch hier erscheinen die methodischen Anforderungen des G-BA unverhältnismäßig. Dadurch werden weitere positive Effekte für Mexiletin nicht berücksichtigt, die von der Zulassungsbehörde zuvor anerkannt wurden.</p> <p>Außerdem liegen im Dossier Ergebnisse zum klinischen Schwere- und patientenberichteten Invaliditätsgrad der Myotonie (CMS, Clinical Myotonia Rating Scale). Der CMS wurde eigens für die MYOMEX-Studie neu entwickelt. Auch diese Ergebnisse schließt der G-BA aus seiner Bewertung aus. Der G-BA begründet dies mit verbleibenden Unklarheiten bei der Operationalisierung, der unklaren Inhaltsvalidität sowie der unzureichenden Untersuchung der psychometrischen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eigenschaften. Auch für diesen relevanten Endpunkt erscheinen die methodischen Anforderungen des G-BA unverhältnismäßig. Dadurch werden weitere positive Effekte für Mexiletin nicht berücksichtigt, die von der Zulassungsbehörde zuvor anerkannt wurden.</p> <p>Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

Datum	23.05.2019
Stellungnahme zu	Mexiletin, Namuscla®
Stellungnahme von	<p>Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. – DGM Im Moos 4 79112 Freiburg</p> <p>vertreten durch: Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold und Prof. Dr. med. Stephan Zierz Dr. med. Carsten Schröter</p> <p>Korrespondenzadressen: Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold Neurologische Klinik St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum Gudrunstr. 56 44791 Bochum</p> <p>Prof. Dr. med. Stephan Zierz Universitätsklinikum Halle (Saale) Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie Ernst-Grube-Str. 40 06120 Halle (Saale)</p> <p>Dr. med. Carsten Schröter Klinik Hoher Meißner Fachklinik für Rehabilitation mit den Fachabteilungen Neurologie (Phase C und D) Hardtstraße 36 37242 Bad Sooden-Allendorf</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. – DGM (Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Stephan Zierz, Dr. med Carsten Schröter)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nicht-dystrophische Myotonien</p> <p>Klassifikation der nicht-dystrophischen Myotonien</p> <p>Nicht-dystrophische Myotonien zeichnen sich durch eine Störung der Erschlaffung der Muskulatur und daraus resultierend einer Steifigkeit der Muskulatur aus. Zu den nicht-dystrophischen Myotonien gehören</p> <ul style="list-style-type: none">• die Chlorid-Kanal-Myotonien (Myotonia congenita Thomsen und Myotonia congenita Becker) sowie• die Natrium-Kanal-Myotonien (Paramyotonia congenita Eulenburg und Kalium-sensitive Myotonie) (1, 7) <p>Chloridkanal-Myotonien</p> <p>Infolge verschiedener Mutationen des Chloridkanalgens sind die Aktivität der muskulären Chloridkanäle am Ruhemembranpotenzial und der inhibierende Chloridstrom durch die Muskelfasermembran vermindert (2,6). Dies erhöht die Erregbarkeit der Membran, was zu elektromyographisch nachweisbaren unwillkürlichen repetitiven Muskelaktionspotentialen, den sogenannten myotonen Entladungsserien oder auch anderen Formen der Spontanaktivität (positive scharfe Wellen) führt. Klinisch bedingt diese ständige muskuläre Aktivität eine myotone Muskelsteifigkeit.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Myotonia congenita Thomsen sind autosomal-dominant vererbte Punktmutationen in verschiedenen Exonen des Chloridkanal 1-(<i>CLCN1</i>)-Gens auf Chromosom 7q34 die Ursache der Myotonie (1, 2, 6). Bei der Myotonia congenita Becker liegen autosomal-rezessiv vererbte Nonsense-Mutationen zugrunde, die zu einem gestörten Spleißen oder zu einem vorzeitigen Abbruch des Ablesevorgangs führen, oder auch Missense-Mutationen im <i>CLCN1</i>-Gen vor (2).</p> <p>Natriumkanal-Myotonien</p> <p>Bei den Natriumkanal-Myotonien liegen genetisch autosomal-dominante Punktmutationen im muskulären Natriumkanal Na_v1.4-(<i>SCN4A</i>)-Gen auf Chromosom 17q23 vor. Es kommt es zu einer gestörten Inaktivierung der Natriumkanäle, wobei 2 Varianten unterschieden werden können: Eine Form mit unvollständiger Inaktivierung und inkomplettem Schluss eines bestimmten Prozentsatzes der Na-Kanäle am Ende der Depolarisationsphase (kaliumsensitive Myotonie, hyperkaliämische periodische Paralyse) und eine Form mit u.a. kälteabhängig verstärkter Verlangsamung der Inaktivierung (Paramyotonia congenita) (1, 4, 7).</p> <p>Kalium-sensitive Myotonien</p> <p>Die Myotonia fluctuans und andere Kalium-sensitive Myotonien zeigen wenn, dann eine allenfalls geringe Kälteempfindlichkeit. Die Myotonie tritt nach oder während anhaltender Muskularbeit in Wärme auf. Eine Muskelschwäche</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tritt nicht auf.</p> <p>Bei der Myotonia permanens handelt es sich um die am stärksten ausgeprägte Form einer Myotonie überhaupt, die selten schon bei Neugeborenen und Säuglingen auftritt.</p> <p>Die Patienten können durch eine schwere myotone Verkrampfung thorakaler Muskeln ateminsuffizient werden.</p> <p>Es besteht eine permanente, in der Ausprägung etwas fluktuierende Muskelsteife, die bei Schreck und plötzlichen Bewegungen mit Atemproblemen infolge Verkrampfungen des Zwerchfells einhergehen kann (1, 7)</p> <p>Klinische Symptomatik der Chloridkanalmyotonien</p> <p>Der Erkrankungsbeginn der Chlorid-Kanal-Myotonien variiert vom frühen Kindesalter bis hin zum Erwachsenenalter. Alle Muskelgruppen können betroffen sein, einschließlich der Muskulatur für die Augenbewegungen und die Lidhebung, die Gesichtsmuskulatur und die Zunge. Durch wiederholte Bewegungen nimmt die Steifigkeit der Muskulatur ab („Warm-up“).</p> <p>Bei der Myotonia congenita Becker kann es zu einer vorübergehenden Schwäche nach Muskelaktivierung kommen, die sich erst bei Fortsetzung der muskulären Aktivität wiedergibt. Die Muskulatur sieht infolge der ausgeprägten Myotonie speziell</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei dieser Form häufig sehr kräftig aus, der Einsatz der Muskulatur ist aber erschwert. Bei besonders schweren Fällen führt die Myotonie zu Muskelverkürzungen mit Spitzfußstellungen und Einschränkungen der Beweglichkeit im Ellenbogengelenk. Die Lebenserwartung ist typischerweise nicht vermindert. Im Erwachsenenalter bleibt das Ausmaß der Myotonie im Verlauf weitgehend konstant, kann aber Fluktuationen von einer Stunde zur anderen zeigen (1, 7).</p> <p>Die Myotonie stellt die Betroffenen im Alltag immer wieder vor große Probleme. So macht sich die Myotonie bei den Chlorid-Kanal-Myotonien zum Beispiel schon beim alltäglichen Händeschütteln bemerkbar. Nach einem festen Händedruck kann die Hand nicht geöffnet werden. Das Loslassen eines Türknaufs nach dem Öffnen der Tür kann für einige Sekunden verzögert sein. Infolge der Myotonie kann die Geschicklichkeit der Handmuskulatur vermindert sein. Dies kann die Berufswahl erheblich einschränken. Nach Niesen und dadurch bedingtem unwillkürlichen Augenschluss kann der Betroffene unter Umständen die Augen nicht sofort wieder öffnen. Das kann beim Führen eines Kraftfahrzeugs fatal sein. Die Steifigkeit der Zungenmuskulatur kann dazu führen, dass der Betroffene spricht, als wäre er betrunken, was soziale Einschränkungen mit sich bringen kann. Das Betroffen sein der Kaumuskulatur macht das Kauen von Brot oder Fleisch zu einer Herausforderung. Bei psychischem Stress nimmt die Myotonie häufig zu. Heftiges Erschrecken und plötzliche (Ausweich-) Bewegungen können zu Stürzen führen. Stürze wiederum können aufgrund der Myotonie oft nicht ausreichend</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abgefangen werden. Eine Myotonie der Beine ist meist besonders ausgeprägt, wenn der Betroffene längere Zeit gesessen hat oder bereits eine Zeit lang stillgestanden hat. Dies kann das Besteigen eines Busses/einer Bahn oder das plötzliche Abfangen beim Anfahren erschweren. Auch das Lösen der Hand nach dem notwendigen Festhalten kann ein Problem darstellen. Das Bewältigen von Treppen ist typischerweise vor allem initial stark beeinträchtigt. Kälte verstärkt oft die myotone Symptomatik dramatisch. Häufig ist die Myotonie von anhaltenden Schmerzen der Muskulatur begleitet, die durch die üblichen Schmerzmedikamente in der Regel nicht gut behandelt werden können.</p> <p>Klinische Symptomatik der Natriumkanalmyotonien</p> <p>Die deutlich seltener vorkommenden Natrium-Kanal-Myotonien weisen anders als die Chlorid-Kanal-Myotonien kein Warm-up-Phänomen auf. Bei Wärme bestehen oft nur geringe oder keine Symptome. Kälte und Muskelaktivität führen zu einer Myotonie, die von einer mehrere Stunden anhaltenden Schwäche gefolgt sein kann. Eine lebensbedrohliche Situation ist das Baden an einem heißen Sommertag in einem See, die Kälte des Wassers kann zum Auftreten einer schweren Myotonie führen, wodurch Schwimmen unmöglich wird und der Betroffene ertrinken kann.</p> <p>Die geschilderte myotone Symptomatik bedingt nicht selten einen beruflichen und/oder sozialen Rückzug.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie der nicht-dystrophen Myotonien</p> <p>Die empfohlene „Best Clinical Care“ bezieht sich bei den Myotonien auf Krankengymnastik, ein aerobes Ausdauerprogramm, physikalische Therapie in Form von Wärmeanwendungen, ggfs. Ergotherapie mit Hilfsmittelversorgung und auch Logopädie, je nach konkret vorliegender Symptomatik. Die allgemeine Belastbarkeit kann dadurch gebessert und auch eine passagere Schmerzlinderung erreicht werden. Das ist wertvoll. Eine effektive Besserung der Hauptproblematik, der Myotonie kann dadurch aber nicht erwartet werden, die medikamentöse Behandlung der Myotonie ist dadurch nicht zu ersetzen. Die Therapie mit Mexiletin, welches zu den Klasse Ib Antiarrhythmika zählt, bewirkt sowohl bei den Chloridkanal- als auch den Natriumkanalmyotonien infolge einer Hemmung des schnellen Natriumkanals eine Stabilisierung des Ruhemembranpotentials und stellt somit dosisabhängig eine gut wirksame symptomatische Medikation zur Reduktion der Myotonie dar, hat aber keinen Einfluss auf den genetischen Defekt selbst. Auch kann diese Substanz keine genetische Modifikation der Mutation bewirken. Unter dieser Therapie ist daher die Myotonie dosisabhängig deutlich gebessert. Im Vergleich mit anderen Antiarrhythmika zeigte Mexiletin den besten Effekt ohne wie die früher verwandte Substanz Tocainid das Risiko einer Knochenmarkssuppression aufzuweisen (3) Eine rezente Studie konnte den positiven Effekt von Mexiletin bei nichtdystrophen Myotonie bestätigen (8). Mexiletin zeigte auch bei dystrophen Myotonien einen deutlichen Effekt auf die</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schwere der Myotonie (5). In der Zeit der Nichtverfügbarkeit von Mexiletin wurden therapeutische Alternativen gemäß Leitlinie (7) off-label empfohlen, aber auch aufgrund des geringeren Effektes oft nur kurzfristig durchgeführt bzw. bei fehlender Erfahrung mit den entsprechenden Medikamenten erfolgte keine Verordnung. In der klinischen Praxis haben viele Patienten Mexiletin über lokale Apotheken aus Japan, Kanada, USA oder Restbestände aus dem osteuropäischen Ausland bezogen und von der Therapie meist langfristig profitiert. Dabei zeigte sich in der Praxis im Ansprechen kein Unterschied bei Patienten verschiedener Altersstufen.</p> <p>Aus dieser Gesamtschau erachten wir die in den klinischen Studien gezeigten Ergebnisse sowohl bei der Verbesserung der Muskelsteifheit als auch der Schmerzreduktion für eine patientenrelevante Verbesserung der Therapie, wie sie mit der bisherigen „Best Clinical Practice“ nicht erreicht werden konnte.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt 3.2.; Seite 33	<p>Anmerkung:</p> <p>In der klinischen Praxis haben viele Patienten Mexiletin über lokale Apotheken aus Japan, Kanada, USA oder Restbestände aus dem osteuropäischen Ausland bezogen und von der Therapie meist langfristig profitiert. Dabei zeigte sich in der Praxis im Ansprechen kein Unterschied bei Patienten verschiedener Altersstufen. Auch zeigte sich keine Tachyphylaxie nach einem erfolgreichen Ansprechen. Daher ist aus klinischer Sicht in diesem Fall die kurze Studiendauer trotz der damit verbundenen Limitationen nachvollziehbar, insbesondere da der Placebogruppe eine bekannt wirksame Therapie vorenthalten wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Es 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 <i>MYOMEX</i> 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 <i>MYOMEX</i> 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.</p>

Literaturverzeichnis

1. HEATWOLE, C. R. & MOXLEY, R. T. 2007. The nondystrophic myotonias. *Neurotherapeutics*, 4, 238-251.
2. KOCH, M. C., STEINMEYER, K., LORENZ, C., RICKER, K., WOLF, F., OTTO, M., ZOLL, B., LEHMANN-HORN, F., GRZESCHIK, K.-H. & JENTSCH, T. J. 1992. The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. *Science*, 257, 797-800.
3. KWIECIŃSKI, H., RYNIĘWICZ, B. & OSTRZYCKI, A. 1992. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. *Acta neurologica scandinavica*, 86, 371-375.
4. LERCHE, H., HEINE, R., PIKA, U., GEORGE JR, A., MITROVIC, N., BROWATZKI, M., WEISS, T., RIVET-BASTIDE, M., FRANKE, C. & LOMONACO, M. 1993. Human sodium channel myotonia: slowed channel inactivation due to substitutions for a glycine within the III-IV linker. *The Journal of physiology*, 470, 13-22.
5. LOGIGIAN, E., MARTENS, W., MOXLEY, R. T., MCDERMOTT, M., DILEK, N., WIEGNER, A., PEARSON, A., BARBIERI, C., ANNIS, C. & THORNTON, C. 2010. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*, 74, 1441-1448.
6. PUSCH, M., STEINMEYER, K., KOCH, M. C. & JENTSCH, T. J. 1995. Mutations in dominant human myotonia congenita drastically alter the voltage dependence of the CIC-1 chloride channel. *Neuron*, 15, 1455-1463.
7. SCHNEIDER-GOLD, C., SCHOSER, B., ELLRICHMANN, G., QUASTHOFF, S., LEHMANN-HORN, F. & SINNREICH, M. 2018. Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien und periodische Paralysen - S1-Leitlinie (Stand: 09/2017) (AWMF-Registernummer: 030/055) (Version: 30.5.2018) (=Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie). *Aktuelle Neurologie*, 45, 167-177.
8. STUNNENBERG, B. C., RAAPHORST, J., GROENEWOUD, H. M., STATLAND, J. M., GRIGGS, R. C., WOERTMAN, W., STEGEMAN, D. F., TIMMERMANS, J., TRIVEDI, J. & MATTHEWS, E. 2018. Effect of mexiletine on muscle stiffness in patients with nondystrophic myotonia evaluated using aggregated N-of-1 trials. *Jama*, 320, 2344-2353.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Mexiletin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Juni 2019

von 15:20 Uhr bis 16:10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lupin Europe GmbH**:

Herr Foerster
Frau Dr. Meier
Herr Schleich
Herr Dr. Walzer

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (DGM)**:

Herr Prof. Dr. Zierz

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Kumpf
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:20 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, seien Sie herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Ich bitte um Entschuldigung für die Verspätung, aber wir hatten noch ein bisschen länger mit der vorherigen Anhörung zu tun. Wir befinden uns im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens von Mexiletin, einem Orphan. Basis des Stellungnahmeverfahrens hierzu ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier konkret der Fachberatung Medizin, vom 2. Mai 2019, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Lupin Europe GmbH eine Stellungnahme abgegeben hat, zum anderen der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V., Frau Professor Dr. Christiane Schneider-Gold, Herr Professor Dr. Stefan Zierz und Herr Dr. Carsten Schröter.

