GBA
Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: (Mexiletin (D-1322)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. Oktober 2026
von 14:00 Uhr bis 14:36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Landes

Frau Fentz

Frau Dr. Zozulya-Weidenfeller

Frau Dr. Neumann

Angemeldeter Teilnehmender des **Muskelzentrums Mittel- und Nordhessen, Klinik für Pädiatrische Neurologie, UKGM Gießen**:

Herr Prof. Dr. Hahn

Angemeldete Teilnehmende der **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik St. Josef Hospital**:

Frau Dr. Köhler

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie zur Anhörung zum Wirkstoff Mexiletin zur symptomatischen Behandlung der Myotonie. Es handelt sich um neues Anwendungsgebiet, pädiatrische Erweiterung bei einem Orphan Drug.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Bewertung der Fachberatung Medizin vom 3. September 2026. Wir haben Stellungnahmen erhalten zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Lupin Europe, Herrn Professor Hahn sowie dem vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lupin Europe müssten anwesend sein Herr Dr. Landes, Frau Fentz, Frau Dr. Zozulya-Weidenfeller und Frau Dr. Neumann, für das Muskelzentrum Mittel- und Nordhessen, Klinik für Pädiatrische Neurologie am UKGM Gießen Herr Professor Dr. Hahn, für die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin an der Uniklinik St. Josef Hospital Frau Dr. Köhler sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Landes (Lupin Europe): Das mache ich gerne.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Landes, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Landes (Lupin Europe): Sehr geehrte Frau Dr. Optendrenk! Sehr geehrte Damen und Herren des Gemeinsamen Bundesausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit zur heutigen Stellungnahme. Wir möchten uns dabei auf zwei Punkte konzentrieren: die Bedeutung der Krankheit für betroffene Kinder und Jugendliche und den Beitrag von Mexiletin zur bisherigen Versorgungslücke. Vorab möchte ich Ihnen kurz die Personen vorstellen, die zusammen mit mir stellvertretend für die Lupin Europe GmbH an dieser Anhörung teilnehmen: Das sind Frau Kristina Fentz für Fragen zum Unternehmen und zur Versorgungslandschaft, Frau Dr. Alla Zozulya-Weidenfeller für Fragen zur klinischen Entwicklung und zu den Studien sowie Frau Dr. Michelle Neumann für Fragen zum Dossier und zur Stellungnahme.

Damit komme ich nun zu den jungen Patienten, um die es heute geht, und zunächst kurz verdeutlichen, was eine nicht-dystrophe Myotonie für diese Kinder im täglichen Leben bedeutet; denn nicht-dystrophe Myotonien sind seltene, genetisch bedingte neuromuskuläre Erkrankungen. Das Leitsymptom ist eine verzögerte Entspannung der Muskulatur. Diese zeigt sich als Muskelsteifigkeit und kann von Schwäche, Müdigkeit und Schmerzen begleitet werden.

Was medizinisch als verzögernde Muskelrelaxation beschrieben wird, ist für ein betroffenes Kind im Alltag unmittelbar spürbar. Das Kind kann zum Beispiel nach dem Schreiben den Stift nicht sofort loslassen oder nach längerem Sitzen nicht mehr unmittelbar aufstehen oder beim Sport und Spielen nicht so schnell reagieren wie Gleichaltrige. Viele Kinder entwickeln dafür zwar schon früh Strategien, um im Alltag mitzuhalten und ihre Symptome möglichst wenig sichtbar werden zu lassen, aber gerade dadurch kann die tatsächliche Krankheitslast leicht unterschätzt werden.

Betroffene haben uns beispielsweise von Situationen in der Schule berichtet. Ein Kind wird zur Tafel gerufen und versucht schnell aufzustehen und nach vorne zu gehen, um vor den

Mitschülern nicht aufzufallen. Doch gerade diese schnelle Bewegung kann zum Problem werden. Das Kind kann stürzen und Schwierigkeiten haben, unmittelbar wieder aufzustehen. In diesem Moment geht es um mehr als Muskelsteifigkeit. Es geht zum einen um das Sturzrisiko, es geht aber auch um Selbstständigkeit und darum, dass die Erkrankung plötzlich vor der gesamten Klasse sichtbar wird. Gerade in einer Lebensphase, in der Kinder zunehmend selbstständig sein wollen, in der sie selbstverständlich dazugehören möchten, bekommt die Kontrolle dieser Symptome deshalb eine ganz besondere Bedeutung.

