

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Mexiletin (Namuscla<sup>®</sup>)*

Lupin Europe GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 01.02.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
1.1 Administrative Informationen .....	9
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	10
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	33

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	9
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	9
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	10
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für STATLAND 2012 und MYOMEX (mITT Population) .....	16
Tabelle 1-9: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens .....	18
Tabelle 1-10: Gesamtergebnisüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für STATLAND 2012 und MYOMEX (Sicherheits-Population, n Patienten mit mindestens 1 UE) .....	20
Tabelle 1-11: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.....	21
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-20: Auflistung der wichtigen Risiken von Mexiletin (Namuscla®) sowie fehlender Informationen.....	34

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## **Abkürzungsverzeichnis**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
CMS	Clinical myotonia rating scale (klinische Bewertungsskala für Myotonie)
d.h.	das heißt
EG	Europäische Gemeinschaft
EMG	Elektromyografie
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht (European Public Assessment Report)
EURD	im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
INQoL	individualized neuromuscular quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen an individualisierter neuromuskulärer Lebensqualität)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVR	interactive voice response
KI	Konfidenzintervall
MC	Myotonia congenita
mg	Milligramm
mITT	modified intention-to-treat
MW	Mittelwert
n/a	Wert nicht verfügbar oder nicht anwendbar
NDM	nicht-dystrophe Myotonie
OR	Odds Ratio
PC	Paramyotonia congenita
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risk Difference
RR	Risk Ratio
SD	Standardabweichung
SF-36	36-Item Short Form Health Survey

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	sogenannt
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
usw.	und so weiter
VAS	Visual analog self-assessment scale (Visuelle Analogskala)
z.B.	zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Lupin Europe GmbH
<b>Anschrift:</b>	Hanauer Landstraße 139 – 143 60314 Frankfurt am Main Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Douglas Foerster
<b>Position:</b>	Senior Director – Market Access Neurology
<b>Adresse:</b>	Landis + Gyr Str. 1 6300 Zug Schweiz
<b>Telefon:</b>	+41 (0)79 955 65 93
<b>Fax:</b>	+ 49 (0) 69 47 87 316
<b>E-Mail:</b>	douglasfoerster@lupin.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Lupin Europe GmbH
<b>Anschrift:</b>	Hanauer Landstraße 139 – 143 60314 Frankfurt am Main Deutschland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Mexiletin
<b>Handelsname:</b>	Namuscla®
<b>ATC-Code:</b>	C01BB02

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Mexiletin ist ein Klasse-1b-Antiarrhythmikum, das auf der Vaughan-Williams-Klassifikation basiert. Mexiletin wirkt durch eine schnelle Inaktivierung der muskulären spannungsabhängigen Natriumkanäle und verhindert dadurch die Ausbreitung eines Aktionspotentials entlang der Muskelfaser. Dadurch wird eine erneute Muskelkontraktion verhindert und die Muskulatur kann sich wieder entspannen. Die Blockade des Natriumkanals ist am stärksten im geöffneten und inaktiven Zustand und wird deshalb auch nutzungsabhängige oder spannungsabhängige Natriumblockade genannt. Deshalb wirkt Mexiletin gezielt an übererregbaren Muskelfasern, welche bei einer Natrium- oder einer Chloridkanal Dysfunktion auftreten.

Mexiletin bindet mit hoher Affinität und zeigt eine nutzungsabhängige Natriumkanalblockade bei Natriumkanalopathien wie bspw. der Paramyotonia Congenita (PC). Hierbei führen Defekte bei schneller Inaktivierung zu übererregenden Muskelfasern.

Die Wirksamkeit von Mexiletin bei Patienten mit Chloridkanalmyotonien resultiert aus einer Blockade von Natriumkanälen. Darüber hinaus reduziert Mexiletin das Aufwärmphänomen, ein etabliertes klinisches Merkmal bei Chloridkanalopathien. Der Mechanismus dieses Phänomens ist unbekannt. Mexiletin reduziert die Übererregbarkeit der Muskeln sowohl bei Chlorid- als auch bei Natriumkanalopathien, indem es einen langsameren Natriumeinstrom (Spitzen- und Spätströme; Natriumkanalblocker) und wahrscheinlich eine schnellere Membranrepolarisation induziert.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der klinische Nutzen von Mexiletin liegt darin, dass es Natriumkanäle mit einer stärkeren Potenz in Situationen eines übermäßigen Ausbruchs von Aktionspotentialen (gebrauchsabhängige Blockade) und / oder verlängerter Depolarisation (spannungsabhängige Blockade) eher blockiert als es aufgrund der physiologischen Erregbarkeit (ruhende oder tonische Blockade) geschieht. Je nach Ruhepotential reduziert Mexiletin somit den schnellen Natriumeinstrom in Muskelfasern und stabilisiert so den Muskel vor neu eingehenden Aktionspotentialen.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Symptomatische Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	18.12.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	Best Supportive Care
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Es fand eine Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 8 AM-NutzenV statt. Das Beratungsgespräch erfolgte am 28.11.2018 (Vorgangsnummer 2018-B-205).