Ich muss zunächst für unser Wortprotokoll die Anwesenheit feststellen und bitte Sie zugleich, nachher, wenn Sie sich melden, jeweils Ihren Namen, entsendendes Unternehmen oder eben die Gesellschaft zu nennen, damit wir das entsprechend protokollieren können.

Für den pharmazeutischen Unternehmer müsste zum einen Frau Dr. Meier anwesend sein, dann Herr Schleich, Herr Foerster und Herr Dr. Walzer – jawohl –, weiter von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. Herr Professor Dr. Zierz – jawohl –, und für den vfa sind Herr Kumpf und Herr Dr. Werner anwesend. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte einzugehen, die zur Dossierbewertung des G-BA anzumerken sind. Wir sollten anschließend versuchen, ein bisschen über die Fragestellung zu diskutieren, wie mögliche Carry-Over-Effekte sowohl zwischen der ersten und der zweiten Behandlungsperiode als auch zwischen Vortherapie und Studienbeginn zu beurteilen sind. Das ist eine Fragestellung, die für uns eine gewisse Relevanz hat.

Zunächst gebe ich aber das Wort an den pharmazeutischen Unternehmer. Wer möchte das machen? – Herr Foerster, Sie drücken auf den Knopf. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Foerster (Lupin Europe): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, hier ein paar einleitende Worte zu sprechen. Zu Beginn möchte ich kurz unser Team vorstellen: Dr. Yvonne Meier ist Leiterin Medical Affairs bei Lupin Europe. Auch hier mit mir sind Herr Dr. Stefan Walzer und Herr Wolfgang Schleich vom Beratungsunternehmen MArS, das uns maßgeblich in der Erstellung des Nutzendossiers unterstützt hat. Mein Name ist Douglas Foerster; ich verantworte den Bereich Market Access bei Lupin.

Vielleicht auch noch kurz vorab: Sowohl Lupin als auch unser deutsches Tochterunternehmen, das seit 2008 zur Gruppe gehört, Hormosan, sind im Bereich Generikageschäft tätig. Wir bzw. Hormosan durchlaufen mit Namuscla zum ersten Mal in der 50-jährigen Firmengeschichte den AMNOG-Prozess, und zumindest Yvonne Meier und ich sind heute auch zum ersten Mal bei Ihnen; es sind also sehr viele Premieren von dieser Seite.

Sie hatten eingangs erwähnt, dass es sich um ein Orphan handelt. Namuscla ist als Orphan Drug seit Dezember 2018 von der EMA zentral in Europa zur symptomatischen Behandlung

der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystropher Myotonie zugelassen, und das Präparat ist seit Februar dieses Jahres in Deutschland verfügbar. Nicht-dystrophe Myotonie oder kurz NDM ist eine Gruppe sehr seltener, aber genetisch klar definierter Erkrankungen der Muskelionenkanäle. Es können sowohl die Natrium- als auch die Chloridionenkanäle betroffen sein, und es kommt zu einer verzögerten Entspannung der Muskelfaser, was zum klinischen Leitbild der Myotonie, der Muskelsteifheit, führt. Diese kann mit einer Muskelschwäche, mit Krämpfen und Schmerzen einhergehen und die Funktionalität und den Alltag der Patienten so stark beeinträchtigen, dass diese lange Anfahrtswege auf sich nehmen, um zu spezialisierten Zentren zu gelangen.

An diesen Zentren wird dann auch die Diagnostik durchgeführt, wobei die Diagnose genetisch bestätigt wird, sodass die deutsche Versorgungssituation durch einen klar definierten Diagnose- und Behandlungspfad gekennzeichnet ist, wie er auch in den deutschen Leitlinien, publiziert von Frau Professor Dr. Schneider-Gold, umschrieben oder beschrieben ist. In diesem Zusammenhang ist noch erwähnenswert, dass bis zum Inverkehrbringen von Namuscla keine wirksame Therapieoption zur Verfügung stand. Medikamentöse Therapieversuche im Rahmen einer Best Supportive Care hatten keine Zulassung, und unterstützende Maßnahmen wie die Physiotherapie können nicht die zugrunde liegende Pathophysiologie beeinflussen.

Wir sind aus diesem Grund sehr froh, dass der G-BA einen Zusatznutzen in Form einer patientenrelevanten Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sieht. Das deckt sich im Übrigen auch mit einer Einschätzung der als kritisch bekannten Haute Autorité de Santé. In einer Bewertung des rein national zugelassenen und nur in Frankreich erhältlichen AP-HP Mexiletin wurde dem lokalen Produkt bei der Behandlung der Myotonie bei NDM ein moderater Zusatznutzen in Form eines ASMR-3-Rating beschieden, und dies bereits zu einer Zeit, als die MYOMEX-Studienergebnisse noch nicht bekannt waren und die Statland-Studie auch noch nicht publiziert war.

Wir hatten zu der Kritik an der Datenlage und an der Studienlage bereits ausführlich Stellung genommen. Ich möchte das hier noch einmal kurz erwähnen. Die MYOMEX-Studie ist eine multizentrische Phase-II-Studie, die in Frankreich durchgeführt wurde, und zwar zu einer Zeit, als Mexiletin zur Behandlung der Myotonie verfügbar war. Es wäre daher unethisch gewesen, den Patienten ein wirksames Präparat vorzuenthalten und sie unnötig lange auf Placebo zu halten. In dieser MYOMEX-Studie wurde auch eindeutig gezeigt, dass Mexiletin unter anderem bei der Verringerung der Muskelsteifheit, gemessen mit der dort verwendeten visuellen Analogskala, gegenüber Placebo signifikant überlegen ist. Diese Ergebnisse sind durch die von Statland et. al. publizierte Studie konsistent bestätigt. Des Weiteren liegen langfristige Beobachtungsdaten vor, die die Sicherheit von Mexiletin bestätigen.

Wir freuen uns daher, mit Namuscla ein wirksames und sicheres Präparat auf den deutschen Markt zu bringen und eine sehr kleine Patientenpopulation zu versorgen, für die bislang keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung stand. – Damit freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde: Fragen! Wer möchte? – Frau Meidtnr.

Frau Meidtnr: Ich habe eine Frage zu den Effektschätzern, das heißt, zu den Mittelwertdifferenzen, relativen Risiken oder Risikodifferenzen, die zusätzlich für das Dossier

berechnet wurden. Leider wurde in dem vorgelegten Dokument mit den Zusatzanalysen die zugrunde liegenden Methodik nicht detailliert beschrieben, und aus der Art der Ergebnisdarstellung haben wir geschlussfolgert, dass die Berechnung der Effektschätzer nicht auf Basis von intraindividuellen Daten erfolgte, wie es eigentlich für eine Cross-Over-Studie üblich ist, sondern anhand von interindividuellen Gruppenvergleichen, die eher in Parallelgruppenstudien angewendet werden. Ich will jetzt gerne nachfragen, ob wir das so richtig verstanden haben und warum diese Auswertestrategie so gewählt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Foerster (Lupin Europe): Danke, Frau Meidtner. – Ich gebe die Frage an den Gesundheitsökonom der Firma MARs weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Walzer, bitte.

Herr Dr. Walzer (Lupin Europe): Ich glaube, das haben Sie in diesem Zusammenhang richtig abgeleitet. Wir haben diese Analysen tatsächlich im Prinzip so weit durchgeführt, wie wir sie wahrscheinlich für die Nicht-Cross-Over-Studien durchführen oder sie durchgeführt werden. Wir haben die für Cross-Over-Studien zugrunde liegenden Analysen ebenfalls durchgeführt, die, glaube ich, auf ähnliche Ergebnisse kommen. Das haben Sie natürlich richtig herausgearbeitet. Das war wohl ein Fehler unsererseits, was, glaube ich, einfach erst im Nachgang aufgedeckt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Meidtner noch einmal, bitte.

Frau Meidtner: Habe ich das jetzt richtig verstanden, dass Sie sagen, Sie haben auch noch Analysen, die auf intraindividuellen Unterschieden beruhen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Walzer.

Herr Dr. Walzer (Lupin Europe): Wir haben die bei uns. Ich glaube, das können wir sonst auch im Nachgang noch einmal in einem kurzen Brief einfach nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hat der Fachberatung Medizin noch weitere Fragen

Frau Meidtner: Nein, keine mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Herrn Gehrman.

Herr Gehrman: Nur direkt anschließend an diese Frage: Haben Sie diese Analysen auch für die binären Endpunkte gemacht, vor allem die unerwünschten Ereignisse? Die ursprüngliche Analyse erfolgte ja auch nicht mit der patientenindividuellen Abhängigkeit zwischen den Perioden. Haben Sie dann dafür auch so etwas, was Sie nachreichen könnten?

Herr Dr. Walzer (Lupin Europe): Die müssten auch vorliegen, ja. Das können wir ebenfalls nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn Sie jetzt Ihr Zettelchen schreiben: Bis Freitag brauchen wir die Daten; ansonsten werden sie nicht mehr berücksichtigt.

Herr Dr. Walzer (Lupin Europe): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Meidtner nochmals.

Frau Meidtner: Ich habe jetzt auch noch einmal eine Frage zu den Carry-Over-Effekten. Sie schreiben in der schriftlichen Stellungnahme, dass für die EMA zusätzliche Analysen der Behandlungseffekte, getrennt nach Behandlungsperiode und Vorbehandlung, durchgeführt wurden. Dargestellt haben Sie in der schriftlichen Stellungnahme aber ausschließlich die Daten für die VAS, für die Muskelsteifheit für Periode 1 und 2, aber für den INQoL zum Beispiel nur für Periode 1. Weiterhin fehlen in diesen Analysen auch die Effektschätzer. Deswegen ist meine Frage dazu: Haben Sie weitere Ergebnisse dazu ebenfalls vorliegen, zum Beispiel Ergebnisse zum INQoL für Periode 2 oder auch Daten zur Sicherheit? Haben Sie dazu auch Effektschätzer?

Herr Dr. Walzer (Lupin Europe): Für diese Analysen liegen ebenfalls Ergebnisse vor, für den INQoL und für die Nebenwirkungen. Meines Wissens müssten sie im Anhang des CSR enthalten sein; da bin ich mir jetzt aber nicht hundertprozentig sicher. Das können wir aber mit Sicherheit auch in den Anhang bis Freitag mit einarbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wen haben wir sonst noch? – Frau Meidtner. Jetzt fragen Sie nicht wieder etwas, was er auch noch bis Freitag liefern kann. Dann stellt sich mir nämlich allmählich die Frage, wieso man es nicht sofort vorgelegt hat. Aber ich bin noch gutmütig.

Frau Meidtner: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich meine Sie gar nicht, Frau Meidtner.

Frau Meidtner: Ich habe doch noch eine Frage, die in ähnliche Richtung geht,
(Heiterkeit)

und zwar für die Subgruppenanalysen bezüglich Mexiletin-Vortherapie. Diese haben Sie auch erst einmal nur für den primären Endpunkt und ausschließlich für Periode 1 vorgelegt. Gibt es dazu auch noch weitere Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Walzer, überlegen Sie sich ganz genau, was Sie sagen.

Herr Dr. Walzer (Lupin Europe): Absolut. – Ich glaube, wir können das relativ schnell abkürzen. Hinsichtlich der Endpunkte, die hier von Relevanz sind, würden wir einfach noch einmal drüber gehen und sie für Periode 1 und 2 und die jeweiligen relevanten Analysen einfach in die Antwort bis Freitag mit hineinpacken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schütt und Herr Jantschak.

Frau Dr. Schütt: Ich habe eine Frage bezüglich der Titrationsphase. In der Studie erfolgte die Titrationsphase von Mexiletin sehr viel schneller als nach dem in der Fachinformation vorgegebenen Schema, das sich ja so darstellt, dass jede Titrationsstufe mindestens eine Woche lang dem Patienten gegeben werden soll, bevor er weiter auftitriert werden kann. Warum erfolgte die Auftitration in der Studie jetzt so viel schneller?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Meier.

Frau Dr. Meier (Lupin Europe): Man muss sehen, dass die MYOMEX-Studie eine Investigator Initiated Study war. Das Design wurde basierend auf der klinischen Praxis gewählt. In Frankreich hat man zu diesem Zeitpunkt die Patienten mit einer nicht-dystrophen Indikation relativ schnell auftitriert – das heißt, alle zwei Tage 200 mg mehr –, um sie dann in einen Steady State zu bekommen.

In der jetzigen Diskussion mit der europäischen Kommission wird das Ganze ein bisschen anders angeschaut. Man geht davon aus, wie viele Patienten Slow Metabolizer bzw. Rapide Metabolizer sind, und bei dieser einwöchigen Auftitrierung geht man davon aus, dass auch ein Slow Metabolizer dann in einem Steady State ist. Das heißt, man hat gewissermaßen ein Sicherheitsfenster eingebaut, um alle Patienten im Steady State zu haben, während in der MYOMEX-Studie aufgrund der klinischen Praxis der designten Studie davon ausgegangen ist, dass im Schnitt ein Normal Metabolizer innerhalb von zwei Tagen im Steady State ist, sodass man wirklich hochtitrieren kann. Daher rührt dieser Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sind Sie damit zufrieden, Frau Schütt? – Ja. Dann habe ich Herrn Jantschak und dann nochmals Herrn Gehrman.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe folgende Frage an Professor Zierz: Aus der Studie MYOMEX liegen letzten Endes nur Daten von 25 Patienten für unerwünschte Ereignisse vor. Allerdings wurde der Wirkstoff, wie wir wissen, früher auch schon off label eingesetzt. Da ist unsere Frage: Welche weitergehenden Erkenntnisse liegen zur Safety vor, welche Nebenwirkungen belasten die Patienten, und wie ist das Risiko von Herzrhythmusstörungen, also kardialen unerwünschten Ereignissen, in diesem Kollektiv zu bewerten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Zierz.

Herr Prof. Dr. Zierz (DGM): Ich muss sagen, dass ich die detaillierten Daten zu der Studie nicht überschaue. Diese Frage würde ich gerne weitergeben.

Herr Foerster (Lupin Europe): Könnten Sie die Frage bitte ein bisschen lauter wiederholen? – Ich glaube, Herr Zierz, die Fragestellung bezog sich auf den klinischen Alltag, nicht spezifisch auf MYOMEX, sondern wie nach Ihrer Erfahrung das Nebenwirkungsprofil aussieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er hat ganz konkret gefragt bzw. gesagt, hier lägen nur Ergebnisse für 25 Patienten vor, aber im OLU sei der Wirkstoff ja schon längere Zeit in der Anwendung, weshalb es Erfahrungen außerhalb dieser Studie, in der wir die Daten von 25 Patienten haben, aus der Zeit des OLU gebe, getriggert durch Bauchevidenz oder vielleicht irgendwo im Kopf des Praktikers, insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken. – Ich glaube, das war das, Herr Jantschak, was Sie interessiert hat.