Seit 2018 ist Mexiletin für Erwachsene mit nicht-dystrophen Myotonien zugelassen. Es wird in der AWMF-S1-Leitlinie als Therapie der ersten Wahl aufgeführt. Auch bei Kindern und Jugendlichen wurde Mexiletin bereits vor der Zulassung in der klinischen Praxis eingesetzt. Für die pädiatrische Population gab es bislang jedoch keine zugelassene pharmakologische Behandlungsoption. Die Behandlung erfolgte außerhalb der Zulassung.

Mit der nun vorliegenden Indikationserweiterung steht auch Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 Kilogramm sowie Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren erstmals eine zugelassene und gezielt für diese Altersgruppe geprüfte Therapieoption zur Verfügung. Damit wird eine wesentliche regulatorische Versorgungslücke geschlossen.

Die Grundlage der Zulassungserweiterung bildet die Phase-III-Studie PIP4. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen Daten von zehn Kindern und Jugendlichen mit nicht-dystropher Myotonie vor und damit erstmals klinische Daten zur medikamentösen Behandlung der Erkrankung in der adressierten pädiatrischen Population. Im Zentrum der Studie steht die Muskelsteifigkeit als Leitsymptom der Erkrankung. Zu Studienbeginn lag der mittlere Wert auf der visuellen Analogskala bei 70,38 von 100 Punkten. Bis Tag 56 verringerte sich dieser Wert im Mittel um ganze 48 Punkte auf 22,38 Punkte.

Sieben der acht mittels VAS auswertbaren Patienten erreichten im Studienverlauf eine Verbesserung oberhalb der Responseschwelle von 15 Punkten. Auch bei Schwäche und Müdigkeit sowie bei der Alltagsbeeinträchtigung durch die Muskelsteifigkeit wurden Verbesserungen beobachtet. Das Bild wird durch die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterstützt. Der selbstberichtete PedsQL-Gesamtscore stieg im Mittel von 59,5 auf 74,6 Punkte. In der körperlichen Funktionsskala, die zu Studienbeginn am stärksten beeinträchtigt war, stieg der Wert von 47,3 auf 72,6 Punkte.

Auch die Sicherheitsdaten sind für die Einordnung relevant. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse waren ausschließlich mild und entsprechen Grad 1. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden nicht beobachtet. Auch wurden keine neuen Sicherheitssignale gegenüber dem bekannten Sicherheitsprofil bei Erwachsenen identifiziert, und alle zehn Kinder und Jugendliche schlossen die Studie planmäßig ab.

Was bedeutet das nun für die betroffenen Kinder? Wir sehen eine deutliche Reduktion der Muskelsteifigkeit als Leitsymptom der Erkrankung, begleitet von Verbesserungen weiterer Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Besonders relevant ist, dass sich Verbesserungen auch in der körperlichen Funktionsfähigkeit zeigen, also in einem Bereich, der für Mobilität und Selbstständigkeit im Alltag unmittelbar bedeutsam ist. Für ein betroffenes Kind kann eine bessere Symptomkontrolle bedeuten, alltägliche Bewegungsabläufe selbstständiger bewältigen und zum Beispiel selbstverständlicher am Unterricht, am Schulsport und am sozialen Leben teilnehmen zu können.

Gerade vor dem Hintergrund der beschriebenen Krankheitslast erhalten diese klinischen Ergebnisse für uns ihre besondere Bedeutung. Erste Ergebnisse der offenen Extensionsstudie PIP7 mit Beobachtungen von bis zu 24 Monaten ergänzen die achtwöchigen Daten. Die vorgelegten Informationen zeigen unter fortgesetzter Behandlung eine anhaltende Reduktion der Muskelsteifigkeit, eine stabile oder weiter verbesserte körperliche

