

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-dystrophischer Myotonie zugelassen, und das Präparat ist seit Februar dieses Jahres in Deutschland verfügbar. Nicht-dystrophische 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 Gehrmann.

Herr Gehrmann: 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 übersehe. 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 übersehen – 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 Studententeam?

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 entblinden, 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, pharmaunabhängige 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 Meidtner.

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 Erschöpfungsstände 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 Treppesteigen 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