In Deutschland gibt es derzeit keinen anerkannten Standard für die symptomatische Behandlung der Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen.

Es liegt keine belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet vor, dementsprechend gibt es in Deutschland derzeit keinen anerkannten Standard für die symptomatische Behandlung der Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen. Zudem ist in Deutschland kein Arzneimittel zur systemischen Behandlung der Myotonie zugelassen. Daher wird für den Wirkstoff Mexiletin „Best-Supportive-Care“ als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Bewertung wurde auf Grundlage klinischer Studien vorgenommen. Hierzu wurden die beiden folgenden verfügbaren und relevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für das Orphan Drug Namuscla<sup>®</sup> herangezogen:

- Studie 1: STATLAND 2012
- Studie 2: MYOMEX

Die von Statland et al. publizierte Studie 2012 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 2-stufige Crossover-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Mexiletin zur Behandlung von Patienten mit nicht-dystropher Myotonie (NDM). Die Studienpopulation bestand aus Patienten  $\geq 16$  Jahren, die klinische Symptome oder Anzeichen von NDM sowie myotone Potentiale bei der Elektromyographie (EMG) aufwiesen.

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, 2-stufige Crossover-Phase-III-Studie MYOMEX untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Myotonia congenita (MC) und Paramyotonia congenita (PC). Die Studienpopulation bestand aus Erwachsenen (Alter: 18-65 Jahre) mit einer genetisch eindeutig identifizierten Diagnose von MC und PC, die therapienaiv waren, deren Symptome zudem auf der klinischen Bewertungsskala für Myotonie (Clinical myotonia rating scale, CMS) als schwerwiegend genug eingestuft wurden und die in der kardialen Beurteilung unauffällig blieben.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde entsprechend der IQWiG-Methodik bei schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen und Nebenwirkungen ein Effekt als „erheblich“, „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, wenn die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,75, 0,90 oder 1,00 unterschritt. Bei Vorliegen von Effekten  $>1$  wurden Schwellenwerte mittels Kehrwertbildung festgelegt, d.h. ein Effekt wurde dann als „erheblich“, „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, wenn die untere Grenze des 95 % KI einen Wert von 1,334, 1,112 bzw. 1,0 überschritt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei nicht schwerwiegenden Symptomen und Nebenwirkungen wurde ein Effekt als „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, wenn die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,80 oder 0,90 unterschritt. Bei Vorliegen von Effekten  $>1$  wurden diese Schwellenwerte mittels Kehrwertbildung auf 1,25 bzw. 1,112 festgelegt, d. h. ein Effekt wurde dann als „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, wenn die untere Grenze des 95 % KI einen Wert von 1,25 bzw. 1,112 überschritt.

Lagen relevante, stetige Effektmaße vor, wurde bei statistisch signifikanten Mittelwertdifferenzen eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'  $g$  zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes herangezogen. Nach einem Vorschlag von Cohen (1988) indiziert eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen kleinen Effekt, 0,5 einen mittleren und 0,8 einen großen Effekt. Um diese Effektstärken auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu übertragen, wurde auf Grundlage des 95% KI zu Hedges'  $g$  folgendes Klassifikationsschema angewendet:

*Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

**Das 95%-Konfidenzintervall zu Hedges'  $g$ ...**

- schließt Werte im Bereich  $[-0,2 ; 0,2]$  nicht aus
- schließt Werte im Bereich  $[-0,2 ; 0,2]$  aus,  
nicht aber Werte im Bereich  $[-0,5 ; 0,5]$
- schließt Werte im Bereich  $[-0,5 ; 0,5]$  aus,  
nicht aber Werte im Bereich  $[-0,8 ; 0,8]$
- schließt Werte im Bereich  $[-0,8 ; 0,8]$  aus

**Bewertung**

- kein relevanter Effekt
- relevanter Effekt mit kleiner  
Effektstärke
- relevanter Effekt mit mittlerer  
Effektstärke
- relevanter Effekt mit großer  
Effektstärke

Der Gesamtergebnisüberblick zu Wirksamkeitsendpunkten ist in Tabelle 1-8 abgebildet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitseindpunkte für STATLAND 2012 und MYOMEX (mITT Population)