Lebensqualität und keine neuen Sicherheitssignale. Diese Ergebnisse sind als ergänzende Langzeitinformation einzuordnen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten: Mit der Indikationserweiterung schließt Mexiletin eine wesentliche Versorgungslücke für eine besonders vulnerable pädiatrische Patientengruppe. Erstmals steht Kindern und Jugendlichen mit nicht-dystrophen Myotonien damit eine zugelassene pharmakologische Therapieoption zur Verfügung. Für die betroffenen Kinder ist dabei entscheidend, was eine bessere Symptomkontrolle im Alltag bedeuten kann: mehr Selbstständigkeit und bessere Voraussetzungen für die Teilhabe an Schule, körperlichen Aktivitäten und sozialem Leben. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns jetzt auf den Dialog.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Landes, für die Einführung. – Ich beginne mit einer Frage an die Kliniker: In Ihrer schriftlichen Stellungnahme haben Sie von Ihren klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Mexiletin bei Kindern und Jugendlichen berichtet. Könnten Sie dazu bitte hier noch einmal ausführen? – Herr Professor Hahn, bitte.

Herr Prof. Hahn (Muskelzentrum Mittel- und Nordhessen/Klinik für Pädiatrische Neurologie, UKGM Gießen): Wir haben in unserer Klinik bei ungefähr sechs Patienten das Mexiletin außerhalb der Zulassung eingesetzt und die klinischen Erfahrungen sind gut. Sie spiegeln das wider, was man in den klinischen Tests gesehen hat. Das ist sicherlich ein wirksames Medikament. Es ist von Haus aus ein Antiarrhythmikum, das heißt, es kann auch kardiologische Nebenwirkungen haben. Von daher ist es für uns sehr wichtig, dass man im Rahmen einer Studie zeigen kann, dass das ein sicheres Präparat ist und dass die PK-Daten dafür sprechen, dass wir das Medikament bei Kindern einsetzen können. Für uns ist es wie bei der Leitlinie der Erwachsenen das Medikament der ersten Wahl. Von daher sind wir sehr zufrieden, dass wir jetzt eine Zulassung haben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Dr. Köhler, bitte.

Frau Dr. Köhler (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik St. Josef Hospital): Ich möchte den ungefähr sech Patienten aus Gießen noch sechs Patienten aus Bochum hinzufügen. Unser Patient, der am längsten behandelt wurde, ist jetzt zwölf Jahre alt, und wir haben 2020 mit der Therapie mit Mexiletin angefangen. Er verträgt das Medikament über diesen langen Zeitraum unverändert sehr gut. Bei allen sechs Patienten ist die Wirkung eindeutig und in hohem Maße die Sicherheit in der Motorik verbessert, die Sturzgefahr ist sehr stark zurückgegangen. Die Kinder profitieren in hohem Maße und anhaltend. Ich möchte mich meinem Vorredner anschließen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen aus der Runde? – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Sie haben aus Ihrer Perspektive die positiven Effekte zur Muskelsteifigkeit und den VAS und die Symptomatik hervorgehoben. Das sind alles Endpunkte, die von der FB Med in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurden. Sie haben auch Dinge nachgereicht. Vielleicht können Sie etwas zu Ihrer Einschätzung sagen, wie valide die Instrumente sind und die Erhebung ist, um es besser einschätzen zu können. Vielleicht an die Experten, wie Sie in Ihrer praktischen Praxis die Effekte überprüfen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Dr. Neumann, bitte.

Frau Dr. Neumann (Lupin Europe): Ich möchte gerne darauf verweisen, dass wir uns mit der nicht-dystrophen Myotomie in einer sehr seltenen Erkrankung befinden und hier die pädiatrische Population betrachten. Somit sind spezifische Validierungsstudien naturgemäß nur begrenzt verfügbar. Es handelt sich aber trotzdem um in der klinischen Praxis etablierte Instrumente, die in der Studie verwendet und konsistent mit Abstimmung der EMA angewendet wurden. Somit sehen wir erstmals klinische Ergebnisse für diese vulnerable

Population mit konsistenten Verbesserungen, wie wir schon gehört haben, die sich bis hin zur Lebensqualität widerspiegeln.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Teupen, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja. Ich habe an die Experten eine Nachfrage.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Hahn, bitte.