Herr Prof. Dr. Zierz (DGM): Okay. – Unter denjenigen Patienten, die wir überschauen – das ist ein großer Anteil, da wir eines von ganz wenigen Zentren in Deutschland sind –, gibt es aus meiner Sicht keine anderen Nebenwirkungen. Hinsichtlich der kardialen Nebenwirkungsmöglichkeit erfolgt die Einstellung, ob es jetzt Mexitil oder in der Vorform das weniger wirksame Flecainid ist, immer in enger und intensiver Zusammenarbeit mit den

Kardiologen, die vor Einsatz des Medikaments eine umfangreiche kardiale Diagnostik machen. Dann wird das innerhalb der ersten drei Tage kontrolliert, und dann wird es im weiteren Therapieverlauf immer wieder, also ein- bis zweijährig, kardial überprüft. Wir haben bisher bei dieser vorsichtigen Auswahl, dass wir also keine Patienten mit kardialen Risikofaktoren behandeln, keine Nebenwirkungen gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, reicht das?

Herr Dr. Jantschak: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Jetzt habe ich Herrn Gehrman und dann Frau Schütt.

Herr Gehrman: Ich habe jetzt noch eine Frage zu Ihrer Stellungnahme. Ein Punkt war gewesen, dass der endgültige SAP erst nach Database lock erstellt wurde. Dazu hatten Sie in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass dies aber noch vor Entblindung war. Das Datum beim Database Lock war 2. Februar 2015, die Entblindung dann aber erst am 25. September 2015. Da war ich doch sehr erstaunt. Normalerweise ist man als Produzent doch heiß darauf, sobald die Daten fertig sind, möglichst sofort zu entblinden. Das ist doch alles Zeitverlust. Wie kann es also sein, dass die Entblindung erst fast acht Monate später stattfand?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Foerster.

Herr Foerster (Lupin Europe): Ja, das kann ich relativ schnell beantworten. Wie Frau Meier schon sagte, war es eine Investigator Initiated Study. Wir hatten keinen Einfluss auf das Design und die Durchführung der Studie; es war in diesem Sinne nicht unsere Studie. Beispielsweise ist MYOMEX leider immer noch nicht publiziert. Auch darauf haben wir keinen Einfluss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gehrman, Nachfrage.

Herr Gehrman: Konnten Sie denn in Erfahrung bringen, wieso das passiert ist, oder haben Sie keinen Kontakt zu diesem Studienteam?

Frau Dr. Meier (Lupin Europe): Diese Fragen haben wir nicht gestellt; da müssen wir nachfragen, weshalb das so verzögert ist. Das muss ich einfach so sagen: Es ist eine akademische Studie. Dahinter steht keine Industrie, diese wirklich diese Timelines pusht. Das ist wirklich „investigator initiated“, genauso wie die Publikation. Ich sehe jetzt einfach eine Verzögerung, gegeben durch das Setup der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Zierz.

Herr Prof. Dr. Zierz (DGM): Wenn wir eine Studie machten, die wir uns ausgedacht haben oder für die wir verantwortlich sind, würde ich es absolut ablehnen, dass wir von außen unter Zeitdruck gesetzt werden, diese Analysen zu geben, oder unter Zeitdruck gesetzt werden, das endlich zu publizieren. Wenn das Studien von uns sind, dann ist es meine Entscheidung, wann ich denke, dass es reif ist, sodass damit weitergemacht werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gehrman.

Herr Gehrman: Das zu publizieren, das muss ja nicht unbedingt so schnell sein. Aber wenn die Daten erst einmal fertig sind, dann könnte man ja schon sofort entblenden, um zumindest einmal mit den Analysen anzufangen. Deswegen war ich nur so überrascht. Aber ich sehe, Sie hatten darauf keinen Einfluss; also okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist in der Tat ungewöhnlich. Normalerweise wartet man, wenn man so das blöde Gefühl hat, okay, man will nicht alles wissen. Aber wenn man dann wie hier statistisch signifikante Effekte erwartet, dann könnte das sicherlich anders sein; aber gut. Wenn es halt eine wissenschaftliche, pharmunabhängige Studie ist, dann ist es eben so. – Frau Schütt, dann Frau Meidtnr und anschließend Herr Jantschak.

Frau Dr. Schütt: Ich habe noch einmal an die Kliniker eine Frage bezüglich des Stellenwerts von Physio- und Ergotherapie in diesem Anwendungsgebiet: Wie schätzen Sie das ein? Sind das notwendige Begleitmaßnahmen? Wie schätzen Sie die zum Beispiel in der S1-Leitlinie erwähnten weiteren Arzneistoffe wie Propafenon oder Flecainid und Carbamazepin im Vergleich zu Mexiletin in diesem Anwendungsgebiet ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Zierz.

Herr Prof. Dr. Zierz (DGM): Physiotherapie, Ergotherapie, das alles haben wir aufgeschrieben, weil es nichts anderes gibt. Bei allen neuromuskulären Erkrankungen hat all das einen hohen Stellenwert, womit Sie durch Inaktivität begünstigte Muskelschwäche verhindern können, indem Sie das trainieren. Bei den Myotonie-Patienten, sowohl bei den dystrophen als auch bei den nicht-dystrophen, ist der Effekt marginal. Es gibt noch niemanden meiner Patienten, der hinsichtlich seiner Probleme wirklich profitiert. Die Probleme sind die plötzlichen Versteifungen oder die regelmäßig auftretenden Versteifungen. Sie können durch die Physiotherapie gar nicht beeinflusst werden.

Was viele machen, sind zum Beispiel Autogenes Training oder Yogaübungen. Das hat insofern eine theoretische Grundlage, weil eben emotionaler Stress diese attackenartig auftretenden Versteifungen provozieren kann. Wenn Sie ein konkretes und konsequentes Entspannungsprogramm machten, fingen Sie diese Spitzen vielleicht ab. Aber das hat keinen wirklichen Effekt auf die Beeinträchtigung durch die Myotonie im Alltagsleben.

Thema andere Medikamente: Wir haben das natürlich dosiert – nicht nur wir, sondern alle –: Man fängt mit Carbamazepin an. Dann haben wir die Therapie mit Flecainid, das auch ein kardial wirksames Präparat ist, fortgesetzt. Da ist Flecainid etwas besser als Carbamazepin. Aber im Vergleich zu den Effekten von Mexiletin zeigt Flecainid – jetzt beziehe ich mich auf solche Tagebücher von Patienten – höchstens 40 Prozent derjenigen Wirkung, die dann durch Mexitil erzielt werden kann.

Also, Flecainid ist anerkannt als zwar nicht unwirksam, aber deutlich weniger wirksam. Es hatte aber in den vergangenen Jahren immer den Vorteil, dass es einfach zu erhalten war und Patienten es mit den entsprechenden kardiologischen Voruntersuchungen halt bekommen haben. Es war aber auch die Erfahrung, dass gerade diejenigen Patienten, die von weiter her zu uns kommen, dies nicht lange mitgemacht haben, sondern sich dann auf eigene Faust in Japan oder Amerika das Mexitil besorgt haben und dem Regime gar nicht mehr gefolgt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Meidtnr.

Herr Foerster (Lupin Europe): Herr Professor Hecken, darf ich vielleicht noch zur Physiotherapie zurückkommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Foerster (Lupin Europe): Ich möchte dem Kliniker da nicht widersprechen. Man sieht halt auch, dass Physiotherapie nicht im Katalog der Langfristverordnungen bei Myotonie aufgenommen ist, was man als Indiz dafür nehmen kann, dass es vielleicht doch nicht einen so großen Stellenwert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zierz.

Herr Prof. Dr. Zierz (DGM): ... (akustisch unverständlich) zu vorsichtig. In einem so konservativen Fach, in dem man nicht viel hat, schätzen wir diese Physiotherapie, die Krankengymnastik, extrem hoch. Aber bei der Myotonia congenita Eulenburg brauchen Sie das gar nicht anzufangen. Darüber ist niemand glücklich, außer über die positive Zuwendung, die der Patient dadurch erfährt, dass er halt wöchentlich einmal da zur Therapie geht. Aber es ist ohne richtigen Effekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Meidtner und dann Herr Jantschak.

Frau Meidtner: Ich habe noch eine Frage zum Endpunkt Clinical Myotonia Rating Scale, den Sie in Ihrem Dossier mit dargestellt hatten. Während der Erstellung der Nutzenbewertung sind uns Diskrepanzen in den Punktwerten zwischen der Version der Skala, die dem Protokoll angehängt ist, und derjenigen, die im SAP aufgeführt wird, aufgefallen, die auch in der Nutzenbewertung adressiert wurden. Können Sie dazu noch Stellung nehmen, wie diese zu erklären sind?

Frau Dr. Meier (Lupin Europe): Da sind wir auch zurückgegangen zu den Investigatoren. In der Tat ist im Protokoll die Version von dem Template, das für eine andere neuromuskuläre Erkrankung erstellt wurde, einfach abgeleitet worden, und im Clinical Response Form – das widerspiegelt letzten Endes auch den SAP – wurden die Skalen immer von eins zu vier. Da war eine Diskrepanz zwischen dem Investigator initiated Protocol und der Art und Weise, wie es dann wirklich beim Patienten im Clinical Response Form erfasst wurde. Also, wenn man in das Clinical Response Form hineingegangen ist, konnte man diese Skalierung von 1 zu 104 und 0 zu 27 wieder nachvollziehen. Da ist eine Diskrepanz.

Wir haben aber auch akzeptiert, dass Sie diese Skala nicht in die Nutzenbewertung aufnehmen. Wir haben akzeptiert bzw. sehen ein, dass diese Skala nicht genügend validiert ist. Die Validierung durch die Investigatoren ist auch noch im Gange.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das okay, Frau Meidtner? Ist alles beantwortet? – Danke schön. – Dann Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch folgende Frage an Herrn Professor Zierz: Wie werden diese Patienten in der Praxis diagnostiziert? Wie unterscheiden Sie insbesondere die nicht-dystrophen Patienten von den dystrophen Patienten? Der Wirkstoff ist ja nur für die Behandlung der nicht-dystrophen Patienten bestimmt. Wird hier zur Bestätigung auch eine genetische Analyse durchgeführt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Zierz.

Herr Prof. Dr. Zierz (DGM): Die primäre Diagnose ist eine rein klinische, für mich immer wieder ein Beispiel für eine Erkrankung, bei der Sie eben keine Muskelbiopsie, keinen aufwendigen Krafttest brauchen. Sie müssen beobachten können. Sie können, wenn Sie wollen, noch ein EMG dazu machen. Dann haben Sie eine sehr enge Diagnose, und Sie lassen – das ist Standard – natürlich bei jedem Patienten dann die Diagnose molekulargenetisch bestätigen. Also, es ist im Grunde relativ einfach: klinische Erfahrung, klinischer Blick und die molekulargenetische Untersuchung. Sie brauchen nichts weiter. So einfach dies klingt, haben aber die Patienten, die zu uns kommen, auf ihrem Weg aus dem Westen bis nach Halle mindestens drei Universitätskliniken vergeblich passiert, weil anscheinend in der allgemeinen Neurologie die Erfahrung fehlt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Boldt.

Frau Dr. Boldt: In diesem Zusammenhang würde mich interessieren, in welchem Setting die Patienten in der Regel behandelt und diagnostiziert werden, also im Krankenhaus oder ambulant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Zierz.

Herr Prof. Dr. Zierz (DGM): Ich weiß jetzt nicht, wie viele Patienten durch exzellente niedergelassene Neurologen, die es ja gibt, klinisch diagnostiziert werden, wobei die Diagnose dann molekulargenetisch bestätigt wird. Grundsätzlich ist das möglich. Aber ich weiß nicht, wie das Verhältnis ist. Denjenigen, die zu uns kommen, wird die klinische Verdachtsdiagnose mitgeteilt, ebenso die molekulare Bestätigung, und dann wird ihnen, wie es vorhin ad hoc gesagt wurde, nach ausführlicher kardialer Untersuchung selbst schon bei dem Flecainid die medikamentöse Therapie gegen die Myotonie angeboten.

Frau Dr. Boldt: Das heißt, die Patienten, die zu Ihnen kommen, werden von Ihnen auch weiter betreut, wenn sie in den ambulanten Bereich gehen? Vielleicht kann der Hersteller hier auch weiterhelfen.

Herr Prof. Dr. Zierz (DGM): Bei Patienten, die beispielsweise aus der Pfalz oder aus der Düsseldorfer Gegend kommen, wird man suchen, wer in deren Umgebung die ambulante Betreuung weiterhin machen kann. Viele Patienten sind anhänglich und nehmen es auf sich, jedes Jahr nach Halle zu fahren; andere bevorzugen dann, das heimatnah zu machen, was wir auch unterstützen. Wir haben ja kein Interesse, auch die anderen Muskelpatienten aus der ganzen Bundesrepublik immer wieder nach Halle kommen zu lassen. Mein Verständnis dieser Neurologie ist, die Diagnose zu stellen und das Weitere dann durch andere kompetente Kollegen heimatnah zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Boldt.

Frau Dr. Boldt: Vielleicht kann der Hersteller noch etwas dazu sagen? Haben Sie Erfahrungswerte dazu, wo Diagnose und Behandlung stattfinden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ambulant oder stationär primär?

Herr Foerster (Lupin Europe): Nach unserem Wissensstand – vielleicht war das auch der Hintergrund Ihrer Frage – sind die Patienten eigentlich in der Regel nicht stationär aufgenommen. – Herr Zierz, möchten Sie vielleicht noch einmal Stellung nehmen? – Also, das ist mein Kenntnisstand. Wie gesagt, meines Erachtens ist es wichtig, dass die Diagnostik und die genetische Bestätigung beim Spezialisten erfolgt. Man muss natürlich immer zwischen der Situation bislang und ab dem Zeitpunkt jetzt unterscheiden, da ein zugelassenes Medikament zur Verfügung steht. Als anekdotische Evidenz hat uns die Kollegin von Herrn Professor Zierz, Frau Dr. Schneider-Gold, Folgendes erzählt: Sie schreibt als Spezialistin etwas auf und hat dann das Problem, dass in der Versorgungsrealität der niedergelassene Kollege nicht off label etwas weiter verschreibt, die Patienten dann für ein Jahr ohne Behandlung dastehen und daraufhin wieder zum Spezialisten zurückkommen. So stellte sich die Situation bislang dar. Wir hoffen, dass das jetzt seit Februar anders ist. Aber ich bin nicht in der Lage, umfassend und klar zu sagen, wie es jetzt aussieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Zierz, bitte.