Patientenrelevante Endpunkte	STATLAND 2012				MYOMEX			
	Mexiletin (N = 57) <sup>b</sup>	Placebo (N = 57) <sup>b</sup>	Hedges' g (95 % KI)	p-Wert	Mexiletin (N = 25)	Placebo (N = 25)	Hedges' g (95 % KI)	p-Wert
<b>Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit<sup>a</sup> –</b>								
<b>Behandlungsperiode 1</b>	2,53	4,21	-0,55 (-0,93;-0,18)	0,004				
<b>Behandlungsperiode 2</b>	1,60	5,27	-1,26 (-1,67; -0,86)	< 0,001				
<b>Gesamte Behandlungsperiode</b>					MW -41,7 (SD 27,7)	MW -9,0 (SD 30,1)	Hedges' g -1,11 (-1,72; -0,51)	0,001
<b>Patientenberichteter Schweregrad<sup>a</sup> -</b>	1,54	3,17	-0,69 (-1,10;-0,28)	0,001	n/a	n/a	n/a	n/a
<b>Schmerzen, (N = 48),</b>	1,96	3,22	-0,57 (-1,00; -0,14)	0,010	n/a	n/a	n/a	n/a
<b>Schwäche, (N=44)</b>	2,9	3,82	-0,34 (-0,74; 0,06)	0,093	n/a	n/a	n/a	n/a
<b>Müdigkeit (N=49)</b>								
<b>Körperliche Funktionalität: Myotonie von Handgriff-,</b>	0,16	0,49	-0,39 (-0,76;-0,02)	0,039		n/a	n/a	n/a
<b>Augenschließen</b>	0,16	0,47	-0,36 (-0,73; 0,02)	0,061	n/a	n/a	n/a	n/a
<b>Körperliche Funktionalität: Mobilität „chair test“</b>	n/a	n/a	n/a	n/a	MW -2,1 (SD 2,9)	MW 0,2 (SD 1,6)	Hedges' g: -0,97 (-1,56;-0,37)	0,002
<b>Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie –</b>								
<b>Klinischer Schweregrad</b>	n/a	n/a	n/a	n/a	MW -29,76 (SD 16,03)	MW -6,16 (SD 18,95)	Hedges' g -1,32 (-1,94;-0,70)	< 0,001
	n/a	n/a	n/a	n/a	MW -5,08 (SD 3,12)	MW -0,76 (SD 3,36)	Hedges' g -1,30 (-1,92;-0,68)	< 0,001

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Patientenberichteter Invaliditätsgrad</b>								
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF 36 – körperliche Summenskala gesamt</b>	44,8	39,2	0,51 (0,14; 0,89)	0,008	n/a	n/a	n/a	n/a
<b>INQoL-QoL gesamt</b>	14,0	16,7	-0,29 (-0,68; 0,10)	0,142	MW -20,67 (SD 24,58)	MW 2,57 (SD 14,95)	Hedges' g -1,13 (-1,73;-0,52)	< 0,001
<p><sup>a</sup> Dieser Endpunkt wird in STATLAND 2012 mithilfe des IVR-Systems gemessen, in MYOMEX mithilfe der VAS (mm). STATLAND 2012 berichteten diesen Endpunkt separat für Mexiletin und Placebo je Behandlungsperiode. MYOMEX berichtet diesen Endpunkt als Entwicklung der Muskelsteifheit (gemessen mithilfe der VAS) bei Behandlungsbeginn bzw. -ende.</p> <p>Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges' g) durch. (Lupin Europe GmbH, 2018)</p>								

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Zusatznutzen für die Wirksamkeitsendpunkte wird gemäß Tabelle 1-9 abgeleitet.

Tabelle 1-9: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Endpunkt (Endpunktkategorie)	STATLAND 2012	MYOMEX	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
	Mexiletin vs. Placebo Effektschätzer (95% KI) p-Wert		
<b>Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit</b>			
STATLAND 2012: N = 57; MYOMEX: N = 25	<u>Behandlungsperiode 1<sup>a</sup>:</u> Hedges' g -0,55 (-0,93;-0,18) p = 0,004  <u>Behandlungsperiode 2<sup>a</sup>:</u> Hedges' g -1,26 (-1,67; -0,86) p < 0,001	<u>Gesamte Behandlungsperiode:</u> Hedges' g -1,11 <sup>c</sup> (-1,72;-0,51) p = 0,001	Ausmaß Zusatznutzen: gering
<b>Patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit</b>			
STATLAND 2012: Schmerzen (N = 48), Schwäche (N = 44), Müdigkeit (N = 49)	<u>IVR:</u> <u>Schmerzen:</u> Hedges' g -0,69 (-1,10;-0,28) p = 0,001  <u>Schwäche:</u> Hedges' g -0,57 (-1,00; -0,14) p = 0,010  <u>Müdigkeit:</u> Hedges' g -0,34 (-0,74; 0,06) p = 0,093	n/a	Ausmaß Zusatznutzen: nicht quantifizierbar
<b>Körperliche Funktionalität: Handgriff- und Augenschließ-Myotonie</b>			
STATLAND 2012: N = 57	<u>Handgriff-Myotonie</u> Hedges' g -0,39 (-0,76;-0,02) p = 0,039  <u>Augenschließ-Myotonie:</u> Hedges' g 0,36 (-0,73; 0,02) p = 0,061	n/a	Ausmaß Zusatznutzen: gering
<b>Körperliche Funktionalität: Mobilität</b>			
MYOMEX: N = 25	n/a	<u>„chair test“:</u> Hedges' g -0,97 (-1,56;-0,37) p = 0,002	Ausmaß Zusatznutzen: gering