Herr Prof. Hahn (Muskelzentrum Mittel- und Nordhessen/Klinik für Pädiatrische Neurologie, UKGM Gießen): Die Frage ist nicht ganz unberechtigt, wie man den klinischen Effekt monitoriert. Wir machen das bei etwas älteren Kindern. Bei denen gibt es einen Handgreiftest. Sie können sehen, wie lange es dauert, bis der Patient die Hand vollständig wieder lösen kann. Das ist eine Möglichkeit. Ansonsten sind in dem Fall tatsächlich so Patient-Reported Outcome Measures, das heißt die subjektive Einschätzung der Familie oder des Kindes, was die Lebensqualität angeht, für uns von großer Bedeutung.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Dr. Köhler, bitte.

Frau Dr. Köhler (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik St. Josef Hospital): Wir machen es bei uns auch so, dass wir die Kinder videomonitorisieren und ein Video in der Bewegung und nach Ruhe machen und eins unter Therapie und lassen dann in einer Art von Blindbeurteilung einen Kollegen die Videos vergleichen. Der Kollege kann sofort sehen, ja, der läuft flüssiger, der kann sofort aufstehen, der kann sofort laufen. Da gibt es nicht dieses Warm-up-Phänomen beim Treppensteigen. Der Effekt lässt sich im direkten Videovergleich sehr gut sehen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Teupen, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gibt es weitere Fragen? – Frau Rabe, bitte.

Frau Rabe: Ich habe als erstes zwei Fragen an die Kliniker. Meine erste Frage wäre: Sie haben gerade von den Testen und dem Warm-up-Phänomen gesprochen. Es ist so, dass es bei der Erkrankung die zwei häufigsten Typen, die Myotonia congenita und die Paramyotonia congenita, gibt. Die unterscheiden sich bezüglich des Warm-up-Phänomens, das man bei der Paramyotonia congenita nicht hat. Dazu ist meine Frage: Wenn Sie diese Funktionstests machen, zum Beispiel dieses Aufstehen von einem Stuhl, ist da eine bestimmte Ruhezeit, die Sie vorher einhalten wollen, damit die auf die gleiche Basis kommen? Oder unterscheiden die sich darin, wie man diese Tests zur Funktion und zur Effektivität durchführen würde?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Dr. Köhler, bitte.

Frau Dr. Köhler (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik St. Josef Hospital): Wir haben zwei Patienten mit einer Paramyotonia congenita, die habe ich aber nicht genannt, weil wir jetzt explizit von den Myotonikern sprechen. Da ist es noch viel einfacher, weil diese Kinder bei Kälte eine Verspannung und Verkrampfung ihrer Gesichtsmuskulatur sehen. Man sieht das auch von außen. Unter symptomatischer Therapie, wir haben das immer stationär gemacht, sind solche Effekte sofort weg. Da kann man das Kind ein Eis lecken lassen und dann sieht man, dass es nicht mehr mit einer paramyotonen Reaktion reagiert.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Rabe, haben Sie weitere Fragen?

Frau Rabe: Ich habe eine Rückfrage: Würden Sie bei diesen Kindern eher Tests machen, die sich, weil es so einfach ist, auf die Kälte beziehen? Würden Sie dann nicht körperliche Tests machen wie bei der Myotonia congenita?

Frau Dr. Köhler (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik St. Josef Hospital): Wir haben aus der Erfahrung der letzten Jahre heraus immer die Notwendigkeit gehabt, die Wirksamkeit des Medikamentes für die Kostenübernahme der Krankenkassen zu rechtfertigen. Da haben wir nach den Symptomen geschaut, die das Kind hat und beklagt, und diese Symptome dann explizit unter Therapie evaluiert. Weil das Medikament sofort symptomatisch wirkt, war das kein Problem, in einem kurzen stationären Aufenthalt die Chance zu haben, das gut zu kontrollieren oder zu überprüfen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Hahn, bitte.

Herr Prof. Hahn (Muskelzentrum Mittel- und Nordhessen/Klinik für Pädiatrische Neurologie, UKGM Gießen): Myotone Erkrankungen im Kindesalter sind, wie schon gesagt, von der Klinik her relativ heterogen. Auch in der Studie sind die Myotonia congenita Thomsen und Becker die häufigsten, aber daneben die Paramyotonie, periodische Paralysen und auch ganz früh einsetzende Myotonien. Es ist schwierig, für jedes dieser Krankheitsbilder denselben Test anzuwenden. Das ist nicht möglich, sondern man muss das individuell machen, wie von Frau Dr. Köhler gesagt, zum Beispiel Eis oder Coolpacks auf die Augen auflegen und dann schauen, wie stark die myotone Reaktion darunter ist. Das ist eine Möglichkeit.

