

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mexiletin (Namuscla[®])

Lupin Europe GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.02.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel (Informationsstelle für Arzneispezialitäten – IFA GmbH, 2018)	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Chemische Formel von Mexiletin (ChemSpider, 2018)	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht (European Public Assessment Report)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
mg	Milligramm
PZN	Pharmazentralnummer
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (summary of product characteristics)
S1	Entwicklungsstufe der klinischen Leitlinie nach dem System der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); S1 = eine auf informellem Konsens-basierte Empfehlung
z. B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Mexiletin
Handelsname:	Namuscla®
ATC-Code:	C01BB02

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel (Informationsstelle für Arzneispezialitäten – IFA GmbH, 2018)

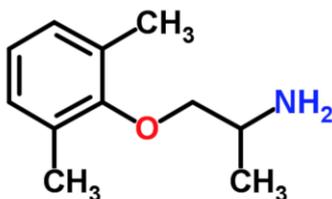
Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15294088	EU/1/18/1325/001	Jede Kapsel enthält Mexiletinhydrochlorid, entsprechend 166,62 mg Mexiletin	30 Kapseln
15294094	EU/1/18/1325/003	Jede Kapsel enthält Mexiletinhydrochlorid, entsprechend 166,62 mg Mexiletin	100 Kapseln

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Mexiletin ist ein Klasse-1b-Antiarrhythmikum, das auf der Vaughan-Williams-Klassifikation basiert, lokalanästhetische Eigenschaften aufweist und in Struktur und Aktivität Lidocain (Lignocain) und Flecainid ähnelt. Mexiletin ist ein weißes oder fast weißes, kristallines Pulver. Es zeigt Polymorphismus, ist in Wasser und Methylalkohol frei löslich sowie in Dichlormethan schwer löslich. Eine 10 %-ige Lösung in Wasser hat einen pH-Wert von 4,0 bis 5,5.

Abbildung 1: Chemische Formel von Mexiletin (ChemSpider, 2018)



Bei nicht dystrophen myotonen Erkrankungen liegt eine Störung der muskulären Ionenkanäle vor, was zu einer Übererregbarkeit der Muskelfaser führt. Nach einer voluntären Muskelkontraktion kommt es dabei zu unkontrollierten Nachpotentialen, welche die Entspannung der Muskelfaser verhindern. Solche Nachpotentialen können elektromyographisch aufgezeichnet werden und sind charakteristisch für Chlorid- und Natriumkanalstörungen (Fournier et al., 2004, Heatwole et al., 2013):

- Der Chloridkanal nimmt eine wichtige Funktion in der Regulierung des Ruhepotentials und der Erregbarkeit der Muskelfaser ein. Eine hohe Chloridleitfähigkeit des Sarkolemms wirkt dabei einem überhöhten Kaliumausstrom bei mehrfach gefeuerten Aktionspotentialen entgegen. Bei Chloridkanal-Myotonien ist die Chloridleitfähigkeit reduziert und der intrazelluläre Chlorid-Einstrom verringert. Es kommt zu einem

erhöhten Kalium-Ausstrom, welches das Ruhepotential erniedrigt. Dadurch wird das Sarkolemm leicht erregbar, d.h. die Natriumkanäle öffnen sich bereits bei einer leichten Depolarisation, welche zur Auslösung des Aktionspotentials führt und in Folge die Muskelkontraktion injiziert (Platt und Griggs, 2009).

- Ein funktionaler, spannungsgesteuerter Natriumionenkanal, Nav1.4 (SCN4A) ist für die Entstehung und Weiterleitung der Aktionspotentiale entlang der Muskelfaser, welches letztlich eine kontrollierte Kontraktion des Muskels auslöst, essentiell. Nach Öffnung kommt es zu einem kurzen und schnellen Einstrom von Natriumionen. Dieser Zustand dauert nur Milli Sekunden, dann wird der Kanal rasch inaktiviert und für weitere Aktionspotentiale refraktär. Das ist wichtig, um eine übermäßige Depolarisation zu verhindern. Bei einer Natriumkanal-Myotonie ist die Kanaltaktung verändert. Es kommt zu einer erhöhten und verlängerten Depolarisation. Mutationen bei einer Natriumkanal-Myotonie werden deshalb auch als sogenannte gain-of-function beschrieben. (Platt und Griggs, 2009).