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt (Endpunktkategorie)	STATLAND 2012	MYOMEX	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
	Mexiletin vs. Placebo Effektschätzer (95% KI) p-Wert		
<b>Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie</b>			
MYOMEX: N = 25	n/a	<u>Klinischer Schweregrad:</u> Hedges' g -1,32 (-1,94; -0,7) p < 0,001  <u>Patientenberichteter Invaliditätsgrad:</u> Hedges' g -1,30 (-1,92;-0,68) p < 0,001	Ausmaß Zusatznutzen: erheblich
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
STATLAND 2012: SF-36, N = 57; INQoL: N = 51; MYOMEX: N = 25	<u>SF-36:</u> Hedges' g 0,51 (0,14; 0,89) p = 0,008  <u>INQoL:</u> Hedges' g -0,29 (-0,68; 0,10) p = 0,142	<u>SF-36:</u> n/a  <u>InQoL:</u> Hedges' g -1,13 (-1,73; -0,52) p < 0,001	Ausmaß Zusatznutzen: gering
<p><sup>a</sup> Dieser Endpunkt wird in STATLAND 2012 mithilfe des IVR-Systems gemessen, in MYOMEX mithilfe der VAS (mm). STATLAND 2012 berichteten diesen Endpunkt separat für Mexiletin und Placebo je Behandlungsperiode. MYOMEX berichtet diesen Endpunkt als Entwicklung der Muskelsteifheit (gemessen mithilfe der VAS) bei Behandlungsbeginn bzw. -ende.</p> <p>* Bei Vorliegen keines Ereignisses (sogenanntes „Null-Ereignis“) wurde das RR mit der Adjustierung der Nullwerte auf 0,5 berechnet; gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017), Methodenpapier 5.0, S. 190.</p> <p>Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges' g) durch. (Lupin Europe GmbH, 2018)</p>			

Der Gesamtüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte ist in Tabelle 1-10 dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Gesamtergebnisüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für STATLAND 2012 und MYOMEX (Sicherheits-Population, n Patienten mit mindestens 1 UE)

	STATLAND 2012				MYOMEX			
	Mexiletin (N = 57)	Placebo (N = 57)	RR (95 % KI)	p-Wert	Mexiletin (N = 25)	Placebo (N = 25)	RR (95 % KI)*	p-Wert
<b>Sicherheit – n Patienten mit mindestens 1 UE (%)</b>								
<b>UE jeglicher Art</b>	24	11	RR 2,18 (1,18;4,02)	0,012	15 (60,0)	9 (36,0)	RR 1,67 (0,90;3,08)	0,102
<b>Medikationsbezogenes UE<sup>a</sup></b>	n/a	n/a	n/a	n/a	11 (44,0)	3 (12,0)	RR 3,67 (1,16;11,58)	0,027
<b>Schweres UE</b>	n/a	n/a	n/a	n/a	1 (4,0)	0 (0)	RR 3,00 (0,13;70,30)	0,495
<b>SUE</b>	n/a	n/a	n/a	n/a	0 (0)	0 (0)	RR 1,00 (0,02;48,52)	1,000
<b>UE, welches Begleitmedikation erforderte</b>	n/a	n/a	n/a	n/a	6 (24,0)	4 (16,0)	RR 1,50 (0,48;4,68)	0,485

<sup>a</sup> 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.

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges' g) durch. (Lupin Europe GmbH, 2018)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch für die Sicherheitsendpunkte wurde die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Studienergebnisse durchgeführt. Diese Ableitung des Zusatznutzens ist für die Sicherheitsendpunkte in Tabelle 1-11 dargestellt.

Tabelle 1-11: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Endpunkt (Endpunktkategorie)	STATLAND 2012	MYOMEX	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
	Mexiletin vs. Placebo Effektschätzer (95% KI) p-Wert		
<b>UEs jeglicher Ursache</b>			
STATLAND 2012: N = 57; MYOMEX: N = 25	RR 2,18 (1,18;4,02) p = 0,012	RR 1,67 (0,90;3,08) p = 0,102	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>Medikationsbezogene UEs<sup>a</sup></b>			
STATLAND 2012: N = 57; MYOMEX: N = 25	n/a	RR 3,67 (1,16;11,58) p = 0,027	Ausmaß Zusatznutzen: geringerer Nutzen
<b>Schwere UEs</b>			
STATLAND 2012: N = 57; MYOMEX: N = 25	n/a	RR 3,00 (0,13;70,30)* p = 0,495	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>SUEs</b>			
STATLAND 2012: N = 57; MYOMEX: N = 25	n/a	RR 1,00 (0,02;48,52)* p = 1,000	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>UEs, die eine Begleitmedikation erforderten</b>			
STATLAND 2012: N = 57; MYOMEX: N = 25	n/a	RR 1,50 (0,48;4,68) p = 0,485	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<sup>a</sup> 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. Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges' g) durch. (Lupin Europe GmbH, 2018)			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	Ja, geringer Zusatznutzen
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Für Namuscla<sup>®</sup>, 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.

Darüber hinaus ist Namuscla<sup>®</sup> aber auch eines der wenigen Orphan Drugs, für welches in Deutschland bei der Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit in zwei randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien belegt wird.