Das andere ist das, was die Patienten und ihre Familien berichten, wie sich die Symptomatik im täglichen Leben unter dem Medikament verändert. Wie oft tritt die myotone Reaktion auf, wie schwer ist sie ausgeprägt, und wie wenig sind die Patienten im klinischen Alltag behindert? Deshalb muss man häufig individuell am Patienten entscheiden, welcher Test oder auf welche Weise man das am besten evaluiert.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Rabe, haben Sie weitere Fragen?

Frau Rabe: Ja, ich habe noch eine zweite Frage an die Klinikerin und den Kliniker sowie an den pharmazeutischen Unternehmer. Meine zweite Frage an die Klinikerin und den Kliniker ist: Es gibt dieses Warm-up-Phänomen, und bei Paramyotonia congenita ist es eher das Gegenteil, dass es nach mehreren Bewegungen eher so eine Art Lock-up gibt. Können Sie beschreiben, ob es eine bestimmte Anzahl der Wiederholungen der Bewegungen gibt, bei der das einsetzt oder ist das sehr individuell? Das interessiert mich.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wer kann das beantworten? – Herr Professor Hahn, bitte.

Herr Prof. Hahn (Muskelzentrum Mittel- und Nordhessen/Klinik für Pädiatrische Neurologie, UKGM Gießen): Ja, das ist sehr individuell. Das ist abhängig von der Mutation oder Lokalisation der Mutation in dem Gen, bei der das Krankheitsbild ganz anders aussehen kann, je nach Lokalisation der Mutation. Bei der Paramyotonia congenita sind die Patienten am stärksten bei Kälte betroffen. Das heißt, der individuelle Patient hat im Sommer viel weniger Probleme als draußen im Winter. Das macht das in der Einschätzung sehr schwierig. Deshalb ist man doch immer wieder stark auf das angewiesen, was der Patient uns schildert, wird besser, bleibt gleich. Aber das scheinen auch valide Aussagen zu sein.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Dr. Köhler, bitte.

Frau Dr. Köhler (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik St. Josef Hospital): Ich stimme Herrn Professor Hahn zu. Vielleicht zur Ergänzung: Selbst bei Familien, wir betreuen auch Geschwisterpaare, kann die klinische Ausprägung der Erkrankung trotz Altersnähe doch sehr unterschiedlich sein. Es ist so, wie Herr Professor Hahn ausführte.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Rabe, bitte.

Frau Rabe: Ich habe noch einige Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die beziehen sich alle auf die Messungen der Handgriffmyotonie mit dem Dynamometer. Sie haben einige Infos nachgereicht, und zu denen habe ich einige Fragen. Meine erste Frage ist:

Sie haben erläutert, dass es drei Messreihen mit jeweils sechs Kontraktionen an dem Dynamometer geben sollte, aber am Ende wurde immer nur ein Wert angegeben. Wie haben Sie diesen Wert letztendlich bestimmt? War das Median, Mittelwert?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Dr. Zozulya-Weidenfeller, bitte.

Frau Dr. Zozulya-Weidenfeller (Lupin Europe): Ja, das ist richtig so. Es wurde dreimal gemessen und immer nur der erste Wert von den drei Messungen genommen und der Mittelwert davon übertragen. Das ist von der Rochester University, von der Heatwole-Publikation von 2021, übernommen worden.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Rabe, bitte.

Frau Rabe: Meine zweite Frage dazu ist: In der Stellungnahme wird für diese Relaxationszeit einmal von dem Static-Fatigue-Test gesprochen, mit dem laut den Schulungsfolien auch die Relaxationszeit gemessen werden sollte, wie sich die Hand nach einem Griff entspannt. Allerdings ist für den Static-Fatigue-Test laut den Folien eine Haltedauer der Kontraktion von 15 bis 40 Sekunden vorgesehen. In der Stellungnahme und den weiteren Schulungsfolien wird aber ausgeführt, dass es diese drei Testreihen mit den jeweils sechs Kontraktionen á 3 Sekunden geben sollte. Meine Frage ist: Warum haben Sie nicht den Static-Fatigue-Test gemacht, obwohl der laut Ihrer Folien der geeignete wäre, sondern den anderen Test, bei dem die Kontraktionsdauer kürzer war?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Dr. Zozulya-Weidenfeller, bitte.