Der Wirkungsmechanismus von Mexiletin ist bei beiden Formen der nicht-dystrophen Myotonen Erkrankungen gleich. Es wirkt durch eine schnelle Inaktivierung der muskulären spannungsabhängigen Natriumkanäle und verhindert dadurch die Ausbreitung eines Aktionspotentials entlang der Muskelfaser. Dabei blockiert Mexiletin die Natriumkanäle mit einer stärkeren Potenz bei übermäßigem Anstieg von Aktionspotenzialen (frequenzabhängiger Block) und/oder bei längerer Depolarisation (spannungsabhängiger Block), wie es in erkrankten Geweben auftritt, als bei physiologischer Erregbarkeit (ruhender oder tonischer Block). Mexiletin wirkt daher vor allem auf Muskelfasern, die wiederholten Entladungen ausgesetzt sind welche bei einer Natrium- oder einer Chloridkanal Dysfunktion auftreten (Wang et al., 2004). Mexiletin verbessert dabei die Myotonie-Symptome durch Verringerung der Muskelsteifheit.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die deutsche S1-Leitlinie führt Substanzen wie Propafenon, Flecainid, Acetazolamid, Dichlorphenamid, Lamotrigin, Carbamazepin und Phenytoin als Antimyotonika auf, jedoch sind diese Substanzen alle nicht für die Behandlung von myotonen Störungen zugelassen (Schneider-Gold et al., 2018). Namuscla® ist das erste in Deutschland zugelassene Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen. Ein Vergleich bzgl. des Wirkmechanismus kann folglich nicht angestellt werden, da ein nicht-zugelassenes Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Verfahrensordnung 5. Kapitel § 6 Abs. 3 nicht herangezogen werden kann (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018b).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Symptomatische Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	Ja	18.12.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 wurde der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) aus dem EPAR Anhang I entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2018a).

2013 wurde Mexiletin der Status eines Medikaments für seltene Leiden für die Behandlung von nicht-dystrophen Myotonien von der Europäischen Kommission zugesprochen (European Medicine Agency (EMA), 2013).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zu Abschnitt 2.1

Allgemeinen und regulatorischen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung der Anwendungsgebiete wurden der EPAR-Produkt Information (DE) Anhang I-III zu Namuscla[®] entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2018a)

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Mexiletin wurde auf die EPAR-Produkt Information (DE) Anhang I-III zu Namuscla[®] (European Medicine Agency (EMA), 2018a), auf den Assessment Report des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (European Medicine Agency (EMA), 2018b) sowie auf Sekundärliteratur (siehe 2.4) zurückgegriffen.

Zu Abschnitt 2.2

Das zugelassene Anwendungsgebiet für Mexiletin wurde dem EPAR zu Namuscla[®] entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2018a).

Die Informationen über den Status als ein Medikaments für seltene Leiden von der Europäischen Kommission wurde aus der Veröffentlichung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (European Medicine Agency (EMA), 2013) entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. CHEMSPIDER 2018. Mexiletine. In: CHEMISTRY, R. S. O. (ed.) *ChemSpider - Search and share chemistry*.
2. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2013. *Public summary of opinion on orphan designation. Mexiletine hydrochloride for the treatment of non-dystrophic myotonia* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/13/1126-public-summary-opinion-orphan-designation-mexiletine-hydrochloride-treatment-non-dystrophic_en.pdf [Accessed 04.12.2018].
3. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2018a. *Namuscla (Mexiletin): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2018)* [Online]. [Accessed NOCH NICHT VERÖFFENTLICHT - VORABVERSION].
4. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2018b. *Namuscla (Mexiletin): Summary of opinion (initial authorisation) of the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (EMA/CHMP/650838/2018)* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-namuscla_en.pdf [Accessed 10.12.2018].
5. FOURNIER, E., ARZEL, M., STERNBERG, D., VICART, S., LAFORET, P., EYMARD, B., WILLER, J. C., TABTI, N. & FONTAINE, B. 2004. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 56, 650-661.
6. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2018b. *Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 16. März 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.07.2018 B1 in Kraft getreten am 5. Juli 2018* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf [Accessed 27.08.2018].
7. HEATWOLE, C. R., STATLAND, J. M. & LOGIGIAN, E. L. 2013. The diagnosis and treatment of myotonic disorders. *Muscle & nerve*, 47, 632-648.
8. INFORMATIONENSTELLE FÜR ARZNEISPEZIALITÄTEN – IFA GMBH 2018. *Meldung Apothekenabgabepreis gemäß Lauertaxe - ab dem 15.01.2018 in Lauertaxe verfügbar*
9. PLATT, D. & GRIGGS, R. 2009. Skeletal muscle channelopathies: new insights into the periodic paralyses and nondystrophic myotonias. *Curr Opin Neurol*, 22, 524-31.
10. SCHNEIDER-GOLD, C., SCHOSER, B., ELLRICHMANN, G., QUASTHOFF, S., LEHMANN-HORN, F. & SINNREICH, M. 2018. Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien und periodische Paralysen - S1-Leitlinie (Stand: 09/2017) (AWMF-Registernummer: 030/055) (Version: 30.5.2018) (=Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie). *Aktuelle Neurologie*, 45, 167-177.
11. WANG, G. K., RUSSELL, C. & WANG, S. Y. 2004. Mexiletine block of wild-type and inactivation-deficient human skeletal muscle hNav1.4 Na⁺ channels. *The Journal of physiology*, 554, 621-633.