### Morbidität – Patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit

STATLAND 2012 zeigte, dass Mexiletin mit einer signifikanten Verbesserung der Muskelsteifheit assoziiert war. Das Behandlungsergebnis bei Patienten mit einer Muskelsteifigkeit (gemessen mithilfe des telefonischen Datenerfassungssystems „interactive voice response“ (IVR); Skala von 1 bis 9) von Mexiletin betrug 2,53 gegenüber 4,21 für Placebo (Differenz: -1,68; 95 % KI: - 2,80; -0,56) in Behandlungsperiode 1, sowie 1,60 gegenüber 5,27 von Mexiletin gegenüber Placebo (Differenz: -3,68; 95 %, KI: -4,74; -2,60) in Behandlungsperiode 2. Das Hedges' g beträgt für Behandlungsperiode 1 -0,55 (95 % KI: -0,93; -0,18; p = 0,004), für Behandlungsperiode 2 -1,26 (95 % KI: -1,67; -0,86; p < 0,001).

In der MYOMEX-Studie verbesserte sich die Muskelsteifheit nach der Behandlung mit Mexiletin im Vergleich zu Placebo signifikant: Die mediane absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn für Patienten, die Mexiletin und Placebo erhielten, betrug absolut -42 mm

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

bzw. 2 mm (- 78 % vs. +2 %; Differenz  $p < 0,001$ ). Das Hedges'  $g$  beträgt -1,11 (95 % KI: -1,72; -0,51;  $p = 0,001$ ).

Das Ausmaß dieses Effekts entspricht für den Morbiditätsendpunkt patientenberichteter Schweregrad der Muskelsteifheit einem geringen Zusatznutzen.

**Morbidität – Patientenberichteter Schweregrad - Schmerzen, Schwäche, Müdigkeit**

In STATLAND 2012 wurde belegt, dass Mexiletin die Symptomatik von Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit verbessert. Der Behandlungseffekt (patientenberichtet auf einer Skala von 1 bis 9) von Mexiletin betrug für den Endpunkt Schmerzen 1,54 gegenüber 3,17 für Placebo (Unterschied: -1,63; 95 % KI: -2,58; -0,68), für den Endpunkt Schwäche 1,96 gegenüber 3,22 für Placebo (Differenz: 1,26; 95 % KI: -2,20; -0,32) und für den Endpunkt Müdigkeit 2,9 gegenüber 3,82 für Placebo (Differenz: 0,92; 95 % KI: -1,99; 0,15). Das Hedges'  $g$  beträgt für Schmerzen -0,69 (95 % KI: -1,10; -0,28;  $p = 0,001$ ), für Schwäche -0,57 (95 % KI: -1,00; -0,14;  $p = 0,010$ ) und für Müdigkeit -0,34 (95 % KI: -0,74; 0,06;  $p = 0,093$ ).

Das Ausmaß dieses Effekts entspricht für den Morbiditätsendpunkt patientenberichtete Schmerzen, Schwäche, Müdigkeit einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

**Morbidität – Körperliche Funktionalität: Myotonie von Handgriff- und Augenschließen**

In STATLAND 2012 konnte auch eine statistisch signifikante Verbesserung der Handgriff- und Augenschließ-Myotonie unter der Mexiletinbehandlung nachgewiesen werden. Die Zeit zum Öffnen der Faust nach einem erzwungenen Handgriff, verkürzte sich dabei signifikant (Mexiletin, 0,164 Sekunden gegenüber Placebo, 0,494 Sekunden; Unterschied -0,33; 95 % KI: -0,64; -0,02); Werte vor Mexiletinbehandlung waren 1,11 (95 % KI 0,898;3,48) und 0,605 (95 % KI 0,510; 1,84), nach Mexiletinbehandlung 0,164 (95 % KI 0,0858; 0,294) und nach Placebobehandlung 0,494 (95 % KI 0,281; 0,872). Auch die Zeit zum Öffnen des Auges nach einem erzwungenen Augenschluß verbesserte sich (Mexiletin, 0,161 Sekunden gegenüber Placebo, 0,474 Sekunden; Unterschied -0,313; 95 % KI: -0,60; -0,15); Werte vor Mexiletinbehandlung waren 0,507 (95 % KI 0,486;2,42) und 0,466 (0,455;2,31), nach Mexiletinbehandlung 0,161 (95 % KI 0,0704; 0,314) und nach Placebobehandlung 0,474 (95 % KI 0,261; 0,871). Das Hedges'  $g$  beträgt für die Myotonie des Handgriffs -0,39 (95 % KI: -0,76; -0,02;  $p = 0,039$ ) und für die Myotonie des Augenschließens -0,36 (95 % KI: -0,73; 0,02;  $p = 0,061$ ).

Das Ausmaß dieses Effekts entspricht für den Morbiditätsendpunkt körperliche Funktionalität durch Myotonie von Handgriff- und Augenschließen einem geringen Zusatznutzen.