Frau Dr. Zozulya-Weidenfeller (Lupin Europe): Kann ich kurz nachhaken? Vielleicht können Sie die Frage noch einmal wiederholen?

Frau Rabe: Ja, gerne. In der Stellungnahme wird davon gesprochen, dass für die Testung der Relaxationszeit der Static-Fatigue-Test gemacht wurde. Wie der aber in den Schulungsfolien erklärt ist, gibt es eine Kontraktion von 15 bis 40 Sekunden, dann eine Relaxation und dann misst man das. Aber in der weiteren Stellungnahme und in den Unterlagen schreiben Sie, wie Sie den Test eigentlich gemacht haben, diese drei Durchläufe mit sechs Messungen, die jeweils 3 Sekunden gehalten wurden. Das ist nicht der Static-Fatigue-Test. Da ist die Frage, warum Sie diesen Test gemacht haben.

Frau Dr. Zozulya-Weidenfeller (Lupin Europe): Der ist für die Kinder nicht wirklich geeignet. Das Gerät ist relativ groß. Dadurch ist es mit den Kindern nicht möglich, das im Detail durchführen zu lassen.

Frau Rabe: Dazu habe ich eine Rückfrage. Welches Konzept haben Sie Ihrer Meinung nach mit diesem Test erfasst? Sie haben gesagt, es wurde immer nur die erste Messung übertragen. War das Konzept die Dauer zur Muskelrelaxation oder die Kraft?

Frau Dr. Zozulya-Weidenfeller (Lupin Europe): Die Kraft auf jeden Fall nicht, obwohl wir wissen, dass die Kraft mit der Steifigkeit zusammenhängen kann. Allerdings ist es uns noch nicht gelungen bzw. noch nicht in der Literatur gezeigt, wie die Kraft mit der Myotonie oder der Steifigkeit korreliert. Das versuchen wir gerade, aus den Natural History Studies zu beziehen. Der Grund dafür ist, dass eine etablierte Methodologie bei den adulten Patienten besteht. Wir haben versucht, sie auf die Kinder zu übertragen. Wir haben das auch mit den Zentren, es gab nur zwei, abgesprochen. Der Experte aus dem Institut für Myologie, ein Physiotherapeut, der in dem Gebiet und für die Studienanalyse zuständig war, war vor Ort anwesend, um das einheitlich zu den Baselines und bei den folgenden Visiten einheitlich durchzuführen. Das haben wir uns zur Hilfe genommen. Aber diese statische Untersuchung und weitere Manipulationen waren nicht möglich, für diese Patientenpopulation durchzuführen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Hahn möchte gerne ergänzen. Bitte schön.

Herr Prof. Hahn (Muskelzentrum Mittel- und Nordhessen/Klinik für Pädiatrische Neurologie, UKGM Gießen): Zur Ergänzung: Das Mexiletin ändert den Ionenstrom an der Muskelzellmembran und dadurch das Öffnungsverhalten des entsprechenden Ionenkanals. Wenn man das tut, dann ist das vorrangig. Man beschleunigt damit die Relaxation des Muskels, sodass dieser Handgrifftest sicherlich sinnvoll ist. Statische Tests, die primär die Muskelkraft messen, sind bei diesen Patienten nicht geeignet. Es ist nicht das primäre Ziel des Medikaments, bei den Patienten die Kraft zu verändern.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Rabe, bitte.

Frau Rabe: Ich habe noch eine letzte Frage zu dem Test: Laut dem Manual sollten die Messungen mit der rechten Hand durchgeführt werden. Unsere Frage ist: Waren das alles Rechtshänder oder gab es auch Linkshänder und sollten die auch die rechte Hand verwenden oder durften die ihre dominante Hand verwenden?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Dr. Zozulya-Weidenfeller, bitte.