Herr Prof. Dr. Zierz (DGM): Das ist natürlich richtig und entspricht genau dem, was ich vorhin gesagt habe: Die Diagnose ist relativ einfach, und der Erfahrene kann sie ambulant stellen. Auch bei uns werden die Patienten nicht primär für diese Diagnose stationär aufgenommen, sondern eigentlich müsste es im Erstkontakt möglich sein, die Diagnose zu stellen. Anders wird es bei den kardialen Voruntersuchungen. Dies ambulant zu machen ist schwierig zu organisieren; dafür sind sie zwei Tage vor Therapie und dann die erste Zeit unter dem Einsatz des wirksamen Medikaments da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber ich glaube, Frau Boldt hat jetzt zunächst einmal auf die Ersteinstellung abgezielt. Sie hatten ja eben auf die klassische Odyssee von Orphan-Disease-Patienten hingewiesen. Wenn sie nur bei dreien waren, ist es ja schon okay. Ich kenne welche mit anderen Orphan Diseases, die sieben Jahre durch die Republik und durch das befreundete Ausland gereist sind, bis sie überhaupt einmal jemanden gefunden haben, der dann eben nach entsprechender molekulargenetischer Bestätigung die richtige Diagnose gestellt hat. Dass natürlich die Ersteinstellung dann noch gewisser Abklärungen bedarf, ist okay – das haben wir ja häufiger –; aber normalerweise sind sie danach im ambulanten Setting, wobei wir auch das Problem kennen, insbesondere dann, wenn es eben um Off-Label-Use geht: Da wird eben derjenige, der nicht unbedingt der Spezialist ist, eher zurückhaltend sein, weil er ja möglicherweise auch Auseinandersetzungen, Disputationen mit irgendwelchen Prüforganisationen, wie immer sie auch in Zukunft heißen mögen, dann eben befürchten muss. Für einen Profi, der das immer macht, ist es natürlich ein bisschen einfacher, sich da fachlich mit Leuten auseinanderzusetzen.

(Herr Prof. Dr. Zierz (DGM): Genauso ist es!)

Ich glaube, das ist die klassische Kiste, wie sie läuft. Wenn ich die Friedreich-Ataxie habe, dann fahre ich einmal im Jahr nach Aachen zu Professor Schulz, wenn die Diagnose einmal gestellt ist, und dann sagt er mir: „Ja, es gibt jetzt relativ wenig zu machen; ich kann Ihnen etwas geben, damit Sie ein bisschen langsamer blind werden“, und dann komme ich einmal im Jahr dorthin, um dann den Progress zu beobachten, so dramatisch das eben ist, anders als bei dieser Erkrankung. Aber die normale Behandlung findet dann eben im ambulanten Setting statt, wobei offen bleibt, ob diese Behandlung eine Linderung oder eine

Verlangsamung des Progresses bewirkt; aber das ist das Übliche; okay. – Frau Feuersenger.

Frau Feuersenger: Mich interessieren die Aspekte der Lebensqualität der Patienten, speziell der Bereich der Fatigue. Wie äußert sich die Wirkweise des Wirkstoffs? Ist es so, dass die Erschöpfungszustände der Anzahl nach weniger werden, oder sind sie nach Ihrer Erfahrung in abgeschwächter Form für die Patienten feststellbar?

Herr Prof. Dr. Zierz (DGM): In abgeschwächter Form, aber die Erschöpfung steht nicht im Vordergrund. Im Vordergrund steht die Behinderung, allein schon den Haustürschlüssel ins Schloss zu stecken und ihn dann herumzudrehen oder wieder herauszuziehen, die Schwierigkeit, sich im Bus festzuhalten und dann beim Aussteigen diesen Griff rechtzeitig lösen zu können, bevor die Türen wieder geschlossen sind, oder die Gefahr beim Anfahren des Busses, wenn er keinen Halt hat, durch die dann auftretende Muskelsteifigkeit eben zu stürzen, die Behinderung bei den Jugendlichen, die eben im Schulsport unfähig sind, kurzfristige Leistungen zu bringen, die Schwierigkeit der Patienten, beim Treppensteigen eben am Anfang die Treppe nicht oder nur sehr mühsam hochzugehen. Sie haben das Problem, die Augen nicht schnell genug öffnen zu können, wenn sie niesen oder husten; da gibt es die Myotonie an den Oberlidern. Es dauert dann lange, bis das Auge wieder geöffnet ist, und das ist natürlich auch eine erhebliche Beeinträchtigung im Hinblick auf den Erwerb des Führerscheins.

Zur Fatigue: Selbstverständlich gibt es bei einzelnen Formen, abhängig von dem Gendefekt, nach der Lösung einer Verkrampfung eine vorübergehende Kraftminderung, die man meinetwegen als Fatigue bezeichnen kann. Aber es ist keine Fatigue wie bei der Fibromyalgie oder bei Myasthenia gravis oder anderen neuromuskulären Erkrankungen. Die umschriebene, enge Bezeichnung Fatigue würde ich nicht im Zusammenhang mit dieser Myotonia congenita bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist dann eher so eine allgemeine Erschöpfung, Erschlaffung oder irgendetwas?

Herr Prof. Dr. Zierz (DGM): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ist das okay, Frau Feuersenger? – Dann habe ich Frau Schütt.

Frau Dr. Schütt: Ich habe auch noch einmal eine Frage zur Lebensqualität. Aus der Nutzenbewertung Seite 22 geht hervor, dass zum Beginn der Behandlungsperiode 2 keine Daten zur Lebensqualität vorhanden sind. Warum sind sie nicht da? Wurden sie nicht erhoben, haben Sie sie nicht bekommen, oder gibt es andere Gründe dafür?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müssten eigentlich Herr Walzer, Frau Meier oder Herr Schleich wissen.

Frau Dr. Meier (Lupin Europe): Die Lebensqualität wurde zu Baseline und am Ende der Behandlungsperiode gemessen. Um sagen zu können, ob es tatsächlich zu Beginn der Behandlungsperiode als Baseline gemessen wurde, muss ich wirklich in die Daten hineingehen. Die Lebensqualität wurde als Baseline, also vor Start der Behandlung, und

dann immer im Vergleich zum Ende der Behandlung ermittelt. Bei dem VAS wurde vor Behandlung/nach Behandlung erhoben. Bei der Lebensqualität gibt es einen Baseline-Wert, der sich auf den Zeitpunkt bezieht, bevor die Studie bzw. die Evaluierung startete, bevor das Medikament gegeben wurde.

Ich muss in die Daten hineingehen. Das können wir nachfassen. Ich kann das jetzt so nicht beantworten. Da haben Sie mich aufs Glatteis geführt; das muss ich nachschauen.

Frau Dr. Schütt: Also, mit Baseline meinen Sie den zu Beginn der Studie gemessenen Wert?

Frau Dr. Meier (Lupin Europe): Ja, genau. – Es gibt Baseline-Werte, aber es gibt vor und nach Behandlung. Es ist nicht exakt dasselbe. – Ich muss noch einmal in die Methodik hineingehen. – Stefan, hast du dazu noch etwas zu sagen?

Herr Dr. Walzer (Lupin Europe): Ich wollte einfach nur noch einmal nachfragen: Sie haben sich jetzt auf Modul 4, Seite 22, bezogen?

Frau Dr. Schütt: In der Nutzenbewertung.

Herr Dr. Walzer (Lupin Europe): Ach, Entschuldigung.

Frau Dr. Schütt: Nutzenbewertung, Seite 22; da ist einfach eine Übersichtstabelle, welche Daten zu welchem Erhebungszeitpunkt vorliegen, und bei der Lebensqualität steht halt zu Tag 22 „Beginn der Behandlungsperiode 2“, dem Punkt, da eben dieser zweite Block losgeht. Es ging darum, dass dort keine Daten vorliegen, sondern nur zum Ende der Behandlungsperiode 2, sodass das ja fehlen würde und kein Vergleich möglich wäre.

Frau Dr. Meier (Lupin Europe): Wir haben Folgendes für die Lebensqualität: Wenn Sie sich die Studienvisite anschauen, wird das Baseline, und dann wird verglichen zum Ende der Behandlung. Wir haben keine Werte nach Wash-out – das ist vermutlich Ihre Frage –, zur Behandlungsperiode 2. Da wurde der INQoL nicht validiert.

Frau Dr. Schütt: Behandlungsperiode 1 und 2 sind unterschiedlich; denn in Bezug auf Behandlungsperiode 1 haben Sie ja den Anfangswert und den Wert am Ende der Behandlungsperiode 1 erhoben, während Sie zu Beginn der Behandlungsperiode 2 aber den Anfangswert nicht haben, aber dann trotzdem den Endwert. Oder wurde der Endwert dann erhoben?

Frau Dr. Meier (Lupin Europe): In den Visiten zu Baseline wurde der INQoL gemessen. Das ist im Sinne der Burdens of the Instrument natürlich auch ein großes Instrument für die Patienten. Man will dem Patienten durch dieses Instrument auch nicht zu viel aufbürden. Zu Baseline wurde er fast für alle erhoben; das ist der Nullwert. Am Ende der Behandlungsperiode 1, zu Beginn der Behandlungsperiode 2, wurde kein INQoL erhoben, erst wieder am Ende der Behandlungsperiode 2, verglichen mit den Werten von Baseline. Das war die Methodik.

Herr Foerster (Lupin Europe): Vielleicht kann ich nochmals auf das hinweisen, was ich vorhin schon einmal sagte: Wir hatten auf das Studiendesign der Studie überhaupt keinen

Einfluss. Dazu, was die Investigatoren für sinnvoll oder nicht sinnvoll hielten, hatten wir nichts zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Aber Ihnen ist auch klar, dass dann logischerweise einfach nur angenommen werden musste, dass die Lebensqualität nach der Auswaschphase wieder den Ursprungswert zu Studienbeginn erreicht hat. Das muss die Annahme sein; anderenfalls kann man ja gar keine Vorher-Nachher-Vergleiche in der zweiten Periode machen. Das heißt, man nimmt an, dass die Lebensqualität wieder auf den Ausgangswert zurückging, ohne es eigentlich zu wissen.

Frau Dr. Meier (Lupin Europe): Richtig, denn man hätte die Patienten nach vier Tagen Wash-out noch einmal den INQoL, das Instrument, ausfüllen lassen müssen. – Das ist richtig; das wurde nicht gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich will noch einmal nachfragen, wie das bei den jungen Patienten aussieht, wenn sie unter 18 Jahre alt sind. Welche Behandlungsmöglichkeiten hat man da, was macht man?

Ferner habe ich noch eine Frage, die sich auch an diejenigen zur Lebensqualität anschließt. Sie haben etwas zur Diagnostik gesagt, nämlich dass sie nicht so problematisch ist; aber dann natürlich die Frage nach der Dauertherapie und nach der „Patientenführung“ angesprochen. Können Sie dazu etwas sagen, Herr Professor Zierz? Wie problematisch, wie schwierig ist das? Geht das, oder ist es ähnlich schwierig wie bei anderen neurologischen Erkrankungen, wie bei Parkinson meinethalben, so, dass man da doch oft schwierige Behandlungskonstellationen vorfindet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zierz.

Herr Prof. Dr. Zierz (DGM): Nach meiner Erfahrung nicht. Das ist eine sofort erlebbare Verbesserung der Fähigkeiten im täglichen Alltagsleben, sodass Compliance-Probleme allenfalls sehr gering sind, vielmehr die Patienten sehr diszipliniert dieses Medikament oder die Medikamente nehmen, weil sie merken: Ohne dies nehmen diese behindernden Versteifungen wieder zu.

Da ich als Neurologe Erwachsene behandle, kann ich – so muss ich gestehen – nicht in der Tiefe beantworten, wie die neuropädiatrische Situation ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Foerster.

Herr Foerster (Lupin Europe): Ich hatte eingangs erwähnt: Die Zulassung bezieht sich momentan auf erwachsene Patienten mit nicht-dystropher Myotonie. Wir haben aber als Hersteller gegenüber den regulatorischen Behörden das Commitment, auch einen Paediatric Investigation Plan. Also, es wird irgendwann einmal Daten für Kinder geben; aber bislang gilt die Zulassung nur für erwachsene Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Wenn Sie möchten, dürfen Sie aus Ihrer Sicht kurz zusammenfassen, was Sie für erwähnenswert halten, Herr Foerster.

Herr Foerster (Lupin Europe): Danke schön. – Dafür, dass wir wirklich eine sehr seltene Erkrankung haben, war es eine interessante Runde, die sich in verschiedenen Facetten zeigt. Aus den vorliegenden Daten leiten wir einen geringen Zusatznutzen ab. Wir hoffen, dass Sie dieser Einschätzung folgen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ich möchte jetzt noch einmal darum bitten, dass die Dinge, die zugesagt worden sind, bis Freitag hier bei uns im Hause eingehen, damit wir sie noch in die Nutzenbewertung einbeziehen können.

Sofern Sie häufiger kommen – das können Sie ja nicht beeinflussen, das hängt ja mit Zulassungen zusammen –, gebe ich Ihnen den guten Ratschlag, dass man möglichst viel von dem, was man jetzt hier noch zusammenkleckert, möglichst schon mit dem Dossier vorlegt, damit wir das dann auch entsprechend zur Stellungnahme vorlegen können. Es ist auch immer unfair für Mitbewerber und für andere, wenn dann hier so in Nacht-und-Nebel-Aktionen – ich verwende das gar nicht als bösen Begriff – bestimmte Dinge kommen, die eben vorher nicht so publik geworden sind wie eine Dossierbewertung und die darauf fußenden Dokumente. – Also, bitte schön, bis Freitag einreichen, und dann schauen wir mal, ob wir damit noch etwas anfangen können. – Herzlichen Dank, dass Sie da waren.

Herr Foerster (Lupin Europe): Danke schön.

Schluss der Anhörung: 16:10 Uhr

2. Nachreichte Daten nach mündlicher Anhörung von Lupin

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	12. Juni 2019
Stellungnahme zu	Mexiletin / Namuscla®
Stellungnahme von	Lupin Europe GmbH Hanauer Landstraße 139 - 143 60314 Frankfurt am Main, Deutschland

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.



Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Prof. Hecken.</p> <p>Wir bedanken uns nochmals für die am 11. Juni abgehaltenen Anhörung zum Produkt Namuscla® in Ihrem Hause und nehmen wie folgt zu den in der mündlichen Anhörung vorgebrachten Punkten Stellung:</p> <p>1) Zunächst einmal verwunderte es uns, dass die von ihnen erwähnten Punkte bezüglich der carry-over Berechnungen nicht bereits in der vorläufigen Nutzenbewertung vom 2. Mai 2019 vorgetragen wurden. Eine solche Erwähnung von möglichen Schwachstellen oder Unklarheiten hätte die Klarstellung auch am 11. Juni sicherlich vereinfacht. Die angesprochenen Analysen wurden bereits für die EMA vorbereitet, und waren auch Bestandteil von Anhang 5 der ursprünglichen Dossiereinreichung (siehe Modul 5 / Dateien_Modul4 / AWG_A / Dok-Zulassung / M4A_DokZB_Q47 2.1.pdf).</p> <p>Wie im Studienbericht von MYOMEX enthalten, zeigte die statistische Analyse zur Beurteilung der Wirksamkeit, dass die Behandlungssequenz keinen signifikanten Effekt hatte und einen möglichen Carry-over Effekt ausschloss. Das Fehlen einer statistischen Signifikanz in Bezug auf die Behandlungssequenz könnte jedoch auch darauf hindeuten, dass die Fallzahl der MYOMEX-Studie (n=25) zu klein war, um einen Unterschied festzustellen.</p> <p>Die einzige "echte" Bestätigung, und damit die methodisch korrekte Herangehensweise, für das Fehlen eines Carry-over Effekts besteht darin, nur die erste Behandlungsperiode zu berücksichtigen. Die MYOMEX Studiengruppe führte eine entsprechende Analyse der Wirksamkeitsendpunkte für Behandlungsperiode 1 durch. Dieses Vorgehen wurde auch von den Methodikern und Mitarbeitern der Europäischen Arzneimittelagentur</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>EMA anerkannt. Wie unten im Anhang dieser Nachreichung, bzw. der erneuten zur Verfügungstellung, ausgeführt, bestätigen alle Ergebnisse der Behandlungsperiode 1 die ursprünglich für beide Behandlungsperioden zusammen vorgelegten Ergebnisse, was die Wirksamkeit von Mexiletin belegt.</p> <p>Wie bereits dargestellt, zeigte das mixed effect linear model zur Bewertung eines möglichen Carry-over Effekts keinen signifikanten Effekt der Behandlungssequenz ($p = 0,845$). Daher wurde die Hypothese eines Carry-over Effekts abgelehnt und die Daten aus den beiden Perioden in nachfolgenden Analysen zusammengefasst. Dies erklärt auch die Nutzung der interindividuellen Gruppenvergleiche in der Einreichung bei der EMA sowie in der Dossiereinreichung beim G-BA, welche bei einer Ablehnung des carry-over Effects genutzt werden kann. Dies ist methodisch richtig und erklärt, weshalb der pharmazeutische Unternehmer auch nur die methodisch relevanten Daten, siehe Modul 4 in der Einreichung vom 1. Februar 2019, beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingereicht hat.</p> <p>Beim Endpunkt Sicherheit liegen nur sehr kleine Fallzahlen vor, weshalb hierfür die statistischen Maßzahlen Relatives Risiko und Risikodifferenz lediglich für die zusammenfassenden Sicherheitsdaten berechnet wurden.</p> <p>2) Des Weiteren würden wir auch gerne nochmals auf den Hinweis des „fehlenden“ INQoL Wertes für Behandlungsperiode 2 eingehen. Das Ausbleiben der Erhebung der HRQoL zu Beginn Periode 2 ist aus methodischer Sicht für eine cross-over Studie soweit vertretbar, da nach dem Behandlungsstopp in Periode 1 lediglich 4 bis 8 Tage bis zum cross-over der Therapie vergingen. Patienten hätten ansonsten neben der Baseline und zu Ende der Periode 1 Erhebungen des INQoL dann innerhalb weniger Tage nochmals den INQoL Fragebogen ausfüllen müssen. Dies ist in Anbetracht der Länge des Fragebogens und der kurzen zeitlichen Spanne zwischen Ende der Periode 1 und Beginn der Periode 2 von den Prüfern als nicht vertretbar gegenüber den Patienten angesehen worden.</p>	