**Morbidität – Körperliche Funktionalität: Mobilität**

Die mediane Zeit, aufzustehen, um den Stuhl herumzugehen und sich wieder hinzusetzen („chair test“), betrug 6,0 Sekunden nach Placebo-Gabe und 5,0 Sekunden nach Mexiletin-Gabe. Die absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn in Sekunden war in der Mexiletin-

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Studiengruppe größer als in der Placebo-Gruppe (-2,1 Sekunden gegenüber 0,2 Sekunden). Das Hedges' g beträgt für die Mobilität -0,97 (95 % KI: -1,56; -0,37, p = 0,002).

Das Ausmaß dieses Effekts entspricht für den Morbiditätsendpunkt körperliche Funktionalität durch Mobilität einem geringen Zusatznutzen.

**Morbidität – Klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie**

In der MYOMEX-Studie wiesen alle Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, eine Verbesserung ihres klinischen Schweregrads der Myotonie mit einer medianen absoluten Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn von -27,00 auf (Hedges' g: -1,32, 95 % KI: -1,94; -0,70, p < 0,001). Für den patientenberichteten Invaliditätswert konnte Ähnliches beobachtet werden: Für Patienten mit einer Placebo-Behandlung gab es keine Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, eine mediane absolute Verbesserung von -5,00 (Hedges' g: -1,30, 95 % KI: -1,92; -0,68, p < 0,001).

Das Ausmaß dieses Effekts entspricht für den Morbiditätsendpunkt klinischer Schwere- und patientenberichteter Invaliditätsgrad der Myotonie einem erheblichen Zusatznutzen.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In STATLAND 2012 verbesserte Mexiletin die Werte der körperlichen Summenskala des SF-36 (Mexiletin, 44,8 gegenüber Placebo, 39,2; Unterschied -5,60; 95 % KI: 1,57; 9,63). Des Weiteren verbesserte Mexiletin den Gesamt-QoL-Score des INQoL (Mexiletin, 14,0 gegenüber Placebo, 16,7; Unterschied, -2,70; 95% KI: -6,30; 0,90). Das Hedges' g beträgt für die körperliche Summenskala des SF-36 0,51 (95 % KI: 0,14; 0,89; p = 0,008) und für den Gesamt-QoL-Score des INQoL -0,29 (95 % KI: -0,68; 0,10; p = 0,142).

In der MYOMEX-Studie führte eine Behandlung mit Mexiletin zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität am Ende der Studienbehandlung, gemessen anhand der INQoL Domänen für Aktivität, Soziale Beziehungen, Emotionen, Unabhängigkeit und Körpererscheinung. Die mediane absolute Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn für die allgemeine Lebensqualität war nach der Behandlung mit Mexiletin im Vergleich zu Placebo niedriger (-25,0 vs. 1,0). Das Hedges' g betrug -1,13 (95 % KI: -1,73; -0,52, p < 0,001).

Das Ausmaß dieses Effekts entspricht für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität einem geringen Zusatznutzen.

**Sicherheit**

Auf Basis der UE im Behandlungszeitraum wurden für den Endpunkt Sicherheit der Zusatznutzen und der geringere Nutzen der Mexiletin-Behandlung untersucht. Daraus ergibt sich für die Sicherheitsendpunkte „UE jeglicher Art“, der „medikationsbezogenen UE“, der

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

„schweren UE“ und der „UE, die eine Begleitmedikation erforderten“, kein Zusatznutzen, aber auch kein geringerer Nutzen.

**Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens**

Insgesamt wurde für Mexiletin mit einer Reduktion der Muskelsteifheit und der Verbesserung aller Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (INQoL) sowie des klinischen Schwere- und patientenberichteten Invaliditätsgrads der Myotonie ein klinisch bedeutsamer Behandlungsvorteil gezeigt.

Mexiletin weist insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf und war über die gesamte Behandlungsdauer gut verträglich. Dies spiegelt sich weitgehend in der selbstberichteten Wirksamkeit und Sicherheit der Patienten wider.

Die oben erwähnten positiven Effekte des Orphan Drugs Mexiletin können bei den meisten patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten mit einem geringen Ausmaß nachgewiesen werden. Lediglich bei einem der verschiedenen Sicherheitsendpunkte wird ein geringerer Nutzen festgestellt, welcher allerdings durch die positiven Effekte in der Gesamtbetrachtung vernachlässigt werden kann. Dementsprechend leitet der pharmazeutische Unternehmer einen geringen Zusatznutzen für Mexiletin ab.

Aus den oben zusammengefassten Ergebnissen ergibt sich für Mexiletin ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der definierten Zielpopulation.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Namuscla® ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen.