Frau Dr. Zozulya-Weidenfeller (Lupin Europe): Es war die dominante Hand, wie im Protokoll beschrieben. Wahrscheinlich kann man daraus schließen, dass wir keine Linkshänder hatten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Damit ist Frau Rabe durch; es sei denn, sie hat weitere Fragen, die ihr noch durch den Kopf gegangen sind. Dann frage ich in die Runde: Gibt es weitere Fragen? – Frau Knothe, bitte.

Frau Knothe: Ich möchte auch auf das Phänomen der zwei Krankheitsentitäten eingehen, das Frau Rabe gefragt hat. Wenn ich das richtig sehe, sind in der Studie zehn Kinder eingeschlossen worden, wovon acht die häufigere Variante haben und zwei diese Paravariante. Sie haben gesagt, dass die Tests für die Morbidität unterschiedlich für diese beiden Krankheitsentitäten sind, aber dennoch wurde zum Beispiel die VAS-Skala für die Muskelsteifigkeit bei allen Patienten gleich gemacht. Inwiefern kann man davon ausgehen, dass die produzierten Daten für die zwei Krankheitsentitäten vergleichbar sind oder dass man die gemeinsam auswerten kann?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Hahn, bitte.

Herr Prof. Hahn (Muskelzentrum Mittel- und Nordhessen/Klinik für Pädiatrische Neurologie, UKGM Gießen): Die Frage ist berechtigt, insbesondere wenn man sagt, es gibt noch mehr seltenere Krankheitsbilder in diesem Bereich. Was allen diesen Erkrankungen gemein ist, ist die Myotonie, also die myotone Reaktion. Das ist das, was im Rahmen dieser Studie untersucht wurde. Von daher denke ich, dass das auf alle Erkrankungen übertragbar ist. Sicherlich hätte man sich eine größere Patientenzahl gewünscht, aber die myotone Reaktion ist das, was alle gemeinsam haben, und die ist untersucht worden.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Dr. Neumann, bitte.

Frau Dr. Neumann (Lupin Europe): Ergänzend dazu ist in der Studie darauf geachtet worden, dass die Endpunkte in einer standardisierten Reihenfolge für alle Patienten und über alle Visiten hinweg erhoben wurden, dass auch die Ruhezeiten während der Tests eingehalten wurden. Uns ist nicht bekannt, dass sich dadurch gewisse Vorbelastungen ergeben hätten und dass letztendlich die verbesserte Myotonie-Symptomatik, die sich einerseits in den selbstberichteten Instrumenten zeigt, auch in der funktionellen Mobilität, die apparativ gemessen wurde, widerspiegelt und sich gut in das Gesamtbild der verbesserten Lebensqualität einpasst.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Frau König, bitte.

Frau Dr. König: Ich habe noch eine allgemeine Frage an die Kliniker, die nichts mit diesem Verfahren speziell zu tun hat. Mir geht es um eine andere Erkrankung, nämlich um die myotone Dystrophie Typ 1, wo anders als das hier bei der NDM der Fall ist, nicht die

Muskelsteifigkeit im Vordergrund steht oder das Leitsymptom ist, sondern die Muskelatrophie im Vordergrund steht. Könnten uns die Kliniker für diese Erkrankung eventuell etwas zum Versorgungsstandard bevorzugt bei ab Sechzehnjährigen sagen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Dr. Köhler, bitte.

Frau Dr. Köhler (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik St. Josef Hospital): Ich habe vielleicht etwas voreilig die Hand gehoben, weil ich erwartete, dass Sie fragen, ob wir auch Erfahrung mit der Behandlung der Patienten mit dieser Diagnose und Mexiletin hätten. Da könnte ich zwei Patienten nennen. Wir haben zwei Jugendliche aus unserem Kollektiv, die neben der Muskelschwäche auch eine deutliche und erhebliche myotone Problematik hatten, vor allem beim Schreiben mit verkrampfender Hand, was zu einem ordentlichen Problem im Alltag und in der Schule geführt hat. Beide Patienten haben sehr gut vom Mexiletin profitiert und sind außerhalb des Zulassungsspektrums und werden es erst einmal bleiben.