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für Namuscla [®] , ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lupin Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
n.a.	<p>In der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Mexiletin (nicht-dystrophe Myotonie) hatte die Lupin Europe GmbH angekündigt, nochmals folgende Daten und Analysen zu prüfen und ggfs. Daten nachzureichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effektschätzer (Mittelwertdifferenzen, Hedges´g, RR, RD) und korrespondierende p-Werte für in der Nutzenbewertung aufgeführten Endpunkte basierend auf intra-individuellen Unterschieden zwischen Mexiletin und Placebo berechnet mit einer für das Cross-Over-Design adäquaten Methodik, inkl. Beschreibung der verwendeten Methodik [Anmerkung: soweit adäquat] • Berechnung der Behandlungseffekte (inkl. Effektschätzer) nach Behandlungsperiode getrennt für den Endpunkt IN-QoL und die Daten zur Sicherheit • Subgruppenanalysen bezüglich Mexiletin-Vorthherapie für Periode 1 und Periode 2, sowie kombinierte Analyse inkl. Effektschätzer, die das Cross-Over-Design berücksichtigen, für alle in der Nutzenbewertung aufgeführten Endpunkte [Anmerkung: soweit adäquat] <p><u>Nachreichung und Erklärung Lupin Europe GmbH:</u> Klarstellung bezüglich carry-over Effekts Die Möglichkeit eines Carry-over Effekts wurde durch die Verwendung eines geeigneten statistischen Modells antizipiert (Methodik). Wie im klinischen Studienbericht der MYOMEX-Studie (Abschnitt 9.7.1.3.1) beschrieben, wurde der Unterschied zwischen den Behandlungen anhand eines mixed effect linear model on ranks bewertet und hat Folgendes eingeschlossen:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnose, Behandlung, Behandlungsperiode und -sequenz als Fixed Effects und die Interaktion von Diagnose und Behandlung - Patient als Random Effect - Ausgangswert als Kovariate <p>Das vorliegende statistische Modell schätzte einen möglichen carry-over Effekt wie folgt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wenn der p-Wert > 0,05 war (Fixed Effekt Modell), sollte der carry-over Effekt ausgeschlossen werden und das finale Modell Folgendes enthalten: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose, Behandlung und Behandlungsperiode als Fixed Effekt und die Interaktion von Diagnose und Behandlung • Patient als Random Effekt • Ausgangswert als Kovariate 2. Wenn der p-Wert $\leq 0,05$ war, wurde der carry-over Effekt nicht ausgeschlossen, und die Daten wurden je Behandlungsperiode beschrieben und analysiert. Der Vergleich der Behandlungen erfolgte mithilfe eines Wilcoxon-Tests unabhängig für jede Diagnose. <p>Wenn der mit der Diagnose-Behandlungs-Interaktion assoziierte p-Wert signifikant war ($\leq 0,05$), wurde eine ergänzende Analyse durchgeführt, um den Behandlungseffekt bei jeder Diagnose zu testen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In Ermangelung eines carry-over Effekts sollte das getestete Modell Folgendes einschließen: 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung und Studiendauer als Faktoren • Patient als Random Effekt • Ausgangswert als Kovariate <p>2. Im Falle eines carry-over Effekts wurden die Daten je Behandlungsperiode beschrieben und analysiert.</p> <p>Darstellung der Studienergebnisse</p> <p>Endpunkt: VAS-Schweregrad der Muskelsteifheit</p> <p>Deskriptive Ergebnisse der primären Wirksamkeitsanalyse (wie von Lupin Europe im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V auf S. 84-87 von Modul 4 dargestellt) nach Behandlungszeitraum werden in Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. für die gesamte mITT-Population (modified intent-to-treat) (unabhängig von der Myotonie-Diagnose) dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: VAS – Deskriptive Analyse - mITT Population</p> <table border="1" data-bbox="427 1066 1637 1372"> <thead> <tr> <th>Visit</th> <th>Parameter</th> <th>Statistik</th> <th>Placebo (N=25)</th> <th>Mexiletin (N=25)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Periode 1</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Tag 1 (Behandlungsbeginn Periode 1)</td> <td rowspan="3">VAS [mm]</td> <td>N</td> <td>13</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>70,1 (17,0)</td> <td>68,1 (14,8)</td> </tr> <tr> <td>Median [Min ; Max]</td> <td>74,0 [36 ; 98]</td> <td>68,5 [39 ; 87]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>VAS [mm]</td> <td>N</td> <td>13</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table>	Visit	Parameter	Statistik	Placebo (N=25)	Mexiletin (N=25)	Periode 1					Tag 1 (Behandlungsbeginn Periode 1)	VAS [mm]	N	13	12	Mittelwert (SD)	70,1 (17,0)	68,1 (14,8)	Median [Min ; Max]	74,0 [36 ; 98]	68,5 [39 ; 87]		VAS [mm]	N	13	12	
Visit	Parameter	Statistik	Placebo (N=25)	Mexiletin (N=25)																								
Periode 1																												
Tag 1 (Behandlungsbeginn Periode 1)	VAS [mm]	N	13	12																								
		Mittelwert (SD)	70,1 (17,0)	68,1 (14,8)																								
		Median [Min ; Max]	74,0 [36 ; 98]	68,5 [39 ; 87]																								
	VAS [mm]	N	13	12																								

Tag 18 (Behandlungsende Periode 1)		Mittelwert (SD)	57,8 (33,6)	20,3 (13,8)
		Median [Min ; Max]	65,0 [0 ; 92]	15,0 [2 ; 54]
Absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn [mm]		N	13	12
		Mittelwert (SD)	-12,3 (37,5)	-47,8 (21,2)
		Median	-5,0	-52,0
		[Min ; Max]	[-94 ; 35]	[-71 ; -3]
Periode 2				
Tag 22 (Behandlungsbeginn Periode 2)	VAS [mm]	N	12	13
		Mittelwert (SD)	80,7 (18,4)	64,0 (28,1)
		Median	86,0	73,0
		[Min ; Max]	[27 ; 95]	[11 ; 100]
Tag 39 (Behandlungsende Periode 2)	VAS [mm]	N	12	13
		Mittelwert (SD)	75,2 (28,6)	28,0 (23,5)
		Median	86,0	22,0
		[Min ; Max]	[10 ; 98]	[1 ; 72]
Absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn [mm]		N	12	13
		Mittelwert (SD)	-5,4 (20,4)	-36,0 (32,4)
		Median	2,0	-32,0
		[Min ; Max]	[-63 ; 9]	[-93 ; 35]

	Periode 1
MWD [95%-KI], p-Wert	-35,5, [-60,74; -10,26], p=0,008
Hedges' g [95 % KI], p-Wert	-1,11 [-1,98; -0,25], p=0,014

	Periode 2
MWD [95%-KI], p-Wert	-30,6 [-52,98; -8,22], p=0,010
Hedges' g [95 % KI], p-Wert	-1,08 [-1,94; -0,22], p=0,016

Referenz: MYOMEX CSR, Tabelle 14.2.1.1.A

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<p>In Periode 1, zu Studienbeginn, lag der mediane Wert zur Muskelsteifheit für Mexiletin-Patienten etwas niedriger als für Patienten, die Placebo erhalten sollten (68,5 gegenüber 74,0; Tabelle 1). In Periode 2 war der mediane Wert zur Muskelsteifheit ebenfalls etwas niedriger für Patienten, die Mexiletin erhielten (73,0 vs. 86,0 für Patienten, die Placebo erhielten; Tabelle 1). Der für die Gesamtpopulation zwischen Beginn von Periode 1 und Beginn von Periode 2 beobachtete mediane Unterschied war nicht statistisch signifikant (71,0 versus 81,0; Wilcoxon-signed rank test, $p = 0,242$; Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: VAS – Vergleich der Baseline-Werte gegenüber Tag 1 und Tag 22 – mITT Population</p> <table border="1" data-bbox="427 863 1637 1177"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Statistik</th> <th>Tag 1</th> <th>Tag 22</th> <th>Differenz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">VAS [mm]</td> <td>N</td> <td>25</td> <td>25</td> <td rowspan="6">Signed-rank test $p = 0,242$</td> </tr> <tr> <td>Fehlende Werte</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>69,1 (15,7)</td> <td>72,0 (24,9)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>71,0</td> <td>81,0</td> </tr> <tr> <td>[Q1 ; Q3]</td> <td>[57,0; 81,0]</td> <td>[59,8; 89,0]</td> </tr> <tr> <td>[Min ; Max]</td> <td>[36 ; 98]</td> <td>[11 ; 100]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Referenz: MYOMEX CSR, Tabelle 14.2.1.3.A</p> <p>In Periode 1 lagen die mittleren Werte zur Muskelsteifheit für Patienten, die Mexiletin erhielten, bei 68,5 zu Studienbeginn (V2) und sanken am Ende der Behandlungsperiode (V3) auf 15,0, während sich die Werte für Placebo fast nicht änderten (74,0</p>	Parameter	Statistik	Tag 1	Tag 22	Differenz	VAS [mm]	N	25	25	Signed-rank test $p = 0,242$	Fehlende Werte	0	0	Mittelwert (SD)	69,1 (15,7)	72,0 (24,9)	Median	71,0	81,0	[Q1 ; Q3]	[57,0; 81,0]	[59,8; 89,0]	[Min ; Max]	[36 ; 98]	[11 ; 100]	
Parameter	Statistik	Tag 1	Tag 22	Differenz																							
VAS [mm]	N	25	25	Signed-rank test $p = 0,242$																							
	Fehlende Werte	0	0																								
	Mittelwert (SD)	69,1 (15,7)	72,0 (24,9)																								
	Median	71,0	81,0																								
	[Q1 ; Q3]	[57,0; 81,0]	[59,8; 89,0]																								
	[Min ; Max]	[36 ; 98]	[11 ; 100]																								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vs. 65,0 zu Studienbeginn bzw. am Ende der Behandlung). Dies entspricht einer medianen Veränderung von -75% des Wertes zur Muskelsteifheit im Vergleich zum Ausgangswert für Patienten unter Mexiletin (gegenüber -7% mediane Veränderung für Patienten unter Placebo) (MYOMEX CSR, Tabelle 14.2.1.1.1.A).</p> <p>In Periode 2 lagen die mittleren Werte zur Muskelsteifheit für Patienten, die Mexiletin erhielten, bei 73,0 zu Studienbeginn (V4) und sanken am Ende der Behandlungsperiode (V5) auf 22,0, während sich die Placebo-Patienten nicht veränderten (86,0 vs. 86,0 zu Studienbeginn bzw. am Ende der Behandlung). Dies entspricht einer medianen Veränderung von -78% des Wertes zur Muskelsteifheit im Vergleich zum Ausgangswert für Patienten unter Mexiletin (gegenüber +2% mediane Veränderung für Patienten unter Placebo) (MYOMEX CSR, Tabelle 14.2.1.1.1.A).</p> <p>Wie bereits im MYOMEX CSR dargestellt, zeigte das mixed effect linear model zur Bewertung eines möglichen Carry-over Effekts keinen signifikanten Effekt der Behandlungssequenz ($p = 0,845$) (Tabelle 2). Daher wurde die Hypothese eines Carry-over Effekts abgelehnt und die Daten aus den beiden Perioden in nachfolgenden Analysen zusammengefasst. Das Modell zeigte einen signifikanten Behandlungseffekt ($p < 0,001$) in der MITT-Population (Tabelle 2 was die Wirksamkeit von Mexiletin belegt).</p>	

Tabelle 2 : Mixed Effect Linear Model für die absolute Veränderung der Muskelsteifheit zu Baseline – mITT Population

Diagnose	Parameter	p-Wert
Gesamtpopulation	Diagnose	0,716
	Behandlung	< 0,001
	Periode	0,133
	Sequenz	0,845
	Behandlung-Diagnose Interaktion	0.357
	Baseline Wert	0.002

Referenz: MYOMEX CSR, Tabelle 14.2.1.2.A

Die gleiche mixed effect linear Model Analyse wurde durchgeführt, um den Unterschied zwischen den beiden Behandlungen in Bezug auf die absolute Änderung des Wertes zur Muskelsteifheit gegenüber dem Ausgangswert nur in Periode 1 zu bewerten. Das Modell enthielt die folgenden Parameter:

- Diagnose und Behandlung als fixed effect und Interaktion Diagnose-Behandlung
- Das Subjekt als Zufallsfaktor
- Der Basiswert als feste Kovariable

Die Ergebnisse des mixed effect linear models für Periode 1 sind in Tabelle 3.

Tabelle 3: Mixed Effect Linear Model für die absolute Veränderung der Muskelsteifheit zu Baseline für Periode 1 - mITT Population

Diagnosis	Parameter	p-Wert
Gesamtpopulation	Diagnose	0,916
	Behandlung	0,003
	Behandlung-Diagnose Interaktion	0,799
	Baseline Wert	0,007

Referenz: MYOMEX CSR

Wie in der Analyse beider Perioden kombiniert, zeigte das mixed effect linear model für Periode 1 einen signifikanten Behandlungseffekt ($p = 0,003$) in der mITT-Population (Tabelle 3), was die Wirksamkeit von Mexiletin belegt.

Eine deskriptive Analyse des Prozentsatzes der Patienten mit einer vordefinierten absoluten/relativen VAS-Änderung gegenüber dem Ausgangswert am Ende der ersten Periode ist in

Tabelle 4 dargestellt.

Bei der Interpretation bleibt die sehr kleine Stichprobe zu beachten.

Die einzige "echte" Bestätigung, und damit die methodisch korrekte Herangehensweise, für das Fehlen eines Carry-over Effekts besteht darin, nur die erste Behandlungsperiode zu berücksichtigen. Die MYOMEX Studiengruppe führte eine entsprechende Analyse der Wirksamkeitsendpunkte für Behandlungsperiode 1 durch. Dieses Vorgehen wurde auch von den Methodikern und Mitarbeitern der Europäischen Arzneimittelagentur EMA anerkannt. Wie unten im Anhang dieser Nachreichung, bzw. der erneuten zur Verfügungstellung, ausgeführt, bestätigen alle Ergebnisse der Behandlungsperiode 1 die ursprünglich für beide Behandlungsperioden zusammen vorgelegten Ergebnisse, was die Wirksamkeit von Mexiletin belegt.