Nicht-dystrophe Myotonien im Speziellen sind Erkrankungen des Skelettmuskel-Ionenkanals, die keine fortschreitende dystrophe Veränderung der Muskulatur und keine systemischen Komplikationen aufweisen. Es werden zwei Formen der nicht-dystrophen Myotonien unterschieden: die Chloridkanal-Myotonien zu denen die dominant vererbte Thomsen Myotonie und die rezessiv vererbte Becker Myotonie zählen, und die dominant vererbten Natriumionenkanal-Myotonien mit den drei Formen, der Paramyotonia congenita, den Kalium aggravierten Myotonien, zu denen die Myotonia fluctuans (mit der Unterform Acetazolamid-responsive Myotonie) und die Myotonia permanens zählen, und die hyperkalämische periodische Paralyse. Das Leitsymptom, die Steifheit der Muskulatur, wird entweder durch Mutationen des CLCN1-Gens, welches für den Skelettmuskel-Chloridionen-Kanal kodiert, oder das SCN4A-Gens, welches für den Natriumionenkanal Nav1.4 des Skelettmuskels kodiert, verursacht.

Die Diagnose von myotonen Störungen basiert in erster Linie auf klinischen Symptomen, der Familienanamnese und elektromyographischen Untersuchungen. Die definitive Zuordnung der Erkrankung wird durch eine molekulargenetische Untersuchung erbracht. Kliniker suchen nach Myotonien in der Handmuskulatur, indem Patienten ihre Hände nach einem starken Faustschluss schnell öffnen sollen. Bei einer Myotonie dauert es mehrere Sekunden, bis ein Patient die Hand öffnen kann. Oft muss ein Patient die andere Hand verwenden, um die gebeugten Finger „aufzubrechen“. Myotonie kann ebenfalls festgestellt werden, wenn es nach einem erzwungenen Augenlidchluss zu einer nicht sofortigen, sondern um einige Sekunden verzögerten, Augenlidöffnung kommt.

Die beobachtete Muskelsteifigkeit ist das Kernsymptom der nicht-dystrophen Myotonie. Weitere Symptome der Muskulatur sind Krämpfe, Schmerzen sowie eine vorübergehend auftretende Muskelschwäche (v.a. bei Becker Myotonie und Paramyotonia Congenita). Die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dadurch verursachte eingeschränkte Beweglichkeit der Extremitäten und Kopfmuskulatur beeinträchtigt mitunter die Geschicklichkeit und Feinmotorik der Hände, kann zu stolpern und bis hin zu ungewollten Stürzen führen, und beeinträchtigt das Sprechen und Schlucken sowie Öffnen der Augen. In seltenen Fällen kommt es bei einer Myotonie permanens zu Verkrampfung der Atemmuskulatur; Fatigue ist ein typisches, systemisches Symptom.

Häufig sind dadurch Bereiche des täglichen Lebens eingeschränkt: z. B. wenn eine Mutter ihr Kind nicht festhalten oder auf den Arm nehmen kann, eine selbstständige Versorgung von sich selbst und Angehörigen oder Autofahren nicht möglich ist. Die axiale Myotonie kann die Beweglichkeit des Nackens beeinträchtigen. Eine typische Erscheinungsform der kranialen Myotonie (Myotonie der Gesichtsmuskeln) ist das sogenannte Lid-Lag-Phänomen (bei dem sich die Augen nach Zusammenkneifen erst nach bis zu 30 Sekunden wieder öffnen).

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die wichtigsten klinischen Manifestationen im Zusammenhang mit NDM sind Steifheit infolge Myotonie sowie Schmerzen, Schwäche und Müdigkeit. Muskelschmerzen / Myalgien sind therapeutisch schwierig zu behandeln und stellen eine große Belastung für Patienten dar. Patienten berichten von einer Verbesserung der Lebensqualität durch eine Steigerung des allgemeinen Wohlbefindens und einer Reduktion der Steifheit nach der Einnahme von Mexiletin. Dies äußert sich in einer reduzierten Anzahl von Stürzen, der Verbesserung von sozialen und kommunikativen Fähigkeiten, sowie erhöhter persönlicher Mobilität und Versorgung. Die Einnahme des Medikaments kann den Patienten helfen selbständig am Alltag teilzunehmen und sich weitestgehend selbst zu versorgen (Haare waschen, Zähne putzen, Körperpflege, Schuhe binden, Essen kochen, Ausbildung absolvieren, Beruf ausüben). Manche erfahren eine deutliche Schmerzlinderung, leiden weniger an Tagesmüdigkeit und sind in der Lage sich zu bewegen, Treppen zu laufen und evtl. ein wenig Sport zu treiben.