Zu Ihrer eigentlichen Frage: Wir haben aktuell keine Medikamente, die für die myotone Dystrophie zugelassen sind. Also behandelt man die Patienten, wie wir die noch muskulären Patienten behandeln, entsprechend den Standards of Care und müssen sehen, welche Symptome mit dieser Erkrankung in den verschiedenen Organsystemen zu gesundheitlichen Problemen führen und die adressieren.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau König, hilft Ihnen das weiter?

Frau Dr. König: Danke schön. – Vielleicht könnte Professor Hahn dazu etwas sagen. Meine Frage bezieht sich weniger auf Kinder, schon gar nicht auf kleine Kinder, sondern bevorzugt auf die ab Sechzehnjährigen und die Erwachsenen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Hahn, bitte.

Herr Prof. Hahn (Muskelzentrum Mittel- und Nordhessen/Klinik für Pädiatrische Neurologie, UKGM Gießen): Es ist alles richtig, was Frau Dr. Köhler gesagt hat. Vielleicht kann man ergänzend sagen: Es ist häufig die Muskelschwäche, die man bei den Patienten sieht. Aber wenn man nachfragt, dann ist die Myotonie für die Patienten sehr belastend. Wir sehen zum Beispiel Kinder, die mit einer kongenitalen Form der Erkrankung geboren werden, und wenn man die Mütter untersucht, dann ist man sehr beeindruckt, wie ausgeprägt die myotonen Reaktionen sind. Die wissen das noch nicht, weil sie so stark an diese Myotonie adaptiert sind. Wenn man die Myotonie bessern kann, ist das sicherlich vorteilhaft für die Patienten. Das ist das eine.

Das Zweite, was nicht klar ist oder was nicht gut untersucht ist, ist, ob zum Beispiel die Zahl und die Ausprägung der Myotonien auch sekundär zu einer Muskelschädigung führt, also zu einer Atrophie der Muskulatur. Das mag dabei auch eine Rolle spielen. Das wäre sicherlich etwas, was interessant wäre, im Rahmen von Studien zu untersuchen, ob die Besserung der Myotonie vielleicht positiv den Krankheitsverlauf hinsichtlich der Schwäche mittigeren kann.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau König, bitte.

Frau Dr. König: Danke schön.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gibt es weitere Fragen oder Hinweise? – Das ist nicht der Fall. Damit lassen wir zum Schluss der Anhörung den pharmazeutischen Unternehmer noch einmal zu Wort kommen. Herr Landes, bitte.

Herr Dr. Landes (Lupin Europe): Vielen Dank für den sehr konstruktiven Austausch und die Möglichkeit, zum Abschluss die aus unserer Sicht wichtigen Punkte zusammenzufassen. Wir haben heute über Diagnosestellung bzw. Symptomatik bei den Subtypen, verschiedene Testverfahren, die in der Studie beobachteten Effekte wie auch über die bisherigen guten Erfahrungen mit Mexiletin in der klinischen Praxis gesprochen. Uns ist es wichtig, hervorzuheben, dass mit der PIP4 erstmals klinische Daten für die pädiatrische Population

vorliegen. Besonders deutlich ist die Reduktion der Muskelsteifigkeit als Leitsymptom der Erkrankung, begleitet von Verbesserungen weiterer Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die ergänzenden Langzeitinformationen aus der PIP7 mit Beobachtung von bis zu 24 Monaten erweitern aus unserer Sicht die Evidenzbasis über die achtwöchige Zulassungsstudie hinaus. Aus unserer Sicht wurde mit der Indikationserweiterung eine wesentliche Versorgungslücke geschlossen. Für Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 Kilogramm sowie Jugendlichen steht nun erstmals eine zugelassene pharmakologische Therapieoption für nicht-dystrophe Myotonien zur Verfügung. Für uns steht letztlich das betroffene Kind im Mittelpunkt, ob es sich freier bewegen, selbstständiger handeln und selbstverständlicher am schulischen und sozialen Leben beteiligen kann. – Damit herzlichen Dank für Ihre Zeit und den offenen Dialog.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank an Sie, die Expertinnen und Experten, alle Fragenden und die Mitglieder des Unterausschusses für die sehr konstruktive Anhörung. Ich darf mich herzlich bedanken und Ihnen einen schönen Nachmittag wünschen. Bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 14:36 Uhr