Tabelle 4: Werte zur Muskelsteifheit (gemessen mithilfe VAS) in Periode 1

Zeitpunkt	Parameter	mITT Population	
		Placebo (N=13)	Mexiletin (N=12)
Baseline	VAS [mm]		
	N	13	12
	Mittelwert (SD)	70,1 (17,0)	68,1 (14,8)
	Median [Min ; Max]	74,0 [36 ; 98]	68,5 [39 ; 87]
	Patienten mit VAS ≥ 50 mm (N)	11	11
	Patienten mit VAS ≥ 25 mm (N)	13	12
Behandlungs- ende	VAS [mm]		
	N	13	12
	Mittelwert (SD)	57,8 (33,6)	20,3 (13,8)
	Median [Min ; Max]	65,0 [0 ; 92]	15,0 [2 ; 54]
	Absolute Veränderung [mm]		
	N	13	12
	Mittelwert (SD)	-12,3 (37,5)	-47,8 (21,2)
	Median [Min ; Max]	-5,0 [-94 ; 35]	-52,0 [-71 ; -3]
	Patienten mit ≥ 50% relativer VAS-Änderung [N (%)]	3/13 (23,1)	10/12 (83,3)
	Patienten mit ≥ 50 mm absoluter VAS-Änderung [N (%)]	2/13 (15,4)	8/12 (66,7)
	Patienten mit ≥ 25 mm absoluter VAS-Änderung [N (%)]	3/13 (23,1)	11/12 (91,7)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																															
Referenz: MYOMEX CSR, Listing 16.2.16 Betrachtet man die erste Hypothese, dass eine 50%-ige relative Reduktion des Wertes zur Muskelsteifheit ein klinisch signifikantes Ziel wäre, so berichteten 83% der Probanden in der Mexiletin-Gruppe im Vergleich zu 23% in der Placebogruppe am Ende der ersten Periode über einen Rückgang des Wertes zur Muskelsteifheit um $\geq 50\%$. Tabelle 6: Werte zur Muskelsteifheit (gemessen mithilfe VAS) in Periode 1 <table border="1" data-bbox="322 810 1742 1356"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zeitpunkt</th> <th rowspan="2">Parameter</th> <th colspan="2">mITT Population</th> <th colspan="2">Effektmaße: Effektschätzer</th> </tr> <tr> <th>Mexiletin (N=12)</th> <th>Placebo (N=13)</th> <th>MWD [95%-KI], p-Wert</th> <th>Hedges' g [95 % KI], p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Baseline</td> <td>VAS [mm]</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>12</td> <td>13</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>68,1 (14,8)</td> <td>70,1 (17,0)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median [Min ; Max]</td> <td>68,5 [39 ; 87]</td> <td>74,0 [36 ; 98]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Patienten mit VAS ≥ 50 mm (N)</td> <td>11</td> <td>11</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Patienten mit VAS ≥ 25 mm (N)</td> <td>12</td> <td>13</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Behandlungs- ende</td> <td>VAS [mm]</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>12</td> <td>13</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>20,3 (13,8)</td> <td>57,8 (33,6)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median [Min ; Max]</td> <td>15,0 [2 ; 54]</td> <td>65,0 [0 ; 92]</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Zeitpunkt	Parameter	mITT Population		Effektmaße: Effektschätzer		Mexiletin (N=12)	Placebo (N=13)	MWD [95%-KI], p-Wert	Hedges' g [95 % KI], p-Wert	Baseline	VAS [mm]					N	12	13			Mittelwert (SD)	68,1 (14,8)	70,1 (17,0)			Median [Min ; Max]	68,5 [39 ; 87]	74,0 [36 ; 98]			Patienten mit VAS ≥ 50 mm (N)	11	11				Patienten mit VAS ≥ 25 mm (N)	12	13			Behandlungs- ende	VAS [mm]					N	12	13			Mittelwert (SD)	20,3 (13,8)	57,8 (33,6)			Median [Min ; Max]	15,0 [2 ; 54]	65,0 [0 ; 92]		
Zeitpunkt	Parameter	mITT Population			Effektmaße: Effektschätzer																																																												
		Mexiletin (N=12)	Placebo (N=13)	MWD [95%-KI], p-Wert	Hedges' g [95 % KI], p-Wert																																																												
Baseline	VAS [mm]																																																																
	N	12	13																																																														
	Mittelwert (SD)	68,1 (14,8)	70,1 (17,0)																																																														
	Median [Min ; Max]	68,5 [39 ; 87]	74,0 [36 ; 98]																																																														
	Patienten mit VAS ≥ 50 mm (N)	11	11																																																														
	Patienten mit VAS ≥ 25 mm (N)	12	13																																																														
Behandlungs- ende	VAS [mm]																																																																
	N	12	13																																																														
	Mittelwert (SD)	20,3 (13,8)	57,8 (33,6)																																																														
	Median [Min ; Max]	15,0 [2 ; 54]	65,0 [0 ; 92]																																																														

Absolute Veränderung [mm]				
N	12	13	-35.5	-1,11
Mittelwert (SD)	-47,8 (21,2)	-12,3 (37,5)	[-60.74; -10.26]	[-1,98; -0,25]
Median [Min ; Max]	-52,0 [-71 ; -3]	-5,0 [-94 ; 35]	p=0.008	p=0,014
Patienten mit ≥ 50% relativer VAS-Änderung [N (%)]	10/12 (83,3)	3/13 (23,1)		
Patienten mit ≥ 50 mm absoluter VAS-Änderung [N (%)]	8/12 (66,7)	2/13 (15,4)		
Patienten mit ≥ 25 mm absoluter VAS-Änderung [N (%)]	11/12 (91,7)	3/13 (23,1)		

Referenz: MYOMEX CSR, Listing 16.2.16

Endpunkt: INQoL

Im Nutzendossier des pU wurden in Tabelle 4-45 (S. 114-115) die Ergebnisse zum INQoL dargestellt. Zusätzlich werden im Folgenden die Ergebnisse für Periode 1 je Studiengruppe aufgeführt.

Symptome (Subdomänen: Schwäche, Blockade, Schmerz und Müdigkeit)

Betrachtet man den Score der einzelnen Symptome vor der Behandlung, so lagen die Medianwerte über 50 (außer Schmerzen in der Placebogruppe), wobei der höchste (d.h. schlechtere) Medianwert für die Muskelblockade berichtet wurde (78,9 für Patienten in der Placebogruppe und 68,4 für Patienten in der Mexiletin-Gruppe).

Die mediane absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert blieb nach Verabreichung von Placebo stabil (variierte zwischen 0 und -5), verringerte sich aber nach Verabreichung von Mexiletin (variierte zwischen -37 und -50).

Leben (Subdomänen: Aktivitäten, Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Emotionen und Körperbild)

Die mediane absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert blieb stabil (variierte zwischen -3 und 3) für jede Subdomäne nach der Verabreichung von Placebo und sank nach der Verabreichung von Mexiletin (variierte zwischen -27 und -55).

Gesamtlebensqualität (Aggregation der 5 Lebenssubdomänen)

Die mediane Gesamtlebensqualität vor der Behandlung wurde mit 50,3 für Patienten in der Placebogruppe und 51,7 für Patienten in der Mexiletin-Gruppe bewertet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																											
<p>Die mediane absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der allgemeinen Lebensqualität änderte sich nach der Verabreichung von Placebo nicht und sank um -31,4 nach der Verabreichung von Mexiletin. Bei der Interpretation bleibt die sehr kleine Stichprobe zu beachten.</p> <p>Tabelle 5 INQoL zu Behandlungsbeginn und -ende - mITT Population, Periode 1</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Domäne</th> <th rowspan="2">Parameter</th> <th colspan="3">Mexiletin (N=12)</th> <th colspan="3">Placebo (N=13)</th> <th colspan="2">Effektmaße: Effektschätzer</th> </tr> <tr> <th>Baseline</th> <th>Ende der Behandlungsperiode</th> <th>Absolute Veränderung</th> <th>Baseline</th> <th>Ende der Behandlungsperiode</th> <th>Absolute Veränderung</th> <th>MWD [95%-KI], p-Wert</th> <th>Hedges' g [95 % KI], p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schwäche</td> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>61.8 (29.2)</td> <td>27.2 (15.8)</td> <td>-34.6 (30.3)</td> <td>64.8 (26.1)</td> <td>56.3 (31.5)</td> <td>-8.5 (23.5)</td> <td>-26,1 [-48,80; -3,40] p=0,026</td> <td>-0,94 [-1,78; -0,09] p=0,032</td> </tr> <tr> <td>Muskelblockade</td> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>70.6 (17.7)</td> <td>23.3 (9.9)</td> <td>-47.4 (21.9)</td> <td>67.6 (27.4)</td> <td>64.8 (29.6)</td> <td>-2.8 (35.3)</td> <td>-44,6 [-68,89; -20,31] p=0,001</td> <td>-1,45 [-2,36; -0,55] p=0,003</td> </tr> <tr> <td>Schmerzen</td> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>38.2 (26.0)</td> <td>8.3 (14.8)</td> <td>-29.8 (26.7)</td> <td>38.9 (37.0)</td> <td>46.1 (34.2)</td> <td>7.3 (16.5)</td> <td>-37,1 [-55,93; -18,27] p<0,001</td> <td>-1,63 [-2,56; -0,70] p<0,001</td> </tr> <tr> <td>Müdigkeit</td> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>61.8 (17.4)</td> <td>11.9 (13.3)</td> <td>-50.0 (19.8)</td> <td>47.0 (40.9)</td> <td>43.7 (41.1)</td> <td>-3.2 (22.0)</td> <td>-46,8 [-64,10; -29,50] p<0,001</td> <td>-2,16 [-3,18; -1,14] p<0,001</td> </tr> </tbody> </table>										Domäne	Parameter	Mexiletin (N=12)			Placebo (N=13)			Effektmaße: Effektschätzer		Baseline	Ende der Behandlungsperiode	Absolute Veränderung	Baseline	Ende der Behandlungsperiode	Absolute Veränderung	MWD [95%-KI], p-Wert	Hedges' g [95 % KI], p-Wert	Schwäche	Mittelwert (SD)	61.8 (29.2)	27.2 (15.8)	-34.6 (30.3)	64.8 (26.1)	56.3 (31.5)	-8.5 (23.5)	-26,1 [-48,80; -3,40] p=0,026	-0,94 [-1,78; -0,09] p=0,032	Muskelblockade	Mittelwert (SD)	70.6 (17.7)	23.3 (9.9)	-47.4 (21.9)	67.6 (27.4)	64.8 (29.6)	-2.8 (35.3)	-44,6 [-68,89; -20,31] p=0,001	-1,45 [-2,36; -0,55] p=0,003	Schmerzen	Mittelwert (SD)	38.2 (26.0)	8.3 (14.8)	-29.8 (26.7)	38.9 (37.0)	46.1 (34.2)	7.3 (16.5)	-37,1 [-55,93; -18,27] p<0,001	-1,63 [-2,56; -0,70] p<0,001	Müdigkeit	Mittelwert (SD)	61.8 (17.4)	11.9 (13.3)	-50.0 (19.8)	47.0 (40.9)	43.7 (41.1)	-3.2 (22.0)	-46,8 [-64,10; -29,50] p<0,001	-2,16 [-3,18; -1,14] p<0,001
Domäne	Parameter	Mexiletin (N=12)			Placebo (N=13)			Effektmaße: Effektschätzer																																																											
		Baseline	Ende der Behandlungsperiode	Absolute Veränderung	Baseline	Ende der Behandlungsperiode	Absolute Veränderung	MWD [95%-KI], p-Wert	Hedges' g [95 % KI], p-Wert																																																										
Schwäche	Mittelwert (SD)	61.8 (29.2)	27.2 (15.8)	-34.6 (30.3)	64.8 (26.1)	56.3 (31.5)	-8.5 (23.5)	-26,1 [-48,80; -3,40] p=0,026	-0,94 [-1,78; -0,09] p=0,032																																																										
Muskelblockade	Mittelwert (SD)	70.6 (17.7)	23.3 (9.9)	-47.4 (21.9)	67.6 (27.4)	64.8 (29.6)	-2.8 (35.3)	-44,6 [-68,89; -20,31] p=0,001	-1,45 [-2,36; -0,55] p=0,003																																																										
Schmerzen	Mittelwert (SD)	38.2 (26.0)	8.3 (14.8)	-29.8 (26.7)	38.9 (37.0)	46.1 (34.2)	7.3 (16.5)	-37,1 [-55,93; -18,27] p<0,001	-1,63 [-2,56; -0,70] p<0,001																																																										
Müdigkeit	Mittelwert (SD)	61.8 (17.4)	11.9 (13.3)	-50.0 (19.8)	47.0 (40.9)	43.7 (41.1)	-3.2 (22.0)	-46,8 [-64,10; -29,50] p<0,001	-2,16 [-3,18; -1,14] p<0,001																																																										

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>									Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aktivität	Mittelwert (SD)	59.7 (22.3)	17.1 (9.3)	-42.6 (26.7)	62.2 (17.1)	55.8 (26.4)	-6.4 (16.1)	-36,2 [-54,93; -17,47] p<0,001	-2,63 [-3,75; -1,52] p<0,001
	Unabhängigkeit	Mittelwert (SD)	32.2 (25.6)	5.8 (7.3)	-26.4 (21.9)	34.3 (23.5)*	35.9 (24.2)	1.4 (17.4)*	-27,8 [-44,34; -11,26] p=0,002	-1,37 [-2,26; -0,47] p=0,004
	Soziale Beziehungen	Mittelwert (SD)	34.9 (23.5)	8.5 (8.2)	-26.5 (22.3)	27.4 (25.3)	30.2 (28.5)	2.8 (14.4)	-29,3 [-45,18; -13,42] p=0,001	-1,52 [-2,44; -0,61] p=0,002
	Emotionen	Mittelwert (SD)	56.0 (26.4)	16.7 (12.4)	-39.3 (30.6)	47.2 (26.0)	42.5 (29.9)	-4.7 (16.0)	-34,6 [-55,52; -13,68] p=0,003	-1,39 [-2,29; -0,49] p=0,004
	Körperbild	Mittelwert (SD)	49.3 (30.4)	21.8 (24.9)	-27.5 (31.0)	53.6 (21.7)	49.1 (27.5)	-4.5 (32.5)	-23,0 [-49,28; 3,28] p=0,083	-0,70 [-1,53; 0,13] p=0,093
	Allgemeine Lebensqualität	Mittelwert (SD)	48.5 (21.1)	15.1 (8.9)	-11.9 (25.8)	47.0 (20.5)*	47.1 (24.6)	0.6 (11.8)*	-12,5 [-29,92; 4,92] p=0,147	-0,61 [-1,43; 0,21] p=0,137
<p>Die 4 Hauptdomänen des INQoL schließen Symptome (Subdomänen: Schwäche, Muskelblockade, Schmerzen und Müdigkeit); Leben (Subdomänen: Aktivität, Unabhängigkeit, Soziale Beziehungen, Emotionen, Körperbild); Behandlungseffekte und allgemeine Lebensqualität (Aggregation der 5 Subdomänen Aktivitäten, Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Emotionen und Körperbild) ein.</p> <p>* N=12: Baseline Werte fehlten für einen Patient (0110807AM); Referenz: MYOMEX-CSR</p>										