In Deutschland gibt es derzeit keine zugelassene pharmakologische Behandlungsoption für erwachsene Patienten mit myotonen Störungen. Die Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke bezeichnet Mexiletin als den effektivsten Wirkstoff zur Behandlung der Myotonie. Mexiletin stellt eine wirksame und sichere anti-myotone Behandlung bei NDM-Erkrankungen dar.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	586
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Symptomatische Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	Symptomatische Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	Geringer Zusatznutzen	586
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Symptomatische Behandlung der Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	1 Kapsel/Tag 365 Kapseln/Jahr 13659,14 €	1 Kapsel/Tag 365 Kapseln/Jahr 8.004.256,04 €
		3 Kapseln/Tag, Jahr 1 1074 Kapseln/Jahr 40191,55 €	3 Kapseln/Tag, Jahr 1 1074 Kapseln/Jahr 23.552.248,30€
		3 Kapseln/Tag, Folgejahr 1095 Kapseln/Jahr 40977,42 €	3 Kapseln/Tag, Folgejahr 1095 Kapseln/Jahr 24.012.768,12€
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
1 Kapsel/Tag 365 Kapseln/Jahr 8.004.256,04 €
3 Kapseln/Tag, Jahr 1 1074 Kapseln/Jahr 23.552.248,30 €
3 Kapseln/Tag, Folgejahr 1095 Kapseln/Jahr 24.012.768,12 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Symptomatische Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	Symptomatische Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	1 Kapsel/Tag 365 Kapseln/Jahr 13659,14 €	1 Kapsel/Tag 365 Kapseln/Jahr 8.004.256,04 €
			3 Kapseln/Tag, Jahr 1 1074 Kapseln/Jahr 40191,55 €	3 Kapseln/Tag, Jahr 1 1074 Kapseln/Jahr 23.552.248,30 €
			3 Kapseln/Tag, Folgejahr 1095 Kapseln/Jahr 40977,42 €	3 Kapseln/Tag, Folgejahr 1095 Kapseln/Jahr 24.012.768,12 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
1 Kapsel/Tag 365 Kapseln/Jahr 8.004.256,04 €
3 Kapseln/Tag, Jahr 1 1074 Kapseln/Jahr 23.552.248,30 €
3 Kapseln/Tag, Folgejahr 1095 Kapseln/Jahr 24.012.768,12 €

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Symptomatische Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	Best Supportive Care	Symptomatische Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	patientenindividuell – nicht bestimmbar	patientenindividuell – nicht bestimmbar
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung entsprechen der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittel Mexiletin (Namuscla<sup>®</sup>) und dem „EU Risk Management Plan“.

Die Dosis sollte 500 mg/Tag nicht überschreiten. Regelmäßige Beurteilungen sollten erfolgen, um eine Fortsetzung der Langzeitbehandlung bei einem Patienten zu vermeiden, der nicht auf die Behandlung anspricht oder keinen Nutzen von ihr hat. Vor Behandlungsbeginn mit Mexiletin sollte eine detaillierte und sorgfältige kardiale Beurteilung durchgeführt werden. Während der Behandlung mit Mexiletin muss das Monitoring der kardialen Funktionen fortgesetzt und entsprechend dem Herzstatus des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4 des EPAR Anhang I).

Namuscla<sup>®</sup> unterliegt der Verschreibungspflicht. In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Bevor es in den einzelnen Mitgliedstaaten zur Markteinführung von Namuscla kommt, muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der nationalen zuständigen Behörde über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms abstimmen; dazu gehören unter anderem Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten sowie jegliche sonstigen Aspekte des Programms.

Zur Vermeidung und/oder Minimierung der wichtigen identifizierten Risiken von kardialer Arrhythmie bei Patienten mit dystropher Myotonie (off-label use) und verringerter Namuscla-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Clearance (dadurch das Risiko von Nebenwirkungen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen) muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass in allen Mitgliedstaaten, in denen Namuscla auf den Markt gebracht wird, sämtliches medizinisches Fachpersonal und alle Patienten jeweils Folgendes erhalten:

- Schulungsleitfaden für Ärzte
- Patientenpass

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen; d.h. die oben beschriebenen Anforderungen treffen auch auf diese Patientenpopulation zu.

Eine Übersicht der wichtigen Risiken von Mexiletin (Namuscla®) sowie fehlender Informationen ist in Tabelle 1-20 dargestellt.

Die Häufigkeitskategorien werden nach der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen sind Daten der MYOMEX-Studie entnommen. Weniger häufige Nebenwirkungen stammen von Daten nach der Markteinführung.

Tabelle 1-20: Auflistung der wichtigen Risiken von Mexiletin (Namuscla®) sowie fehlender Informationen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt: Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten: Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen Nicht bekannt: Lupus-ähnliches Syndrom, Dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnson-Syndrom
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig: Schlaflosigkeit Häufig: Somnolenz Nicht bekannt: Halluzinationen, Verwirrheitszustand
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Kopfschmerz, Parästhesie, verschwommenes Sehen Gelegentlich: Krampfanfall, Sprachstörungen Nicht bekannt: Doppeltsehen, Dysgeusie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig: Schwindel
Herzerkrankungen	Häufig: Tachykardie Gelegentlich: Bradykardie

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Nicht bekannt: atrioventrikulärer Block
Gefäßerkrankungen	Häufig: Hautrötung, Hypotonie Nicht bekannt: Kreislaufkollaps, Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt: Lungenfibrose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Bauchschmerzen Häufig: Übelkeit Nicht bekannt: Diarrhoe, Erbrechen, Ösophagusulzera und -perforation
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten: anormale Leberfunktion Sehr selten: durch Arzneimittel induzierte Leberschädigung, Lebererkrankung, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig: Gliederschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig: Müdigkeit, Asthenie, Beschwerden im Brustbereich, Unwohlsein