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Tabelle 8 INQoL zu Behandlungsbeginn und -ende - mITT Population, Periode 2									
Domäne	Parameter	Mexiletin (N=13)			Placebo (N=12)			Effektmaße: Effektschätzer	
		Baseline	Ende der Behandlungsperiode	Absolute Veränderung	Baseline	Ende der Behandlungsperiode	Absolute Veränderung	MWD [95%-KI], p-Wert	Hedges' g [95 % KI], p-Wert
Schwäche	Mittelwert (SD)	60.32 (30.66)	29.15 (28.54)	-31.17 (32.62)	66.67 (23.47)	72.80 (24.36)	6.13 (11.41)	-37,3 [-57,81; -16,79] p=0,001	-1,45 [-2,36; -0,55] p=0,003
Muskelblockade	Mittelwert (SD)	67.28 (25.08)	30.78 (23.12)	-36.51 (30.01)	66.23 (26.22)	67.98 (32.70)	1.75 (36.34)	-38,3 [-66,08; -10,44] p=0,009	-1,11 [-1,98; -0,25] p=0,014
Schmerzen	Mittelwert (SD)	35.38 (34.04)	12.15 (22.58)	-23.23 (38.50)	39.91 (30.48)	50.00 (33.17)	10.09 (19.36)	-33,3 [-58,64; -8,00] p=0,013	-1,04 [-1,90; -0,19] p=0,019
Müdigkeit	Mittelwert (SD)	47.60 (38.54)	27.13 (35.23)	-20.47 (44.01)	54.82 (23.37)	65.35 (32.23)	10.53 (18.21)	-31,0 [-59,14; -2,86] p=0,033	-0,88 [-1,72; -0,04] p=0,042
Aktivität	Mittelwert (SD)	63.66 (16.50)	33.27 (27.32)	-30.39 (24.84)	58.18 (22.52)	64.43 (24.46)	6.25 (19.01)	-36,6 [-54,89; -18,39] p=0,000	-1,59 [-2,52; -0,67] p=0,002

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>										Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unabhängigkeit	Mittelwert (SD)	36.55 (23.69)	22.44 (24.48)	-14.11 (32.88)	26.86 (25.24)	34.73 (21.99)	7.87 (18.22)	-22,0 [-44,01; 0,05] p=0,051	-0,79 [-1,62; 0,04] p=0,062	
	Soziale Beziehungen	Mean (SD)	37.32 (26.53)	22.80 (19.61)	-14.52 (27.81)	24.23 (20.44)	33.56 (26.04)	9.33 (16.21)	-23,9 [-42,70; -5,00] p=0,016	-1,00 [-1,86; -0,15] p=0,023	
	Emotionen	Mittelwert (SD)	57.48 (23.05)	27.14 (22.37)	-30.34 (28.87)	44.92 (28.43)	49.54 (27.75)	4.63 (29.66)	-35,0 [-59,24; -10,70] p=0,007	-1,16 [-2,03; -0,29] p=0,011	
	Körperbild	Mittelwert (SD)	55.77 (19.58)	26.93 (18.85)	-28.84 (27.71)	46.99 (31.46)	52.32 (25.21)	5.33 (31.18)	-34,2 [-58,71; -9,63] p=0,009	-1,12 [-1,99; -0,26] p=0,013	
	Allgemeine Lebensqualität	Mittelwert (SD)	51.76 (19.76)	33.42 (24.68)	-18.34 (27.85)	43.04 (20.97)*	48.17 (22.08)*	5.82 (18.98)*	-24,2 [-44,14; -4,18] p=0,020	-0,96 [-1,83; -0,09] p=0,032	
<p>Die 4 Hauptdomänen des INQoL schließen Symptome (Subdomänen: Schwäche, Muskelblockade, Schmerzen und Müdigkeit); Leben (Subdomänen: Aktivität, Unabhängigkeit, Soziale Beziehungen, Emotionen, Körperbild); Behandlungseffekte und allgemeine Lebensqualität (Aggregation der 5 Subdomänen Aktivitäten, Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Emotionen und Körperbild) ein.</p> <p>* N=12: Baseline Werte fehlten für einen Patient (0110807AM).</p> <p>Referenz: MYOMEX-CSR</p>											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																			
<p>Subgruppe: Mexiletin-naive Patienten versus Mexiletin-vorbehandelte Patienten</p> <p>Des Weiteren wurde für die Einreichung und Diskussion mit der EMA eine Analyse zwischen Mexiletin-naiven und Mexiletin-vorbehandelten Patienten durchgeführt, um einen möglichen Carry-Over Effekt durch die Vorbehandlung auszuschließen. Die Daten zeigten dabei keinen signifikanten Einfluss auf den Behandlungseffekt bezüglich der Vorbehandlung mit Mexiletin (siehe Tabelle 4). Diese Analyse wurde, wie oben beschrieben, anhand der Periode 1 durchgeführt um einen möglichen carry-over Effekt auszuschließen. Es bleibt bei der Interpretation die sehr kleine Stichprobe zu beachten.</p> <p>Tabelle 9: Werte zur Muskelsteifheit (gemessen mithilfe VAS) gemäß vorheriger Behandlung mit Mexiletin – mITT Population, Periode 1</p> <table border="1" data-bbox="427 967 1637 1378"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zeitpunkt</th> <th rowspan="2">Parameter</th> <th rowspan="2">Statistik</th> <th colspan="2">Placebo (N=25)</th> <th colspan="2">Mexiletin (N=25)</th> </tr> <tr> <th>Naïv zu MEX</th> <th>Nicht-naïv zu MEX</th> <th>Naïv zu MEX</th> <th>Nicht-naïv zu MEX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Periode 1</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Tag 1 (Behandlungsbeginn Periode 1)</td> <td rowspan="5">VAS [mm]</td> <td>N</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>70,7 (11,5)</td> <td>69,3 (23,0)</td> <td>65,3 (13,2)</td> <td>69,5 (16,2)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>74,0</td> <td>74,5</td> <td>64,0</td> <td>71,0</td> </tr> <tr> <td>[Min ; Max]</td> <td>[54 ; 85]</td> <td>[36 ; 98]</td> <td>[52 ; 81]</td> <td>[39 ; 87]</td> </tr> <tr> <td>p (Kruskal Wallis)</td> <td colspan="2">0,9429</td> <td colspan="2">0,4969</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Tag 18 (Behandlungsende Periode 1)</td> <td rowspan="5">VAS [mm]</td> <td>N</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>68,1 (30,0)</td> <td>45,7 (36,1)</td> <td>23,8 (22,2)</td> <td>18,5 (8,7)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>84,0</td> <td>56,0</td> <td>19,5</td> <td>15,0</td> </tr> <tr> <td>[Min ; Max]</td> <td>[10 ; 92]</td> <td>[0 ; 89]</td> <td>[2 ; 54]</td> <td>[9 ; 34]</td> </tr> </tbody> </table>			Zeitpunkt	Parameter	Statistik	Placebo (N=25)		Mexiletin (N=25)		Naïv zu MEX	Nicht-naïv zu MEX	Naïv zu MEX	Nicht-naïv zu MEX	Periode 1							Tag 1 (Behandlungsbeginn Periode 1)	VAS [mm]	N	7	6	4	8	Mittelwert (SD)	70,7 (11,5)	69,3 (23,0)	65,3 (13,2)	69,5 (16,2)	Median	74,0	74,5	64,0	71,0	[Min ; Max]	[54 ; 85]	[36 ; 98]	[52 ; 81]	[39 ; 87]	p (Kruskal Wallis)	0,9429		0,4969		Tag 18 (Behandlungsende Periode 1)	VAS [mm]	N	7	6	4	8	Mittelwert (SD)	68,1 (30,0)	45,7 (36,1)	23,8 (22,2)	18,5 (8,7)	Median	84,0	56,0	19,5	15,0	[Min ; Max]	[10 ; 92]	[0 ; 89]	[2 ; 54]	[9 ; 34]
Zeitpunkt	Parameter	Statistik				Placebo (N=25)		Mexiletin (N=25)																																																													
			Naïv zu MEX	Nicht-naïv zu MEX	Naïv zu MEX	Nicht-naïv zu MEX																																																															
Periode 1																																																																					
Tag 1 (Behandlungsbeginn Periode 1)	VAS [mm]	N	7	6	4	8																																																															
		Mittelwert (SD)	70,7 (11,5)	69,3 (23,0)	65,3 (13,2)	69,5 (16,2)																																																															
		Median	74,0	74,5	64,0	71,0																																																															
		[Min ; Max]	[54 ; 85]	[36 ; 98]	[52 ; 81]	[39 ; 87]																																																															
		p (Kruskal Wallis)	0,9429		0,4969																																																																
Tag 18 (Behandlungsende Periode 1)	VAS [mm]	N	7	6	4	8																																																															
		Mittelwert (SD)	68,1 (30,0)	45,7 (36,1)	23,8 (22,2)	18,5 (8,7)																																																															
		Median	84,0	56,0	19,5	15,0																																																															
		[Min ; Max]	[10 ; 92]	[0 ; 89]	[2 ; 54]	[9 ; 34]																																																															

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						
		Absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn [mm]	N	7	6	4	8
			Mittelwert (SD)	-2,6 (34,7)	-23,7 (40,6)	-41,5 (32,1)	-51,0 (15,2)
			Median	8,0	-9,0	-47,0	-52,0
			[Min ; Max]	[-75 ; 35]	[-94 ; 14]	[-69; -3]	[-71 ; -27]
			p (Kruskal Wallis)	0,1735		0,7982	
	MEX = Mexiletin; Referenz: (MYOMEX (CSR), 2017)						
				Naïv zu MEX			
			MWD [95%-KI], p-Wert	-38,9 [-88,17; 10,37] p=0,104			
			Hedges' g [95 % KI], p-Wert	-1,05 [-2,44; 0,34] p=0,122			
				Nicht-naïv zu MEX			
			MWD [95%-KI], p-Wert	-27,3 [-69,84; 15,24] p=0,168			
			Hedges' g [95 % KI], p-Wert	-0,89 (-2,05; 0,27) p=0,120			
	<p>Wie im Studienbericht von MYOMEX dargestellt, zeigte die statistische Analyse zur Beurteilung der Wirksamkeit, dass die Behandlungssequenz keinen signifikanten Effekt hatte (siehe Tabelle 2) und ein möglicher Carry-Over Effekt ausgeschlossen werden konnte.</p>						
	<p>Sicherheit</p> <p>Beim Endpunkt Sicherheit liegen nur sehr kleine Fallzahlen vor, weshalb hierfür auch lediglich ein Relatives Risiko sowie die Risikodifferenz für die zusammenfassende Betrachtung der Sicherheit als Effektmaßstab berechnet wurde und keine weiteren statistischen Maßzahlen kalkuliert wurden.</p>						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																												
Tabelle 10a: Werte zur Sicherheit – Periode 1																																																																														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Mexiletin</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="3">Relatives Risiko</th> <th colspan="3">Risiko Differenz</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>N</th> <th>RR</th> <th>95% CI</th> <th>p-value</th> <th>RD</th> <th>95% CI</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UE jeglicher Art</td> <td>4</td> <td>12</td> <td>6</td> <td>13</td> <td>0.722</td> <td>[0.268; 1.948]</td> <td>0.522</td> <td>-0,128</td> <td>[-0.508; 0.252]</td> <td>0,509</td> </tr> <tr> <td>Medikationsbezogenes UE^a</td> <td>4</td> <td>12</td> <td>2</td> <td>13</td> <td>2.167</td> <td>[0.481; 9.760]</td> <td>0.304</td> <td>0.179</td> <td>[-0.152; 0.511]</td> <td>0.288</td> </tr> <tr> <td>Schweres UE</td> <td>0</td> <td>12</td> <td>0</td> <td>13</td> <td>1.077</td> <td>[0.023; 50.434]</td> <td>0.970</td> <td>0</td> <td>[0;0]</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>SUE</td> <td>0</td> <td>12</td> <td>0</td> <td>13</td> <td>1.077</td> <td>[0.023; 50.434]</td> <td>0.970</td> <td>0</td> <td>[0;0]</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>UE, welches eine Begleitmedikation erforderte</td> <td>1</td> <td>12</td> <td>3</td> <td>13</td> <td>0.361</td> <td>[0.0432; 3.017]</td> <td>0.325</td> <td>-0.147</td> <td>[-0.425; 0.130]</td> <td>0.297</td> </tr> </tbody> </table>			Endpunkt	Mexiletin		Placebo		Relatives Risiko			Risiko Differenz			n	N	n	N	RR	95% CI	p-value	RD	95% CI	p-value	UE jeglicher Art	4	12	6	13	0.722	[0.268; 1.948]	0.522	-0,128	[-0.508; 0.252]	0,509	Medikationsbezogenes UE ^a	4	12	2	13	2.167	[0.481; 9.760]	0.304	0.179	[-0.152; 0.511]	0.288	Schweres UE	0	12	0	13	1.077	[0.023; 50.434]	0.970	0	[0;0]	-	SUE	0	12	0	13	1.077	[0.023; 50.434]	0.970	0	[0;0]	-	UE, welches eine Begleitmedikation erforderte	1	12	3	13	0.361	[0.0432; 3.017]	0.325	-0.147	[-0.425; 0.130]	0.297
Endpunkt	Mexiletin			Placebo		Relatives Risiko			Risiko Differenz																																																																					
	n	N	n	N	RR	95% CI	p-value	RD	95% CI	p-value																																																																				
UE jeglicher Art	4	12	6	13	0.722	[0.268; 1.948]	0.522	-0,128	[-0.508; 0.252]	0,509																																																																				
Medikationsbezogenes UE ^a	4	12	2	13	2.167	[0.481; 9.760]	0.304	0.179	[-0.152; 0.511]	0.288																																																																				
Schweres UE	0	12	0	13	1.077	[0.023; 50.434]	0.970	0	[0;0]	-																																																																				
SUE	0	12	0	13	1.077	[0.023; 50.434]	0.970	0	[0;0]	-																																																																				
UE, welches eine Begleitmedikation erforderte	1	12	3	13	0.361	[0.0432; 3.017]	0.325	-0.147	[-0.425; 0.130]	0.297																																																																				
^a UE, das in wahrscheinlichem, möglichem oder unbekanntem Zusammenhang zur Studienmedikation steht (sog. „related“ UE)																																																																														

* Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis“) wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet sowie das OR durch Peto-OR-Methode ersetzt; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.

Tabelle 10b: Werte zur Sicherheit – Periode 2

Endpunkt	Mexiletin		Placebo		Relatives Risiko*			Risiko Differenz		
	n	N	N	N	RR	95% CI	p-value	RD	95% CI	p-value
UE jeglicher Art	11	13	3	12	3.385	[1.236; 9.265]	0.003	0.596	[0.282; 0.910]	<0.001
Medikationsbezogenes UE ^a	7	13	1	12	6.462	[0.926; 45.092]	0.017	0.455	[0.142; 0.768]	0.004
Schweres UE	1	13	0	12	2.786	[0.124; 62.478]	0.504	0.077	[-0.068; 0.221]	0.298

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>											Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	SUE	0	13	0	12	0.929	[0.020; 43.486]	0.970	0	[0;0]	-	
	UE, welches eine Begleitmedikation erforderte	7	13	1	12	6.462	[0.926; 45.092]	0.017	0.455	[0.142; 0.768]	0.004	
	^a UE, das in wahrscheinlichem, möglichem oder unbekanntem Zusammenhang zur Studienmedikation steht (sog. „related“ UE) * Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis“) wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet sowie das OR durch Peto-OR-Methode ersetzt; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Tabelle 11: Werte zur Sicherheit nach SOC - Periode 1 und Periode 2

SOC	Period 1				Period 2			
	Placebo n=13		Mexiletine n=12		Placebo n=13		Mexiletine n=12	
	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)
Blood and Lymphatic System Disorders	1	1 (7.7%)					1	1 (8.3%)
Cardiac Disorders							2	2 (16.7%)
Ear and Labyrinth Disorders			1	1 (8.3%)				
Eye Disorders			2	2 (16.7%)			5	4 (33.3%)
Gastrointestinal Disorders	2	2 (15.4%)					4	2 (16.7%)
General Disorders and Administration Site Conditions	2	1 (7.7%)			1	1 (7.7%)	6	5 (41.7%)
Infections and Infestations	2	2 (15.4%)			1	1 (7.7%)	2	2 (16.7%)
Injury, Poisoning and Procedural Complications							3	3 (25.0%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders							1	1 (8.3%)
Nervous System Disorders	1	1 (7.7%)	4	2 (16.7%)	2	2 (15.4%)	2	2 (16.7%)
Psychiatric Disorders			2	2 (16.7%)			1	1 (8.3%)
Reproductive System and Breast Disorders							1	1 (8.3%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1	1 (7.7%)	1	1 (8.3%)				
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	1	1 (7.7%)					1	1 (8.3%)
Vascular Disorders			1	1 (8.3%)			1	1 (8.3%)

¹ Patient with at least one AE
AE: Adverse event

--	--	--

Tabelle 12: Werte zur Sicherheit nach SOC und preferred Terms - Periode 1 und Periode 2

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																																																																																																																																												
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3">SOC</th> <th colspan="4">Period 1</th> <th colspan="4">Period 2</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Placebo n=13</th> <th colspan="2">Mexiletine n=12</th> <th colspan="2">Placebo n=13</th> <th colspan="2">Mexiletine n=12</th> </tr> <tr> <th>Number of AEs</th> <th>Patient¹ n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Blood and Lymphatic System Disorders</td> <td>1</td> <td>1 (7.7%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lymphadenopathy</td> <td>1</td> <td>1 (7.7%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cardiac Disorders</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Tachycardia</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Ear and Labyrinth Disorders</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2</td> <td>2 (16.7%)</td> </tr> <tr> <td>Vertigo</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2</td> <td>2 (16.7%)</td> </tr> <tr> <td>Eye Disorders</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (8.3%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vision blurred</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (8.3%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gastrointestinal Disorders</td> <td>2</td> <td>2 (15.4%)</td> <td>2</td> <td>2 (16.7%)</td> <td></td> <td></td> <td>5</td> <td>4 (33.3%)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>1</td> <td>1 (7.7%)</td> <td>1</td> <td>1 (8.3%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain upper</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (8.3%)</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoea</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>1</td> <td>1 (7.7%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>3</td> <td>2 (16.7%)</td> </tr> <tr> <td>General Disorders and Administration Site Conditions</td> <td>2</td> <td>1 (7.7%)</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (7.7%)</td> <td>4</td> <td>2 (16.7%)</td> </tr> <tr> <td>Asthenia</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Chest discomfort</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Chest pain</td> <td>1</td> <td>1 (7.7%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>1</td> <td>1 (7.7%)</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (7.7%)</td> <td>1</td> <td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Malaise</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Infections and Infestations</td> <td>2</td> <td>2 (15.4%)</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (7.7%)</td> <td>6</td> <td>5 (41.7%)</td> </tr> <tr> <td>Gastroenteritis</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Influenza</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Nasopharyngitis</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (7.7%)</td> <td>2</td> <td>2 (16.7%)</td> </tr> <tr> <td>Rhinitis</td> <td>2</td> <td>2 (15.4%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Sinusitis</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Injury, Poisoning and Procedural Complications</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2</td> <td>2 (16.7%)</td> </tr> <tr> <td>Fall</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2</td> <td>2 (16.7%)</td> </tr> </tbody> </table>	SOC	Period 1				Period 2				Placebo n=13		Mexiletine n=12		Placebo n=13		Mexiletine n=12		Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Blood and Lymphatic System Disorders	1	1 (7.7%)							Lymphadenopathy	1	1 (7.7%)							Cardiac Disorders							1	1 (8.3%)	Tachycardia							1	1 (8.3%)	Ear and Labyrinth Disorders							2	2 (16.7%)	Vertigo							2	2 (16.7%)	Eye Disorders			1	1 (8.3%)					Vision blurred			1	1 (8.3%)					Gastrointestinal Disorders	2	2 (15.4%)	2	2 (16.7%)			5	4 (33.3%)	Abdominal pain	1	1 (7.7%)	1	1 (8.3%)					Abdominal pain upper			1	1 (8.3%)			1	1 (8.3%)	Diarrhoea							1	1 (8.3%)	Nausea	1	1 (7.7%)					3	2 (16.7%)	General Disorders and Administration Site Conditions	2	1 (7.7%)			1	1 (7.7%)	4	2 (16.7%)	Asthenia							1	1 (8.3%)	Chest discomfort							1	1 (8.3%)	Chest pain	1	1 (7.7%)							Fatigue	1	1 (7.7%)			1	1 (7.7%)	1	1 (8.3%)	Malaise							1	1 (8.3%)	Infections and Infestations	2	2 (15.4%)			1	1 (7.7%)	6	5 (41.7%)	Gastroenteritis							1	1 (8.3%)	Influenza							1	1 (8.3%)	Nasopharyngitis					1	1 (7.7%)	2	2 (16.7%)	Rhinitis	2	2 (15.4%)					1	1 (8.3%)	Sinusitis							1	1 (8.3%)	Injury, Poisoning and Procedural Complications							2	2 (16.7%)	Fall							2	2 (16.7%)							
SOC	Period 1				Period 2																																																																																																																																																																																																																																																																									
	Placebo n=13		Mexiletine n=12		Placebo n=13		Mexiletine n=12																																																																																																																																																																																																																																																																							
	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Blood and Lymphatic System Disorders	1	1 (7.7%)																																																																																																																																																																																																																																																																												
Lymphadenopathy	1	1 (7.7%)																																																																																																																																																																																																																																																																												
Cardiac Disorders							1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Tachycardia							1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Ear and Labyrinth Disorders							2	2 (16.7%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Vertigo							2	2 (16.7%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Eye Disorders			1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																																																																										
Vision blurred			1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																																																																										
Gastrointestinal Disorders	2	2 (15.4%)	2	2 (16.7%)			5	4 (33.3%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Abdominal pain	1	1 (7.7%)	1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																																																																										
Abdominal pain upper			1	1 (8.3%)			1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Diarrhoea							1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Nausea	1	1 (7.7%)					3	2 (16.7%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
General Disorders and Administration Site Conditions	2	1 (7.7%)			1	1 (7.7%)	4	2 (16.7%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Asthenia							1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Chest discomfort							1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Chest pain	1	1 (7.7%)																																																																																																																																																																																																																																																																												
Fatigue	1	1 (7.7%)			1	1 (7.7%)	1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Malaise							1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Infections and Infestations	2	2 (15.4%)			1	1 (7.7%)	6	5 (41.7%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Gastroenteritis							1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Influenza							1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Nasopharyngitis					1	1 (7.7%)	2	2 (16.7%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Rhinitis	2	2 (15.4%)					1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Sinusitis							1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Injury, Poisoning and Procedural Complications							2	2 (16.7%)																																																																																																																																																																																																																																																																						
Fall							2	2 (16.7%)																																																																																																																																																																																																																																																																						

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																																																																																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">SOC</th> <th colspan="4">Period 1</th> <th colspan="4">Period 2</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Placebo n=13</th> <th colspan="2">Mexiletine n=12</th> <th colspan="2">Placebo n=13</th> <th colspan="2">Mexiletine n=12</th> </tr> <tr> <th>Number of AEs</th> <th>Patient¹ n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>3</td><td>3 (25.0%)</td> </tr> <tr> <td>Muscle contracture</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>2</td><td>2 (16.7%)</td> </tr> <tr> <td>Pain in extremity</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Nervous System Disorders</td> <td>1</td><td>1 (7.7%)</td><td>4</td><td>2 (16.7%)</td><td>2</td><td>2 (15.4%)</td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td></td><td></td><td>2</td><td>1 (8.3%)</td><td>1</td><td>1 (7.7%)</td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Paresthesia</td> <td></td><td></td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Radicular pain</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td>1</td><td>1 (7.7%)</td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Somnolence</td> <td>1</td><td>1 (7.7%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Tremor</td> <td></td><td></td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Psychiatric Disorders</td> <td></td><td></td><td>2</td><td>2 (16.7%)</td><td></td><td></td><td>2</td><td>2 (16.7%)</td> </tr> <tr> <td>Anxiety</td> <td></td><td></td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Insomnia</td> <td></td><td></td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td><td></td><td></td><td>2</td><td>2 (16.7%)</td> </tr> <tr> <td>Reproductive System and Breast Disorders</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Dysmenorrhoea</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders</td> <td>1</td><td>1 (7.7%)</td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Dyspnoea</td> <td>1</td><td>1 (7.7%)</td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</td> <td>1</td><td>1 (7.7%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Acne</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Eczema</td> <td>1</td><td>1 (7.7%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Vascular Disorders</td> <td></td><td></td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td><td></td><td></td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Flushing</td> <td></td><td></td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>Hypotension</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>1</td><td>1 (8.3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Patient with at least one AE AE: Adverse event</p>	SOC	Period 1				Period 2				Placebo n=13		Mexiletine n=12		Placebo n=13		Mexiletine n=12		Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders							3	3 (25.0%)	Muscle contracture							2	2 (16.7%)	Pain in extremity							1	1 (8.3%)	Nervous System Disorders	1	1 (7.7%)	4	2 (16.7%)	2	2 (15.4%)	1	1 (8.3%)	Headache			2	1 (8.3%)	1	1 (7.7%)			Paresthesia			1	1 (8.3%)					Radicular pain					1	1 (7.7%)			Somnolence	1	1 (7.7%)					1	1 (8.3%)	Tremor			1	1 (8.3%)					Psychiatric Disorders			2	2 (16.7%)			2	2 (16.7%)	Anxiety			1	1 (8.3%)					Insomnia			1	1 (8.3%)			2	2 (16.7%)	Reproductive System and Breast Disorders							1	1 (8.3%)	Dysmenorrhoea							1	1 (8.3%)	Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1	1 (7.7%)	1	1 (8.3%)					Dyspnoea	1	1 (7.7%)	1	1 (8.3%)					Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	1	1 (7.7%)					1	1 (8.3%)	Acne							1	1 (8.3%)	Eczema	1	1 (7.7%)							Vascular Disorders			1	1 (8.3%)			1	1 (8.3%)	Flushing			1	1 (8.3%)					Hypotension							1	1 (8.3%)							
SOC	Period 1				Period 2																																																																																																																																																																																																																												
	Placebo n=13		Mexiletine n=12		Placebo n=13		Mexiletine n=12																																																																																																																																																																																																																										
	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)																																																																																																																																																																																																																									
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders							3	3 (25.0%)																																																																																																																																																																																																																									
Muscle contracture							2	2 (16.7%)																																																																																																																																																																																																																									
Pain in extremity							1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																									
Nervous System Disorders	1	1 (7.7%)	4	2 (16.7%)	2	2 (15.4%)	1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																									
Headache			2	1 (8.3%)	1	1 (7.7%)																																																																																																																																																																																																																											
Paresthesia			1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																													
Radicular pain					1	1 (7.7%)																																																																																																																																																																																																																											
Somnolence	1	1 (7.7%)					1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																									
Tremor			1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																													
Psychiatric Disorders			2	2 (16.7%)			2	2 (16.7%)																																																																																																																																																																																																																									
Anxiety			1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																													
Insomnia			1	1 (8.3%)			2	2 (16.7%)																																																																																																																																																																																																																									
Reproductive System and Breast Disorders							1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																									
Dysmenorrhoea							1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																									
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1	1 (7.7%)	1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																													
Dyspnoea	1	1 (7.7%)	1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																													
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	1	1 (7.7%)					1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																									
Acne							1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																									
Eczema	1	1 (7.7%)																																																																																																																																																																																																																															
Vascular Disorders			1	1 (8.3%)			1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																									
Flushing			1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																													
Hypotension							1	1 (8.3%)																																																																																																																																																																																																																									

Tabelle 13: Werte zur Sicherheit nach behandlungsbedingter UEs nach SOC - Periode 1 und Periode 2

SOC	Period 1				Period 2			
	Placebo n=13		Mexiletine n=12		Placebo n=13		Mexiletine n=12	
	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)
Cardiac Disorders							1	1 (8.3%)
Ear and Labyrinth Disorders							2	2 (16.7%)
Eye Disorders			1	1 (8.3%)				
Gastrointestinal Disorders	2	2 (15.4%)	2	2 (16.7%)			4	3 (25.0%)
General Disorders and Administration Site Conditions	2	1 (7.7%)			1	1 (7.7%)	4	2 (16.7%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders							1	1 (8.3%)
Nervous System Disorders	1	1 (7.7%)	3	2 (16.7%)	1	1 (7.7%)	1	1 (8.3%)
Psychiatric Disorders			1	1 (8.3%)			2	2 (16.7%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1	1 (7.7%)						
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders							1	1 (8.3%)
Vascular Disorders			1	1 (8.3%)			1	1 (8.3%)

¹ Patient with at least one AE

AE: Adverse event

Tabelle 14: Werte zur Sicherheit nach behandlungsbedingter UEs nach SOC und preferred Terms - Periode 1 und Periode 2

SOC	Period 1				Period 2			
	Placebo n=13		Mexiletine n=12		Placebo n=13		Mexiletine n=12	
	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)
Cardiac Disorders							1	1 (8.3%)
Tachycardia							1	1 (8.3%)
Ear and Labyrinth Disorders							2	2 (16.7%)
Vertigo							2	2 (16.7%)
Eye Disorders			1	1 (8.3%)				
Vision blurred			1	1 (8.3%)				
Gastrointestinal Disorders	2	2 (15.4%)	2	2 (16.7%)			4	3 (25.0%)
Abdominal pain	1	1 (7.7%)	1	1 (8.3%)				
Abdominal pain upper			1	1 (8.3%)			1	1 (8.3%)
Nausea	1	1 (7.7%)					3	2 (16.7%)
General Disorders and Administration Site Conditions	2	1 (7.7%)			1	1 (7.7%)	4	2 (16.7%)
Asthenia							1	1 (8.3%)
Chest discomfort							1	1 (8.3%)
Chest pain	1	1 (7.7%)						
Fatigue	1	1 (7.7%)			1	1 (7.7%)	1	1 (8.3%)
Malaise							1	1 (8.3%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders							1	1 (8.3%)
Pain in extremity							1	1 (8.3%)
Nervous System Disorders	1	1 (7.7%)	3	2 (16.7%)	1	1 (7.7%)	1	1 (8.3%)
Headache			2	1 (8.3%)	1	1 (7.7%)		
Paresthesia			1	1 (8.3%)				
Somnolence	1	1 (7.7%)					1	1 (8.3%)
Psychiatric Disorders			1	1 (8.3%)			2	2 (16.7%)
Insomnia			1	1 (8.3%)			2	2 (16.7%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1	1 (7.7%)						
Dyspnoea	1	1 (7.7%)						
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders							1	1 (8.3%)
Acne							1	1 (8.3%)

SOC	Period 1				Period 2			
	Placebo n=13		Mexiletine n=12		Placebo n=13		Mexiletine n=12	
	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)	Number of AEs	Patient ¹ n (%)
Vascular Disorders			1	1 (8.3%)			1	1 (8.3%)
Flushing			1	1 (8.3%)				
Hypotension							1	1 (8.3%)

¹ Patient with at least one AE
AE: Adverse event

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis