

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Mexiletin (Namuscla<sup>®</sup>)*

Lupin Europe GmbH

## **Modul 3 A**

*Symptomatische Behandlung der Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen myotonen Störungen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	14
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	17
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	19
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	22
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	23
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	27
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	27
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	30
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	32
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	34
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	35
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	38
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	40
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	41
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	41
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	49
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	51
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	51
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	60
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	61
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	61

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Gesamtprävalenz der nicht-dystrophen Myotonien .....	18
Tabelle 3-2: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2019 - 2024 .....	19
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	20
Tabelle 3-4: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, ohne Angabe der Unsicherheit. ....	20
Tabelle 3-5: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation, 2019 – 2024.....	21
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	22
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	28
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patienten pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	29
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	30
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	33
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	33
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	34
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	35
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation unter Therapie mit Namuscla <sup>®</sup> , Prognose für die ersten 12 Monate nach Markteinführung.....	38
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Nebenwirkungen. Quelle: EPAR - Anhang I. (European Medicine Agency (EMA), 2018).....	48
Tabelle 3-17: Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen und Zusammenfassung wichtiger Risiken. Quelle: RMP Namuscla <sup>®</sup> (Lupin Europe GmbH, 2018).....	54

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1:“Perkussionsmyotonie“ bei einem Patienten mit dominant vererbter Myotonia congenita (Heatwole et al., 2013) .....	13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPPreisV	Arzneimittelpreisordnung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	Bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen (best supportive care)
DDD	Defined Daily Dose
DGM	Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.
d.h.	das heißt
DM	Dystrophe Myotonie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Zulassungsbehörde
EMG	Elektromyografie
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
evtl.	Eventuell
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
mg	Milligramm
Ms	Millisekunden
min	Mindestens
NDM	Nicht-dystrophe Myotonie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
RMP	Risiko-Management-Plan

SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

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.

2013 wurde Mexiletin der Status eines Medikaments für seltene Leiden von der Europäischen Kommission zugesprochen (European Medicine Agency (EMA), 2013).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Es fand eine Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 8 AM-NutzenV statt. Das Beratungsgespräch erfolgte am 28.11.2018 (Vorgangsnummer 2018-B-205). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat dabei die zweckmäßige Vergleichstherapie für Namuscla® zur symptomatischen Behandlung der Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen als BSC festgelegt: „Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dies sollte auch Maßnahmen wie Physiotherapie und Ergotherapie umfassen. Es wird davon ausgegangen, dass Physiotherapie und Ergotherapie in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018a)

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der*

*zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in Abschnitt 3.1.2 wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA (Vorgangsnummer 2018-B-205) entnommen, welche die Herleitung und Festlegung der ZVT durch den G-BA beinhaltet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018a).

Das Anwendungsgebiet wurde der EPAR Produkt Information zu Namuscla<sup>®</sup> entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2018).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. 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](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].
2. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2018. *Namuscla (Mexiletin): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2018)* [Online]. [Accessed NOCH NICHT VERÖFFENTLICHT - VORABVERSION].
3. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2018a. Niederschrift zum Beratungsgespräch (finale Fassung) gemäß §8 Abs. 1AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-205 Mexilitinhydrochlorid zur symptomatischen Behandlung der Myotonie.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### Überblick über Myotone Störungen

#### Allgemein

Myotone Störungen sind erbliche, seltene bis sehr seltene (ultra-rare) Krankheiten, die durch eine Fehlfunktion der Muskelionenkanäle (Kanalopathie, Muskelkanalerkrankung) verursacht werden. Gemeinsames Symptom der Myotonen Störungen ist die Myotonie, welche durch eine verlängerte Muskelkontraktion, respektive eine verzögerte Muskelentspannung verursacht und meist als Steifigkeit der Muskulatur beschrieben wird. (Heatwole et al., 2013)

Man unterscheidet zwischen dystrophen Myotonien [DM] (Typ1 und 2) und nicht-dystrophen Myotonien [NDM]. Es werden weiterhin 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, Paramyotonia congenita, den Kalium aggravierten Myotonie zu denen die Myotonia fluctuans (mit der Unterform der Acetazolamid-responsive Myotonie) und die Myotonia permanens zählen, und die hyperkalämische periodische Paralyse.

Die klinische Diagnose basiert in erster Linie auf den beobachteten Symptomen, der Familienanamnese und elektromyographischen Untersuchungen (EMG). Jede Ionenkanalstörung weist ein charakteristisches Muster im Elektromyogramm (EMG) auf, welches eine Vielzahl von Entladungen der Aktionspotentiale misst (Fournier et al., 2006). Eine periodisch abnehmende Amplitude ist beispielsweise typisch für eine Thomson Myotonie (Heatwole 2013) während die dystrophe Myotonie Typ 1 ein sogenanntes Waxing und Waning Muster aufzeichnet. Phonetisch kommt es zu typischen akustischen Phänomenen, welche als „Sturzkampfbombergeräusch“ beschrieben wird. Die definitive Zuordnung der Erkrankung wird durch eine molekulargenetische Untersuchung erbracht (Schoser, 2017a).

Klinisch ist die Myotonie ein Symptom, das auch als steife oder in der Bewegung blockierte Muskulatur beschrieben wird. Die Myotonie kann von Krämpfen und Schmerzen begleitet werden. Ferner berichten Patienten mit einer Myotonie über eine vorübergehend auftretende

Muskelschwäche (v.a. bei Becker Myotonie und Paramyotonia Congenita). Die 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 das Öffnen der Augen. In seltenen Fällen kommt es bei einer Myotonie permanens zu Verkrampfung der Atemmuskulatur (Heatwole et al., 2013, Hudson et al., 1995, Matthews et al., 2009, Lehmann-Horn et al., 2008)

### **Überblick über die nicht-dystrophe Myotonie (NDM) (Zielpopulation)**

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. (Jurkat-Rott und Lehmann-Horn, 2010)

Das Leitsymptom, die Steifheit der Muskulatur, wird entweder durch Mutationen oder Deletion (Fehlen von Basenpaaren) im des CLCN1-Gens, (chromosome 7q), welches für den Skelettmuskel-Chloridionen-Kanal kodiert, oder das durch Punktmutationen des SCN4A-Gens, (Chromosom 17q23), welches für den Natriumionenkanal  $Na_v1.4$  des Skelettmuskels kodiert, verursacht. (Jurkat-Rott und Lehmann-Horn, 2010).

### **Spezifische Eigenschaften; pathophysiologische, pathohistologische und klinische Merkmale**

Myotonie wird durch eine Hyperaktivität der Skelettmuskelfasern verursacht (Pusch, 2002). Die für die Skelettmuskelfunktion entscheidende Membranerregbarkeit wird durch Ionenkanäle reguliert. Mutationen im Gen des spannungsabhängigen Chloridkanals (CLCN1) und des spannungsgesteuerten Natriumionenkanals (SCN4A) des Skelettmuskels wurden als Ursache für eine nicht-dystrophe Myotone Störung identifiziert (Heatwole et al., 2013). Das elektrophysiologische Korrelat der Myotonie ist, unabhängig von der Art des betroffenen Kanals, ein unfreiwilliges, wiederholtes Abfeuern von Muskelaktionspotentialen. Die erhöhte elektrische Aktivität verlängert dabei die Muskelkontraktion und verlangsamt die Muskelentspannung (Lehmann-Horn et al., 2004).

Der Chloridkanal nimmt eine wichtige Funktion in der Regulierung des Ruhepotentials und der Erregbarkeit der Muskelfaser ein. Eine hohe Chloridleitfähigkeit des Sarkolemm wirkt dabei einem überhöhten Kaliumausstrom bei mehrfach gefeuerten Aktionspotentialen entgegen. Bei Chloridkanal-Myotonien ist die Chloridleitfähigkeit reduziert und der intrazelluläre Chlorideinstrom 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 Begriff Myotonie beschreibt klinisch eine verzögerte Muskelrelaxation nach einer gewollten oder provozierten Muskelkontraktion (Logigian et al., 2005, Heatwole et al., 2013). Während bei einer Chloridkanal-Myotonie das sogenannte Warm-up Phänomen auftritt, wobei bei anhaltender Bewegung die Muskelblockierung abnimmt, verstärkt sich bei gewissen Formen der Natriumkanal-Myotonie die Steifigkeit (paradoxes Phänomen). Auch Kälte, hohe Kaliumzufuhr, Stress und Schwangerschaften können die Myotonie verstärken.

Die beobachtete Muskelsteifigkeit ist das Kernsymptom der Myotonie. Weitere Symptome der Muskulatur sind Krämpfe, Schmerzen sowie eine vorübergehend auftretende Muskelschwäche (v.a. bei Becker Myotonie und Paramyotonia Congenita). Die 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 (Heatwole et al., 2013, Hudson et al., 1995, Matthews et al., 2009, Lehmann-Horn et al., 2008); Fatigue ist ein typisches systemisches Symptom (Trip et al., 2009). Histopathologische Befunde bei nicht-dystrophen Myotonien sind weniger ausgeprägt als bei dystrophen Myotonien (Crews et al., 1976).

### **Diagnose und Klassifikation**

Die Diagnose von myotonen Störungen basiert in erster Linie auf klinischen Symptomen, der Familienanamnese und elektromyographischen Untersuchungen. Jede Ionenkanalstörung weist ein charakteristisches Muster im Elektromyogramm (EMG) auf, welches eine Vielzahl von Entladungen der Aktionspotentiale misst (Fournier et al., 2006). Eine periodisch abnehmende Amplitude ist beispielsweise typisch für eine Thomson Myotonie (Heatwole et al., 2013), während die dystrophe Myotonie Typ 1 ein sogenanntes Waxing und Waning Muster aufzeichnet. Phonetisch kommt es zu typischen akustischen Phänomenen, welche als „Sturzkampfbombergeräusch“ beschrieben wurden (typisches Geräusch der im Sturzflug befindlichen einmotorigen Bomber im zweiten Weltkrieg). Die definitive Zuordnung der Erkrankung wird durch eine molekulargenetische Untersuchung erbracht. (Schoser, 2017a)

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 Augenlidschluss zu einer nicht sofortigen, sondern um einige Sekunden verzögerten, Augenlidöffnung kommt. Weiterhin kann Myotonie festgestellt werden, wenn man Muskeln mit einem Reflexhammer (Daumenballen-, Handgelenks- oder Fingerstreckmuskeln bei der oberen Extremität, Quadrizeps oder Gastrocnemius bei der unteren Extremität, oder sogar die Zunge) beklopft. Dies kann zu einer elektromyografische myotone Entladung nach einer provozierten Muskelkontraktion (Beklopfen des M. gastrocnemius bei einer Thomson Myotonie) ist in Abbildung 1 dargestellt. (Heatwole et al., 2013)

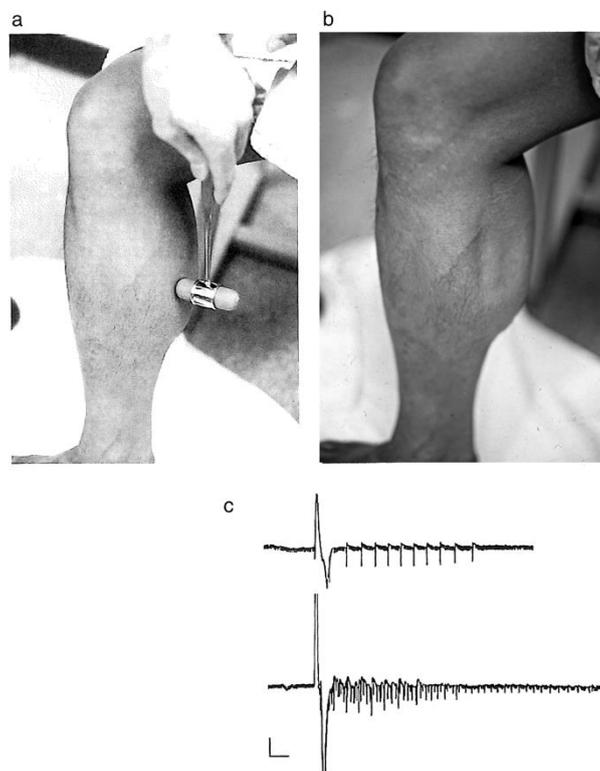


Abbildung 1: „Perkussionsmyotonie“ bei einem Patienten mit dominant vererbter Myotonia congenita (Heatwole et al., 2013)

Abbildung 1 zeigt das Beklopfen des hypertrophierten medialen M. gastrocnemius (a). Dies führt zu einer großen Vertiefung im Muskel (b). Die abnehmenden myotonische Entladungen (c) werden abgebildet, wie diese vom Muskel verzeichnet wurden (a) und (b). Leichtes Beklopfen erzeugt eine wiederholte Entladung einer einzelnen Muskelfaser (obere Spur), stärkeres Beklopfen führt zu einer längeren wiederholten Entladung von mehreren Muskelfasern (untere Spur).

Bei nicht dystrophen Chloridkanalkrankheiten sind die unteren Extremitäten häufig stärker betroffen (selten die Gesichtsmuskulatur) und die Symptome verbessern sich nach wiederholter Aktivität (Warm-up Phänomen). Dabei wird eine Muskelschwäche trotz einer Muskelhypertrophie bei Becker Myotonie beschrieben, jedoch nicht bei der Thomson Myotonie

(Lehmann-Horn et al., 2008, Matthews et al., 2009). Bei nicht dystrophen Natriumkanalstörungen sind die oberen Extremitäten sowie der Rumpf und der Kopf häufig stärker betroffen und die Myotonie verstärkt sich bei wiederholter, verstärkter Aktivität („paradoxe Myotonie“). Dabei ist der Kältereiz sowie episodische Muskelschwäche typisch für eine Paramyotonia congenita (Lehmann-Horn et al., 2008, Matthews et al., 2009).

### **Symptome der nicht-dystrophen Myotonie (NDM)**

Bei Abwesenheit von systemischen Komplikationen und einer progressiven, dystrophiebedingter Schwäche ist das Vorliegen einer nicht-dystrophen Myotonie wahrscheinlich. Ferner weist jede Ionenkanalstörung ein charakteristisches Muster im Elektromyogramm (EMG) auf, welches eine Vielzahl von Entladungen der Aktionspotentiale misst (Fournier et al., 2006). Eine periodisch abnehmende Amplitude ist beispielsweise typisch für eine Thomson Myotonie, während die dystrophe Myotonie Typ 1 ein sogenanntes Waxing und Waning Muster aufzeichnet. (Heatwole et al., 2013)

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 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 (Heatwole et al., 2013, Hudson et al., 1995, Matthews et al., 2009, Lehmann-Horn et al., 2008); Fatigue ist ein typisches, systemisches Symptom (Trip et al., 2009)

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)(Heatwole et al., 2013).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

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

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus*

*innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Myotone Störungen sind eine erbliche, seltene bis sehr seltene (ultra-rare), heterogene Gruppe von Erkrankungen, die wie bereits in Kapitel 3.2.1 beschrieben, durch das gemeinsame klinische Symptom Myotonie verbunden sind.

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, die Paramyotonia congenita, die Kalium aggravierte Myotonien, zu denen die Myotonia fluctuans (mit der Unterform Acetazolamid-responsive Myotonie) und die Myotonia permanens zählen, und die hyperkämische periodische Paralyse.

Patienten mit nicht-dystropher Myotonie berichten von der Unfähigkeit einen Muskel nach einer Kontraktion zu entspannen. Wenn diese im Skelettmuskel auftritt, haben die Patienten ihrer Beweglichkeit und Funktionalität eingeschränkt. Dies kann sowohl die Hand-, Finger-, Unterarm-, Fuß- und Unterschenkelmuskulatur als auch die Gesichts-, Zungen-, Atem-, Schluck-, Rumpf- und vordere Halsmuskulatur betreffen; im Verlauf der Erkrankung kann auch die Oberschenkel- und Oberarmmuskulatur betroffen sein (Schoser, 2017a). In den Beinmuskeln kann die Myotonie die Gehfähigkeit beeinträchtigen, da beispielsweise ein schwacher Fußheber die Gefahr des Hängenbleibens mit den Füßen erhöht. Betroffene gehen eventuell schleppend, stolpern oftmals bei geringen Bodenunebenheiten und es kommt zu regelmäßigen Stürzen. Myotonie im Bereich der Hände und Armmuskulatur verzögert das Greifen und Loslassen und führt zu einem Kraftverlust. Dies kann zu unkoordinierten Bewegungsabläufen der Hände führen, die die manuelle Geschicklichkeit beeinträchtigen und somit zu Problemen im Alltag führen und die Berufsausübung Betroffener beeinträchtigen (Schoser, 2017c). Die Steifigkeit der Muskulatur in Gesicht und der Zunge kann zu Sprechproblemen führen. Axiale Myotonie kann die Nackenbewegung und Myotonie der kranialen Muskeln kann das Kauen und Schlucken oder auch das Öffnen der Augenlider beeinträchtigen (Heatwole et al., 2013).

### **Chloridkanal Myotonien**

Bei Chloridkanalkrankheiten sind die unteren Extremitäten häufig stärker betroffen (selten die Gesichtsmuskulatur) und die Symptome verbessern sich nach wiederholter Aktivität (Warm-up Phänomen). Dabei wird eine Muskelschwäche trotz einer Muskelhypertrophie bei Becker Myotonie beschrieben nicht aber bei Thomson Myotonie (Lehmann-Horn et al., 2008, Matthews et al., 2009).

Die Thomsen Myotonie ist gekennzeichnet durch leichte bis mäßige Myotonie (Lehmann-Horn et al., 2008, Bernard et al., 2008). Die Becker Myotonie durch einsetzende, mittlere bis schwere

Myotonie mit vorübergehender Schwäche und Muskelhypertrophie (insbesondere der unteren Extremitäten) (Heatwole und Moxley, 2007). Durch die ausgeprägte Schwäche bei der Becker-Myotonie, kommt es häufiger zu Stürzen (DGM 2010). Ferner sind die Gesäß-, Oberschenkel- und Wadenmuskeln hypertrophiert. In besonders schweren Fällen führt die Myotonie zur Muskelverkürzung, die Spitzfüße mit der Folge einer Lendenlordose (Hohlkreuz) und eine eingeschränkte Streckbarkeit der Ellbogengelenke hervorrufen kann (Heatwole und Moxley, 2007, Schoser, 2017a). Die manuell eingeschränkte Geschicklichkeit beeinflusst Berufswahl dieser oftmals jungen Patienten (Schoser, 2017a).

### **Natriumkanal Myotonien**

Bei Natriumkanalrankheiten sind die oberen Extremitäten sowie der ist der Rumpf und der Kopf häufig stärker betroffen und die Myotonie verstärkt sich bei wiederholter, verstärkter Aktivität („paradoxe Myotonie“). Dabei ist der Kältereiz sowie episodische Muskelschwäche typisch für eine Paramyotonia congenita (Lehmann-Horn et al., 2008, Matthews et al., 2009). Bei der Myotonia permanens (gehört zu den Kalium aggravierte Myotonie) können die Patienten durch eine schwere myotone Verkrampfung der Thoraxmuskeln ateminsuffizient werden (Lehmann-Horn et al., 2004).

### **Zusammenfassend**

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 (Matthews et al., 2009, Statland und Barohn, 2013). 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. (Lupin Europe GmbH, 2018, European Medicine Agency (EMA), 2018b)

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 (Schneider-Gold et al., 2018, Schoser, 2017a, Schoser, 2017b). Mexiletin stellt eine wirksame und sichere anti-myotone Behandlung bei NDM-Erkrankungen dar (Gagnon et al., 2010, Heatwole et al., 2013, Hoffman und Kaminski, 2012, Lehmann-Horn et al., 2008, Schneider-Gold et al., 2018, Udd et al., 2011).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Myotone Störungen sind eine seltene bis sehr seltene Erkrankung, für die es für Deutschland und Europa keine fundierte Prävalenzmessung gibt. Für England hat Horga et al. (2013) eine umfassende Erhebung durchgeführt, die zu einer Prävalenz von 0,93-1,04 Fällen pro 100.000 Personen führt. Hahn und Salajegheh (2016) gehen in ihrem Review von einer Gesamtprävalenz von myotonen Störungen 0,9 - 2,0 pro 10.000 Personen in der EU (European Medicine Agency (EMA), 2015) und basierend auf den Erfahrungen wird der Anteil von nicht-dystrophen Myotonien unter Berücksichtigung einer möglichen größeren Variation der Krankheit auf 10% geschätzt, welches in Europa eine Prävalenzschätzung für NDM von 1:100.000 ergibt (Hahn und Salajegheh, 2016). Allerdings ist zu beachten, dass in den nordisch europäischen Ländern eine höhere Prävalenzschätzung berichtet wird, wie z.B. in Sun et al. (2001) beschrieben. Dieser geht von höheren Prävalenzen für NDM in Nordfinland und Norwegen mit 7-9 Fällen von 100.000 aus.

Die EMA geht in ihrer Entscheidung zu seltenen Erkrankungen für Mexiletin zur Behandlung von NDM in der Gesamtbetrachtung von einer maximalen Prävalenz von 1:10.000 Personen für NDM aus (European Medicine Agency (EMA), 2013). Dieser Wert orientiert sich offensichtlich an der berichteten Prävalenz in Nordeuropa und erscheint für Deutschland als nicht realistisch.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass zur Inzidenz und Prävalenz von nicht-dystrophen myotonen Störungen bei Erwachsenen in Deutschland keine gesicherten Werte vorliegen, weshalb auf den Wert v. 1:100.000 für NDM in Horga et al. (2013), und im Review von Hahn und Salajegheh (2016) reflektiert, als wahrscheinlichsten Wert zurückgegriffen wird.

Tabelle 3-1: Gesamtprävalenz der nicht-dystrophen Myotonien

Jahr	Autor	Publizierte Prävalenz in 1/100.000	Art der Erkrankung	Land
2013	Horga et al. (2013)	0,93-1,04*	NDM	England
2001	Sun et al. (2001)	7,0-9,0	NDM	Nordfinnland Norwegen
2016	Hahn und Salajegheh (2016) Literaturreview**	1,0 7,0-9,0	NDM	EU Nordeuropa
2013	European Medicine Agency (EMA) (2013)	10 (1:10.000)	NDM	EU

\* myotonia congenita 0.52/100,000 (95%CI 0.46–0.59), paramyotonia congenita 0.17/100,000 (95% CI 0.13–0.20), sodium channel myotonias 0.06/100,000 (95% CI 0.04–0.08), hyperkalemic periodic paralysis 0.17/100,000 (95% CI 0.13–0.20) and Andersen-Tawil syndrome (ATS) 0.08/100,000 (95% CI 0.05–0.10).

\*\* Hahn und Salajegheh (2016) beschreiben in ihrem Review von 2016 die klinischen Merkmale und die Pathophysiologie der verschiedenen myotonen Störungen, ihre Labor- und elektrophysikalischen Befunde und geben einen kurzen Überblick über die derzeit verfügbaren Behandlungen. Dazu beschreiben Sie auch die epidemiologischen Kennzahlen bei myotonen Störungen.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Zur epidemiologischen Fortentwicklung von myotonen Störungen in Deutschland liegen keine gesicherten Daten in der Literatur vor. Geht man von stabilen Prävalenzzahlen aus, ergibt sich für die Zukunft hinsichtlich der nächsten 5 Jahre folgende Fortschreibung. (siehe Tabelle 3-2)

Tabelle 3-2: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2019 - 2024

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Gesamtbevölkerung Deutschland vorausberechnet*	81.945.000	81.953.000	81.902.000	81.841.000	81.769.000	81.685.000
Gesamtprävalenz der NDM 1/100.000 (±10%) (Hahn und Salajegheh, 2016, Horga et al., 2013)	819 (738-901)	820 (738-901)	819 (737-901)	818 (737 -900)	818 (736-899)	817 (735 -899)
Prävalenz der NDM bei Erwachsenen**	672 (605-739)	672 (605-739)	672 (604-738)	671 (604-738)	671 (603-738)	670 (603-737)
<p>Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen.</p> <p>*Diese Berechnung entspricht der oberen Grenze des Korridors der 13.koordinierten Bevölkerungsvorausrechnung des Statistischen Bundesamtes (Pötsch et al., 2015), Variante G1-L1-W2, in dem sich die Bevölkerungsgröße und der Altersaufbau entwickeln werden, wenn sich die langfristigen demografischen Trends (Entwicklung unter den Annahmen einer annähernd konstanten jährlichen Geburtenhäufigkeit, eines Anstiegs der Lebenserwartung und unter einer kontinuierlichen, stärkeren Zuwanderung) fortsetzen würden.</p> <p>**Expertenannahme: 82% der Gesamtprävalenz</p>						

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Namuscla®	672 (605-739)*	586 (528-645)*
<p>* Die von Horga et al. (2013) und Hahn und Salajegheh (2016) berichteten Werte werden <math>\pm 10\%</math> als Unter- und Obergrenze herangezogen und sollen Angaben zur Unsicherheit darstellen.</p> <p><sup>a</sup> Die Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation wird im folgenden Abschnitt, in Tabelle 3-5 dargestellt.</p> <p>Die Berechnung basiert auf der 13.koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1-L1-W2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung (Pöttsch et al., 2015).</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Tabelle 3-4: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, ohne Angabe der Unsicherheit.

Population	Anzahl	Quellen
Gesamtbevölkerung Deutschland Vorausberechnung 2019*	81.945.000	(Pöttsch et al., 2015)
Erwachsene Patienten mit NDM	672	(Horga et al., 2013) (Hahn und Salajegheh, 2016)
Anzahl der GKV-Versicherte 2017	72.229.000	(Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2018)
Bevölkerung Deutschland 2017	82.792.400	(Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2018)
* Berechnung basiert auf der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1-L1-W2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung (Pöttsch et al., 2015)		

### Gesamtbevölkerung Deutschland

Als aktuelle Datengrundlage zur Berechnung der Bevölkerung Deutschlands wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1-L1-W2, Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung herangezogen (Pöttsch et al., 2015). Darin wird eine Gesamtbevölkerung Deutschlands zum 31.12.2019 von 81.945.000 Einwohner prognostiziert.

### Derzeitiger Anteil GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung

Die Anzahl der GKV-Versicherten beträgt 72.229.000 (Stand 2017) (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2018). Somit ergibt sich mit einer deutschen Gesamtbevölkerung von 82.792.400 Einwohner am 31.12.2017 (Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2018) und der Anzahl der GKV-Versicherten von 72.229.000 ein GKV-Versichertenanteil von 87,24 %. Es ist somit eine GKV-Zielpopulation entsprechend der Indikation von Namuscla® von 586 Patienten (528-645) zu erwarten (Tabelle 3-4).

In Tabelle 3-3 sind für das Jahr 2019 ungefähr 819 Patienten mit NDM angegeben. Unter Berücksichtigung des oben ermittelten Anteils von 87,24 % GKV-Patienten entspricht das 586 gesetzlich krankenversicherten Patienten. Unter Berücksichtigung der Unsicherheit ergibt sich eine berechnete Spanne von 528-645 GKV-Patienten für die Namuscla® Zielpopulation.

### Entwicklung der Zielpopulation 2019 bis 2024

Der pharmazeutische Hersteller nimmt eine Entwicklung der Zielpopulation gemäß Tabelle 3-5 an.

Tabelle 3-5: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation, 2019 – 2024

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Gesamtprävalenz der NDM	819 (738-901) <sup>1</sup>	820 (738-901) <sup>1</sup>	819 (737-901) <sup>1</sup>	818 (737-900) <sup>1</sup>	818 (736-899) <sup>1</sup>	817 (735-899) <sup>1</sup>
Prävalenz der NDM bei Erwachsenen (82%)	672 (605-739)	672 (605-739)	672 (604-738)	671 (604-738)	671 (603-738)	670 (603-737)
Anteil der GKV-Patienten	87,24 %					
GKV-Patienten	586 (528-645)	586 (528-645)	586 (527-644)	585 (527-644)	585 (526-643)	584 (526-643)
Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen.						
<sup>1</sup> ± 10% als Unter- und Obergrenze zur Darstellung der Unsicherheit.						

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit

*unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Namuscla®	Symptomatische Behandlung der Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	gering	586

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Für die Namuscla® Behandlung von symptomatischer Myotonie bei Erwachsenen mit nicht-dystrophen Myotonien wird ein geringer Zusatznutzen angefragt. Die Anzahl der Patienten innerhalb der GKV liegt bei 586.

Die Gesamtanzahl der GKV-Versicherten beträgt 72.229.000 (Stand 2017) (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2018). Somit ergibt sich mit einer deutschen Gesamtbevölkerung von 82.792.400 am 31.12.2017 (Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2018) und der Anzahl der GKV-Versicherten von 72.229.000 ein GKV-Versichertenanteil von 87,24 %. Es ist somit eine GKV-Zielpopulation entsprechend der Indikation von Namuscla® von 586 Patienten (528-645) zu erwarten (Tabelle 3-4).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationen für Abschnitt 3.2 entstammen sowohl einer Literatursuche und Synopse der Evidenz zur Therapie und Epidemiologie, unternehmenseigenen Angaben als auch der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) zu Namuscla® (European Medicine Agency (EMA), 2018a).

Die in Abschnitt 3.2.3 genannten Informationen stammen sämtlich aus im Rahmen einer Literaturrecherche identifizierten wissenschaftlichen Publikationen.

Daten zur Bevölkerung von Deutschland (Bevölkerung zum Stichtag 31.12.2019 auf Grundlage der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung) stammen vom Statistischen Bundesamt Deutschland (Pötzsch et al., 2015).

Der Anteil der deutschen GKV-Versicherten ergibt sich aus dem vom Bundesministerium für Gesundheit publizierten Stand für 2017 (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2018), sowie den Angaben des Statistischen Bundesamtes (Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2018).

Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen gerundet dargestellt.

Es wurde eine gezielte Literatursuche für Leitlinien für den Zeitraum Januar 2007 bis September 2018 durchgeführt. Dabei wurde eine Leitlinie identifiziert, die spezifisch auf diese Population (Erwachsene Patienten mit myotonen Störungen) fokussiert. Die Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Schneider-Gold et al., 2018) wird in Abschnitt 3.2 herangezogen.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. BERNARD, G., POULIN, C., PUYMIRAT, J., STERNBERG, D. & SHEVELL, M. 2008. Dosage effect of a dominant CLCN1 mutation: a novel syndrome. *Journal of child neurology*, 23, 163-166.
2. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). 2018. *Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Juni 2018)* [Online]. Available:

- [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Juni2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni2018.pdf) [Accessed 04.10.2018].
3. CREWS, J., KAISER, K. K. & BROOKE, M. H. 1976. Muscle pathology of myotonia congenita. *J Neurol Sci*, 28, 449-57.
  4. 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](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].
  5. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2015. *Public summary of opinion on orphan designation. Mexiletine hydrochloride for the treatment of myotonic disorders* [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2015/01/WC500180387.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2015/01/WC500180387.pdf) [Accessed 04.12.2018].
  6. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2018a. *Namuscla (Mexiletin): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2018)* [Online]. [Accessed NOCH NICHT VERÖFFENTLICHT - VORABVERSION].
  7. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA) 2018b. Sponsor's report on the maintenance of designation criteria at the time of MA or type II variation application for a designated orphan medicinal product - Scientific part - CONFIDENTIAL.
  8. FOURNIER, E., VIALA, K., GERVAIS, H., STERNBERG, D., ARZEL-HÉZODE, M., LAFORÊT, P., EYMARD, B., TABTI, N., WILLER, J. C. & VIAL, C. 2006. Cold extends electromyography distinction between ion channel mutations causing myotonia. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 60, 356-365.
  9. GAGNON, C., CHOUINARD, M., LABERGE, L., VEILLETTE, S., BÉGIN, P., BRETON, R., JEAN, S., BRISSON, D., GAUDET, D. & MATHIEU, J. 2010. Health supervision and anticipatory guidance in adult myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscular Disorders*, 20, 847-851.
  10. HAHN, C. & SALAJEGHEH, M. K. 2016. Myotonic disorders: A review article. *Iran J Neurol*, 15, 46-53.
  11. HEATWOLE, C. R. & MOXLEY, R. T. 2007. The nondystrophic myotonias. *Neurotherapeutics*, 4, 238-251.
  12. HEATWOLE, C. R., STATLAND, J. M. & LOGIGIAN, E. L. 2013. The diagnosis and treatment of myotonic disorders. *Muscle & nerve*, 47, 632-648.
  13. HOFFMAN, E. P. & KAMINSKI, H. J. 2012. Mexiletine for treatment of myotonia: a trial triumph for rare disease networks. *JAMA*, 308, 1377-1378.
  14. HORGA, A., RAJA RAYAN, D. L., MATTHEWS, E., SUD, R., FIALHO, D., DURRAN, S. C. M., BURGE, J. A., PORTARO, S., DAVIS, M. B., HAWORTH, A. & HANNA, M. G. 2013. Prevalence study of genetically defined skeletal muscle channelopathies in England. *Neurology*, 80, 1472-1475.
  15. HUDSON, A. J., EBERS, G. C. & BULMAN, D. E. 1995. The skeletal muscle sodium and chloride channel diseases. *Brain*, 118 ( Pt 2), 547-63.
  16. JURKAT-ROTT, K. & LEHMANN-HORN, F. 2010. State of the art in hereditary muscle channelopathies. *Acta Myol*, 29, 343-50.
  17. LEHMANN-HORN, F., JURKAT-ROTT, K. & RÜDEL, R. 2008. Diagnostics and therapy of muscle channelopathies–Guidelines of the Ulm Muscle Centre. *Acta Myologica*, 27, 98.

18. LEHMANN-HORN, F., RÜDEL, R. & JURKAT-ROTT, K. 2004. Nondystrophic Myotonias and Periodic Paralyses. In: ENGEL, A. & FRANZINI-ARMSTRONG, C. (eds.) *Myology: Basic and Clinical*. 3rd Edition ed.: McGraw-Hill, Medical Pub. Division.
19. LOGIGIAN, E., BLOOD, C., DILEK, N., MARTENS, W., MOXLEY IV, R., WIEGNER, A., THORNTON, C. & MOXLEY III, R. 2005. Quantitative analysis of the “warm-up” phenomenon in myotonic dystrophy type 1. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 32, 35-42.
20. LUPIN EUROPE GMBH 2018. Myotonia Observation Survey of Patient Access to Therapy avoiding Harm (MyoPath).
21. MATTHEWS, E., FIALHO, D., TAN, S., VENANCE, S., CANNON, S., STERNBERG, D., FONTAINE, B., AMATO, A., BAROHN, R. & GRIGGS, R. 2009. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain*, 133, 9-22.
22. PLATT, D. & GRIGGS, R. 2009. Skeletal muscle channelopathies: new insights into the periodic paralyses and nondystrophic myotonias. *Curr Opin Neurol*, 22, 524-31.
23. PÖTZSCH, O., RÖBGER, F., DEUTSCHLAND & BUNDESAMT, S. 2015. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung*, Wiesbaden, Statistisches Bundesamt.
24. PUSCH, M. 2002. Myotonia caused by mutations in the muscle chloride channel CLCN1. *Human mutation*, 19, 423-434.
25. 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.
26. SCHOSER, B. 2017a. Myotone Dystrophie Typ 1 (DM1) - Ein Ratgeber. In: DGM - DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR MUSKELKRANKE E.V. (ed.).
27. SCHOSER, B. 2017b. Myotone Dystrophie Typ 2 (DM2). Proximale Myotone Myopathie (PROMM) - Ein Ratgeber. In: DGM - DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR MUSKELKRANKE E.V. (ed.).
28. SCHOSER, B. 2017c. Myotone Dystrophien - Wissenswertes. In: DGM - DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR MUSKELKRANKE E.V. (ed.).
29. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2018. *Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen, Familienstand und Religionszugehörigkeit* [Online]. Available: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html) [Accessed 04.12.2018].
30. STATLAND, J. M. & BAROHN, R. J. 2013. Muscle channelopathies: the nondystrophic myotonias and periodic paralyses. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 19, 1598.
31. SUN, C., TRANEBJÆRG, L., TORBERGSEN, T., HOLMGREN, G. & VAN GHELUE, M. 2001. Spectrum of CLCN1 mutations in patients with myotonia congenita in Northern Scandinavia. *European Journal of Human Genetics*, 9, 903.
32. TRIP, J., DE VRIES, J., DROST, G., GINJAAR, H. B., VAN ENGELEN, B. G. & FABER, C. G. 2009. Health status in non-dystrophic myotonias: close relation with pain and fatigue. *J Neurol*, 256, 939-47.
33. UDD, B., MEOLA, G., KRAHE, R., WANSINK, D., BASSEZ, G., KRESS, W., SCHOSER, B. & MOXLEY, R. 2011. Myotonic dystrophy type 2 (DM2) and related disorders: report of the 180th ENMC workshop including guidelines on diagnostics and

management 3–5 December 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*, 21, 443-450.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Namuscla® (zu bewertendes Arzneimittel)	Symptomatische Behandlung der Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	Namuscla®: 1-3 Kapseln à 166,6 mg/Tag (Anfangsdosis 1 Kapsel/Tag, schrittweise bis max. Dosis (500 mg = 3 Kapseln/Tag) erhöhen in Woche 3*	Namuscla®: 365 Tage/Jahr (max. Dosis 3 Kapseln à 166,6 mg/Tag)	Namuscla®: 1 Tag
BSC (Zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

\* Die empfohlene Anfangsdosis von Mexiletin beträgt 167 mg täglich (1 Kapsel pro Tag). Nach mindestens 1 Behandlungswoche kann die Tagesdosis, je nach klinischem Ansprechen, auf 333 mg täglich (2 Kapseln pro Tag) erhöht werden. Nach mindestens 1 weiteren Behandlungswoche kann die Dosis, je nach klinischem Ansprechen, weiter auf 500 mg täglich (3 Kapseln pro Tag) erhöht werden. Die Erhaltungsdosis liegt - abhängig von der Intensität der Symptome und dem klinischen Ansprechen - zwischen 167 mg und 500 mg täglich (1 bis 3 Kapseln pro Tag). Die Kapseln sind regelmäßig über den Tag verteilt einzunehmen. Die Dosis sollte 500 mg/Tag nicht überschreiten. (European Medicine Agency (EMA), 2018)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Namuscla®**

Mit dem Inverkehrbringen von Mexiletin (Namuscla®) steht erstmals eine medikamentöse Therapie zur symptomatischen Behandlung der nicht-dystrophen Myotonie bei erwachsenen Patienten zur Verfügung.

### **Angaben zum Behandlungsmodus von Namuscla®**

Für die Anzahl der Behandlungstage für Namuscla® wird angenommen, dass die Behandlung mit einer Kapsel (167 mg) pro Tag für die erste Woche begonnen wird. Danach wird die Dosis in Woche 2 um eine Kapsel auf eine tägliche Dosis 333 mg erhöht. In Woche 3 kommt es zur Steigerung auf die maximale Dosis von 3 Kapseln mit insgesamt 500 mg täglich. Die zugrundeliegende unterstützende Best-Supportive-Care-Therapie wird fortgesetzt und gegebenenfalls angepasst.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie: BSC

Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In der vorliegenden Therapiesituation umfasst dies auch Maßnahmen wie Physiotherapie und Ergotherapie und ist in der vorgelegten Evidenz enthalten. Es gibt keinen allgemein verbindlichen Therapiealgorithmus, sondern vielmehr einen individuellen und multidisziplinären (von den Beschwerden abhängigen) Therapieansatz (Trip et al., 2006). Aus diesem Grund kann der Verbrauch der patientenindividuellen Bedarfstherapie nicht bestimmt werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patienten pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Namuscla®	Symptomatische Behandlung der Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	Namuscla®: 1-3 Kapseln à 166,6 mg/Tag (Anfangsdosis 1 Kapsel/Tag (in Woche 1) schrittweise bis max. Dosis (500 mg = 3 Kapseln/Tag) erhöhen (in Woche 3))*	Namuscla®: 365 Tage
BSC (Zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patienten und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

\* Die empfohlene Anfangsdosis von Mexiletin beträgt 167 mg täglich (1 Kapsel pro Tag). Nach mindestens 1 Behandlungswoche kann die Tagesdosis, je nach klinischem Ansprechen, auf 333 mg täglich (2 Kapseln pro Tag) erhöht werden. Nach mindestens 1 weiteren Behandlungswoche kann die Dosis, je nach klinischem Ansprechen, weiter auf 500 mg täglich (3 Kapseln pro Tag) erhöht werden. Die Erhaltungsdosis liegt - abhängig von der

Intensität der Symptome und dem klinischen Ansprechen - zwischen 167 mg und 500 mg täglich (1 bis 3 Kapseln pro Tag). Die Kapseln sind regelmäßig über den Tag verteilt einzunehmen. Die Dosis sollte 500 mg/Tag nicht überschreiten. (European Medicine Agency (EMA), 2018)

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Namuscla® (zu bewertendes Arzneimittel)	Symptomatische Behandlung der Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen	Namuscla®: 365 Tage	Namuscla®: 1-3 Kapseln à 166,6 mg/Tag (Anfangsdosis 1 Kapsel/Tag (in Woche 1) schrittweise bis max. Dosis (500 mg = 3 Kapseln/Tag) erhöhen (in Woche 3))*	Namuscla® 60.883 mg (1 Kapsel/Tag) 365 Kapseln/Jahr - 179.000mg (3 Kapseln/Tag, Jahr 1) 1074 Kapseln/Jahr  182.500mg (3 Kapseln/Tag, Folgejahr) 1095 Kapseln/Jahr
BSC (Zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

\* Die empfohlene Anfangsdosis von Mexiletin beträgt 167 mg täglich (1 Kapsel pro Tag). Nach mindestens 1 Behandlungswoche kann die Tagesdosis, je nach klinischem Ansprechen, auf 333 mg täglich (2 Kapseln pro Tag) erhöht werden. Nach mindestens 1 weiteren Behandlungswoche kann die Dosis, je nach klinischem Ansprechen, weiter auf 500 mg täglich (3 Kapseln pro Tag) erhöht werden. Die Erhaltungsdosis liegt - abhängig von der Intensität der Symptome und dem klinischen Ansprechen - zwischen 167 mg und 500 mg täglich (1 bis 3 Kapseln

pro Tag). Die Kapseln sind regelmäßig über den Tag verteilt einzunehmen. Die Dosis sollte 500 mg/Tag nicht überschreiten. (European Medicine Agency (EMA), 2018)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Namuscla®**

Die empfohlene Anfangsdosis von Mexiletin beträgt 167 mg täglich (1 Kapsel pro Tag). Nach mindestens 1 Behandlungswoche kann die Tagesdosis, je nach klinischem Ansprechen, auf 333 mg täglich (2 Kapseln pro Tag) erhöht werden. Nach mindestens 1 weiteren Behandlungswoche kann die Dosis, je nach klinischem Ansprechen, weiter auf 500 mg täglich (3 Kapseln pro Tag) erhöht werden. Die Erhaltungsdosis liegt - abhängig von der Intensität der Symptome und dem klinischen Ansprechen - zwischen 167 mg und 500 mg täglich (1 bis 3 Kapseln pro Tag). Die Kapseln sind regelmäßig über den Tag verteilt einzunehmen. Die Dosis sollte 500 mg/Tag nicht überschreiten. (European Medicine Agency (EMA), 2018)

Dies ergibt rechnerisch für das erste Jahr eine Spannweite des Verbrauchs bei einer Kapsel täglich von 365 Kapseln pro Jahr und bei der maximalen Dosis von 1074 Kapseln pro Jahr. Die maximale Dosis ist in den Folgejahren aufgrund der fehlenden Steigerung mit 1095 Kapseln anzunehmen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Namuscla® (zu bewertendes Arzneimittel)	30 Kapseln zum Einnehmen, PZN: 15294088  HAP: 995,00 €	1197,55 € [1,77 <sub>a</sub> ; 69,65 <sub>b</sub> ]
Namuscla® (zu bewertendes Arzneimittel)	100 Kapseln zum Einnehmen PZN: 15294094  HAP: 3190,00 €	3742,23 € [1,77 <sub>a</sub> ; 223,30 <sub>b</sub> ]
BSC (Zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a) Gesetzlicher Apothekenabschlag, b) Gesetzlicher Herstellerabschlag.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Der Preis für Namuscla® basiert auf dem offiziellen gemeldeten Listenpreis der Lauer-Taxe.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit*

*therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
Namuscla® (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
BSC (Zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Nicht zutreffend, es gibt keine indizierte medikamentöse Behandlung.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Nicht zutreffend

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Nicht zutreffend

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend

*Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-3 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>	<b>Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</b>
Namuscla® (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
BSC (Zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Nicht zutreffend

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro*	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup> **
Namuscla® (zu bewertendes Arzneimittel)	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€
BSC (Zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>* Da Namuscla als Dauermedikation eingesetzt wird, wird zur Kostenberechnung der Preis der größeren Packung (100 Kapseln) angenommen.</p> <p>** Basierend auf den berechneten Wert von 586 Patienten.</p>			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Namuscla® ist angezeigt bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung der Myotonie bei Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen. Bei Namuscla® handelt es sich um ein

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, für das es bisher keine zugelassene Behandlung gibt.

Abschnitt 3.2.4 beschreibt die Herleitung der GKV-Zielpopulation. Insgesamt wird von 586 erwachsenen GKV-Patienten in Deutschland ausgegangen. Die Zielpopulation für die Jahre 2018 bis 2023 für eine Therapie mit Namuscla<sup>®</sup> wird ebenfalls in Abschnitt 3.2.4 beschrieben.

### **Behandlungsanteile mit Namuscla<sup>®</sup>**

Für die ersten 12 Monate nach Markteinführung geht der pharmazeutische Unternehmer davon aus, dass 50 % der erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonen Störungen grundsätzlich eine Behandlung erhalten.

### **Kontraindikationen (European Medicine Agency (EMA), 2018)**

Laut Fachinformation, entnommen aus der deutschsprachigen EPAR Produkt Information Anhang I (Summary of Product Characteristics) von Namuscla<sup>®</sup>, ist Namuscla<sup>®</sup> für eine Therapie bei Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 des EPAR Anhang I genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika
- Ventrikuläre Tachyarrhythmie
- totaler atrioventrikulärer Block (AV-Block) (d. h. AV-Block III. Grades) oder jeder AV-Block, der sich zu einem totalen AV-Block entwickeln könnte (AV-Block I. Grades mit deutlich verlängertem PR-Intervall ( $\geq 240$  ms) und/oder verbreitertem QRS-Komplex ( $\geq 120$  ms), AV-Block II. Grades, Schenkelblock, bifaszikulärer und trifaszikulärer Block)
- Myokardinfarkt (akut oder in der Vorgeschichte) oder anormale Q-Zacken
- Symptomatische koronare Herzerkrankung
- Herzinsuffizienz mit Auswurfvolumen im mittleren (40-49 %) und verringerten (< 40 %) Bereich
- Atriale Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern oder -flattern
- Sinusknoten-Dysfunktion (einschließlich Sinusfrequenz < 50 Schläge pro Minute)
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Torsades de Pointes induzieren (siehe Abschnitt 4.5 des EPAR Anhang I, Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (siehe Abschnitt 4.5 des EPAR Anhang I)

Desweiteren bestehen Einschränkungen bei Patienten mit Leber- sowie Nierenfunktionsstörungen, sowie bei schwangeren oder stillenden Patientinnen.

Belastbare Aussagen, wie viele Patienten von den aufgeführten Kontraindikationen und Einschränkungen betroffen sind, lassen sich nicht angeben. Daher können hierzu keine Angaben oder diesbezüglich keine Abzüge gemacht werden und somit sind keine Auswirkungen auf die Versorgungsanteile für Namuscla® abschätzbar.

### **Patientenpräferenzen**

Patientenpräferenzen wurden mit einem nicht validierten Instrument erhoben. Daher enthält dieser Abschnitt keinen Patientenpräferenzabschlag.

### **Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**

Hierzu wurden in Statland et al. (2012a) keine Angaben gemacht. In der MYOMEX-Studie (MYOMEX (CSR), 2017a) ist hierzu ein schweres UE, Tachykardie im Kontext von Angstzuständen, zu nennen, das bei einem Patienten zum Absetzen von Mexiletin führte. Aufgrund der kurzen Studiendauer und der Singularität des Ereignisses sind keine validen Abbruchdaten zu benennen, daher wird die Therapieabbruchrate auf 0 % geschätzt.

### **Aufteilung in ambulanten und stationären Sektor**

Klinische Experten aus Deutschland gehen aufgrund der oralen Formulierung von Namuscla® und der Art der Erkrankung von einer regelhaften ambulanten Therapie von Patienten aus. Für die Aufteilung der Patienten in ambulant und stationär behandelte Patienten kann man gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland davon ausgehen, dass 100 % aller Patienten im ambulanten Versorgungsbereich und 0 % im stationären Versorgungsbereich behandelt werden.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation unter Therapie mit Namuscla<sup>®</sup>, Prognose für die ersten 12 Monate nach Markteinführung

Versorgungsanteile	Anzahl der Patienten <sup>1</sup>
Zielpopulation GKV	586 (528-645)
Kontraindikationen und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (0%)	0
<b>Versorgungsanteil Namuscla<sup>®</sup> an Zielpopulation</b>	586 (528-645) ( $\cong$ 100% der GKV-Population)
<b>Davon ambulant (100 %)</b>	586 (528-645)
<b>Davon stationär (0 %)</b>	0
Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen. <sup>1</sup> Die Berechnung der Zielpopulation GKV bezieht sich auf die ersten 12 Monate wie in Abschnitt 3.3.5 dargestellt.	

### Entwicklung der Versorgungsanteile bis 2023

Gemäß klinischer Expertenmeinung aus Deutschland geht der pharmazeutische Unternehmer davon aus, dass die maximalen Behandlungsanteile für Namuscla<sup>®</sup> in Jahr 5 nach Markteinführung erreicht werden (100 % der Zielpopulation). Zum derzeitigen Zeitpunkt können noch keine validen Angaben über die Entwicklung zu den Versorgungsanteilen von Namuscla<sup>®</sup> gemacht werden.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Zum derzeitigen Zeitpunkt können noch keine validen Angaben über die Entwicklung zu den Versorgungsanteilen von Namuscla<sup>®</sup> gemacht werden. Daher sind keine validen Angaben zur Veränderung der Jahrestherapiekosten zu machen.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei*

*der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.1**

Die Angabe zur Häufigkeit der täglichen Verabreichung von Namuscla<sup>®</sup> wurde der Fachinformation aus dem deutschsprachigen EPAR Produkt Information Anhang I (Summary of Product Characteristics) von Namuscla<sup>®</sup> entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2018).

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.2**

Die empfohlene Dosierung wurde dem deutschsprachigen EPAR Produkt Information Anhang I (Summary of Product Characteristics) von Namuscla<sup>®</sup> entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2018).

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.3**

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels sind die noch zu veröffentlichenden Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Datenbank der Informationsstelle für Arzneyspezialitäten (Informationsstelle für Arzneyspezialitäten – IFA GmbH, 2019). Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß §§ 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (Sozialgesetzbuch V, 2017). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V wurde der in der IFA-Datenbank einzutragende Wert zu Grunde gelegt (1,77 €).

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.5**

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet.

### Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Zur Darstellung des Versorgungsanteils mit Namuscla® wurden unternehmensinterne Angaben herangezogen und anhand klinischer Expertenmeinung aus Deutschland validiert.

Die Angaben zur Aufteilung ambulant/stationär wurden mittels klinischer Expertenmeinung aus Deutschland validiert.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angeben 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. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2018. *Namuscla (Mexiletin): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2018)* [Online]. [Accessed NOCH NICHT VERÖFFENTLICHT - VORABVERSION].
2. INFORMATIONSSTELLE FÜR ARZNEISPEZIALITÄTEN – IFA GMBH 2019. Meldung Apothekenabgabepreis gemäß Lauertaxe - ab dem 01.02.2019 in Lauertaxe verfügbar
3. MYOMEX (CSR) 2017a. Clinical Study Report der Studie MYOMEX. Studie gesponsert von Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP).
4. STATLAND, J. M., BUNDY, B. N., WANG, Y., RAYAN, D. R., TRIVEDI, J. R., SANSONE, V. A., SALAJEGHEH, M. K., VENANCE, S. L., CIAFALONI, E. & MATTHEWS, E. 2012a. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. *Jama*, 308, 1357-1365.
5. TRIP, J., DROST, G. G., VAN ENGELEN, B. G. & FABER, C. 2006. Drug treatment for myotonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Informationen sind, soweit nicht anders benannt, aus dem deutschsprachigen EPAR Produkt Information Anhang I (Summary of Product Characteristics) von Namuscla<sup>®</sup> entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2018).

#### **Anwendungsgebiete, Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.1 u. 4.2 des EPAR Anhang I)**

Namuscla<sup>®</sup>, Wirkstoff Mexiletin, ist für die symptomatische Behandlung von Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nichtdystrophen myotonischen Erkrankungen indiziert. Die empfohlene Anfangsdosis von Mexiletin beträgt 167 mg täglich (1 Kapsel pro Tag). Nach mindestens 1 Behandlungswoche kann die Tagesdosis, je nach klinischem Ansprechen, auf 333 mg täglich (2 Kapseln pro Tag) erhöht werden. Nach mindestens 1 weiteren Behandlungswoche kann die Dosis, je nach klinischem Ansprechen, weiter auf 500 mg täglich (3 Kapseln pro Tag) erhöht werden.

Die Erhaltungsdosis liegt - abhängig von der Intensität der Symptome und dem klinischen Ansprechen - zwischen 167 mg und 500 mg täglich (1 bis 3 Kapseln pro Tag). Die Kapseln sind regelmäßig über den Tag verteilt einzunehmen.

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 Herzzustand des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4 des EPAR Anhang I).

Patienten mit Herzerkrankungen sollten bei einer Änderung der Mexiletin-Dosis oder wenn Arzneimittel, die möglicherweise die Erregungsleitung im Herzen beeinflussen, zusammen mit Mexiletin angewendet werden, sollten die Patienten mittels EKG engmaschig überwacht werden (insbesondere Patienten mit Erregungsleitungsanomalien) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 des EPAR Anhang I).

Bei älteren Patienten, Patienten mit myotonischen Erkrankungen im Alter von > 65 Jahren, ist die Erfahrung begrenzt. Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften von Mexiletin ist bei Patienten ab 65 Jahren keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung: Mexiletin sollte bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten wird empfohlen, die Dosis erst nach mindestens 2 Behandlungswochen zu erhöhen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte Mexiletin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 des EPAR Anhang I).

Nierenfunktionsstörung: Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich erachtet. Die Erfahrung mit Mexiletin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist begrenzt. Daher wird die Anwendung von Mexiletin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 des EPAR Anhang I).

Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mexiletin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Langsame und schnelle CYP2D6-Metabolisierer: Bei Patienten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, können höhere Mexiletin-Spiegel im Blut auftreten (siehe Abschnitt 5.2 des EPAR Anhang I). Unabhängig vom CYP450-Polymorphismus des Patienten muss vor einer Dosiserhöhung eine Zeitspanne von mindestens 7 Tagen eingehalten werden, um sicherzustellen, dass die Steady-State-Spiegel erreicht werden.

Die Art der Anwendung ist durch orale Einnahme. Die Kapseln sollten mit Wasser geschluckt werden, möglichst nicht im Liegen. Bei Magenunverträglichkeit sollten die Kapseln während einer Mahlzeit eingenommen werden.

#### **Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 des EPAR Anhang I)**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 des EPAR Anhang I genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika
- Ventrikuläre Tachyarrhythmie
- totaler atrioventrikulärer Block (AV-Block) (d. h. AV-Block III. Grades) oder jeder AV-Block, der sich zu einem totalen AV-Block entwickeln könnte (AV-Block I. Grades mit deutlich verlängertem PR-Intervall ( $\geq 240$  ms) und/oder verbreitertem QRS-Komplex ( $\geq 120$  ms), AV-Block II. Grades, Schenkelblock, bifaszikulärer und trifaszikulärer Block)
- Myokardinfarkt (akut oder in der Vorgeschichte) oder anormale Q-Zacken

- Symptomatische koronare Herzerkrankung
- Herzinsuffizienz mit Auswurfvolumen im mittleren (40-49 %) und verringerten (< 40 %) Bereich
- Atriale Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern oder -flattern
- Sinusknoten-Dysfunktion (einschließlich Sinusfrequenz < 50 Schläge pro Minute)
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Torsades de Pointes induzieren (siehe Abschnitt 4.5 des EPAR Anhang I).
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (siehe Abschnitt 4.5 des EPAR Anhang I)

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 des EPAR Anhang I)**

Kardiale Arrhythmien: Mexiletin kann eine Arrhythmie hervorrufen oder eine vorbestehende – diagnostizierte oder nicht diagnostizierte – Arrhythmie verstärken. Siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5 zum Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln mit arrhythmogenen Wirkungen

Vor Beginn einer Behandlung mit Mexiletin sollte bei allen Patienten eine detaillierte und sorgfältige kardiale Beurteilung (EKG, 24- bis 48-Stunden Langzeit-EKG und Echokardiografie) durchgeführt werden, um die kardiale Verträglichkeit von Mexiletin zu bestimmen. Eine kardiale Beurteilung kurz nach Behandlungsbeginn (z. B. innerhalb von 48 Stunden) wird empfohlen. Während der Behandlung mit Mexiletin und im Zusammenhang mit Dosisänderungen muss das Monitoring der kardialen Funktionen der Patienten entsprechend dem Herzstatus des Patienten erfolgen:

- Bei Patienten ohne Herzanomalien wird ein regelmäßiges EKG-Monitoring empfohlen (alle 2 Jahre oder gegebenenfalls öfter).
- Bei Patienten mit Herzanomalien und bei Patienten, die zu solchen Anomalien neigen, sollte vor und nach jeder Dosiserhöhung eine detaillierte kardiale Beurteilung, einschließlich EKG, durchgeführt werden. Während der Erhaltungstherapie wird eine detaillierte kardiale Beurteilung, einschließlich EKG, 24- bis 48-Stunden Langzeit-EKG und Echokardiografie, mindestens einmal jährlich empfohlen, oder häufiger, wenn dies im Rahmen der routinemäßigen kardialen Beurteilung als notwendig erachtet wird.

Die Patienten sollten über die Symptome von Arrhythmien (Ohnmacht, Herzklopfen, Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Benommenheit, Kreislaufschwäche und Synkopen) informiert werden und sollten sich bei jeglichen Symptomen von Arrhythmien sofort an eine Notaufnahme wenden. Bei Herzerkrankungen, die nicht in Abschnitt 4.3 aufgeführt sind, muss der Nutzen der antimyotonischen Wirkungen von Mexiletin im Einzelfall gegen das Risiko kardialer Komplikationen abgewogen werden. Mexiletin muss sofort abgesetzt werden, wenn

eine Erregungsleitungsstörung oder eine der in Abschnitt 4.3 aufgeführten Kontraindikationen festgestellt wird. Ein Elektrolytungleichgewicht wie Hypokaliämie, Hyperkaliämie oder Hypomagnesiämie kann die proarrhythmische Wirkung von Mexiletin verstärken. Daher sollte vor Beginn der Therapie mit Mexiletin bei jedem Patienten eine Elektrolyt-Bestimmung durchgeführt werden. Ein Elektrolyt-Ungleichgewicht muss vor der Anwendung von Mexiletin korrigiert und während der Behandlung überwacht werden (mit einer Periodizität, die von Patient zu Patient anzupassen ist).

Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS): Unter DRESS versteht man ein Syndrom, das in seiner vollständigen Form schwere Hauteruptionen, Fieber, Lymphadenopathie, Hepatitis, hämatologische Anomalien mit Eosinophilie und atypischen Lymphozyten umfasst und auch andere Organe betreffen kann. Die Symptome treten typischerweise 1–8 Wochen nach der Exposition gegenüber dem Arzneimittel auf. Schwere systemische Manifestationen sind für eine Sterblichkeitsrate von 10 % verantwortlich. Die berichtete Inzidenz von DRESS liegt zwischen 1:100 und 1:10.000 behandelten Patienten. Als mögliche Ursachen wurden mehrere Arzneimittel identifiziert, darunter Antikonvulsiva, Antibiotika und auch Mexiletin. Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Mexiletin oder sonstigen Bestandteilen dieses Arzneimittels oder gegenüber Lokalanästhetika haben ein hohes Risiko für die Entwicklung von DRESS und dürfen kein Mexiletin erhalten.

Leberfunktionsstörung: Die Erfahrung mit Mexiletin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist begrenzt. Daher sollte Mexiletin bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung: Die Erfahrung mit Mexiletin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist begrenzt. Daher wird die Anwendung von Mexiletin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Epilepsie: Patienten mit Epilepsie müssen überwacht werden, da Mexiletin die Häufigkeit von Krampfanfällen erhöhen kann.

CYP2D6-Polymorphismus: CYP2D6-Polymorphismus kann die Pharmakokinetik von Mexiletin beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Eine höhere systemische Exposition wird bei Patienten erwartet, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind oder CYP2D6 hemmende Arzneimittel anwenden (siehe Abschnitt 4.5). Unabhängig vom CYP450-Polymorphismus muss vor einer Dosiserhöhung eine Zeitspanne von mindestens 7 Tagen eingehalten werden, um sicherzustellen, dass die Steady-State-Spiegel erreicht werden und dass Mexiletin von allen Patienten gut vertragen wird.

Rauchen: Rauchen beeinflusst die Pharmakokinetik von Mexiletin (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein Patient mit dem Rauchen beginnt, muss die Mexiletin-Dosis eventuell erhöht werden, und wenn ein Patient mit dem Rauchen aufhört, muss die Dosis eventuell reduziert werden.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 des EPAR Anhang I)**

Als **Pharmakodynamische Wechselwirkungen** sind zu nennen:

Antiarrhythmika, die Torsades de Pointes induzieren (Antiarrhythmika der Klassen Ia, Ic, III): Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Antiarrhythmika, die Torsades de Pointes induzieren (Klasse Ia: Chinidin, Procainamid, Disopyramid, Ajmalin; Klasse Ic: Encainid, Flecainid, Propafenon, Moricizin; Klasse III: Amiodaron, Sotalol, Ibutilid, Dofetilid, Dronedaron, Vernakalant) erhöht das Risiko von potenziell tödlichen Torsades de Pointes. Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Antiarrhythmika, die Torsades de Pointes induzieren, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Andere Antiarrhythmika (Antiarrhythmika der Klassen Ib, II, IV): Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und anderen Klassen von Antiarrhythmika (Klasse Ib: Lidocain, Phenytoin, Tocainid; Klasse II: Propranolol, Esmolol, Timolol, Metoprolol, Atenolol, Carvedilol, Bisoprolol, Nebivolol; Klasse IV: Verapamil, Diltiazem) wird wegen des erhöhten Risikos unerwünschter kardialer Reaktionen – außer in Ausnahmefällen -nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Als **Pharmakokinetische Wechselwirkungen** sind zu nennen:

Wirkung anderer Arzneimittel auf Mexiletin

Mexiletin ist ein Substrat für die Stoffwechselwege unter Beteiligung hepatischer Enzyme. Es wird davon ausgegangen, dass eine Inhibition oder Induktion dieser Enzyme die Mexiletin-Plasmakonzentrationen verändert.

CYP1A2- und CYP2D6-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und einem Leberenzym-Inhibitor (CYP1A2-Inhibitor: Ciprofloxacin, Fluvoxamin, Propafenon; CYP2D6-Inhibitor: Propafenon, Chinidin) erhöht signifikant die Mexiletin-Exposition und damit das Risiko von Nebenwirkungen, das mit Mexiletin assoziiert ist. In einer Einzeldosis-Wechselwirkungsstudie wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Fluvoxamin, einem Inhibitor von CYP1A2, die Clearance von Mexiletin um 38 % verringert. Daher kann ein klinisches und EKG-Monitoring sowie die Anpassung der Mexiletin-Dosis während und nach der Behandlung mit einem CYP1A2- oder CYP2D6-Inhibitor indiziert sein.

CYP1A2- und CYP2D6-Induktoren: Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und einem Leberenzym-Induktor (CYP1A2-Induktor: Omeprazol; CYP2D6-Induktor: Phenytoin, Rifampicin) kann aufgrund einer erhöhten Metabolisierung in der Leber die Clearance und Eliminationsrate von Mexiletin erhöhen, was zu verringerten Plasmakonzentrationen und einer verringerten Halbwertszeit von Mexiletin führt. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Phenytoin aufgrund der erhöhten Clearance zu einem signifikanten Rückgang der Exposition gegenüber Mexiletin ( $p < 0,003$ ), was sich in einer deutlich verringerten Eliminationshalbwertszeit (17,2 bis 8,4 Stunden,  $p < 0,02$ ) niederschlug. Daher sollte die Mexiletin-Dosis, je nach klinischem Ansprechen, während und nach der Behandlung mit dem Enzym-Induktor angepasst werden. Nach der oralen Anwendung von Einzel- (167 mg) und Mehrfach- (83 mg zweimal täglich über 8 Tage) Dosen von Mexiletin

ist die Gesamtclearance von Mexiletin bei Rauchern aufgrund der Induktion von CYP1A2 signifikant erhöht (1,3- bis 1,7-fach), was zu einer entsprechend verringerten Eliminationshalbwertszeit und Arzneimittelexposition führt. Eventuell muss die Mexiletin-Dosis erhöht werden, wenn ein Patient während der Mexiletin-Behandlung mit dem Rauchen beginnt, und verringert werden, wenn ein Patient aufhört zu rauchen.

#### Wirkung von Mexiletin auf andere Arzneimittel

Das Potential von Mexiletin als Verursacher von Arzneimittelwechselwirkungen ist nicht bekannt. Patienten sollten bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Arzneimitteln sorgfältig überwacht werden, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite.

CYP1A2-Substrate: Mexiletin ist ein potenter Inhibitor von CYP1A2. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Arzneimitteln, die von CYP1A2 metabolisiert werden (wie Theophyllin, Koffein, Lidocain oder Tizanidin) mit Erhöhungen der Plasmakonzentrationen des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels einhergehen, was eine Verstärkung oder Verlängerung der therapeutischen Wirksamkeit und/oder von Nebenwirkungen zur Folge haben kann, insbesondere wenn Mexiletin gleichzeitig mit CYP1A2-Substraten mit geringer therapeutischer Breite, z. B. Theophyllin und Tizanidin, angewendet wird.

Die CYP1A2-Substrat-Blutspiegel sollten überwacht werden, insbesondere, wenn die Mexiletin-Dosis geändert wird. Eine entsprechende Anpassung der Dosis des CYP1A2-Substrats sollte in Betracht gezogen werden.

Koffein: In einer klinischen Studie mit 12 Teilnehmern (5 gesunde Teilnehmer und 7 Patienten mit Herzrhythmusstörungen) war die Koffein-Clearance nach Anwendung von Mexiletin um 50 % reduziert. Erhöhte Koffeinkonzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung von Mexiletin können bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen bedenklich sein. Es wird daher empfohlen, die Koffeinzufuhr während der Behandlung mit Mexiletin zu reduzieren.

OCT2-Substrate: Der organische Kationen-Transporter 2 (OCT2) stellt einen wichtigen Weg für die Aufnahme von kationischen Verbindungen in der Niere dar. Wechselwirkungen zwischen Mexiletin und Arzneimitteln, die von OCT2 transportiert werden (wie Metformin und Dofetilid), sind möglich.

Wenn Mexiletin und andere OCT2-Substrate gleichzeitig angewendet werden sollen, sollten die OCT2-Substrat-Blutspiegel überwacht werden, insbesondere, wenn die Mexiletin-Dosis geändert wird. Eine entsprechende Anpassung der Dosis des OCT2-Substrats sollte in Betracht gezogen werden.

Substrate anderer Enzyme und Transporter: Die potenziellen Wechselwirkungen zwischen Mexiletin und Substraten anderer gängiger Enzyme und Transporter sind noch nicht untersucht worden. Derzeit ist die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite wie Digoxin, Lithium, Phenytoin, Theophyllin oder Warfarin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 des EPAR Anhang I)**

Schwangerschaft: Bisher liegen keine bzw. nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Mexiletin bei Schwangeren vor. Die begrenzt vorliegenden klinischen Daten über die Anwendung von Mexiletin bei schwangeren Frauen zeigen, dass Mexiletin die Plazenta passiert und den Fötus erreicht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Mexiletin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit: Mexiletin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Mexiletin Wirkungen auf Neugeborene/Säuglinge hat. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Mexiletin verzichtet werden soll bzw. die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität: Die Wirkungen von Mexiletin auf die Fertilität bei Menschen wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien mit Mexiletin ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 des EPAR Anhang I)**

Mexiletin kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung von Mexiletin können Müdigkeit, Verwirrtheit, verschwommenes Sehen auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

**Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 des EPAR Anhang I)**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, sind Bauchschmerzen (12 %), Schwindel (8 %) und Schlaflosigkeit (12 %).

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, sind Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen und Arrhythmie (atrioventrikulärer Block, Arrhythmie, Kammerflimmern).

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

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 3-16: Zusammenfassung der Nebenwirkungen. Quelle: EPAR - Anhang I. (European Medicine Agency (EMA), 2018)

<b>Kategorie</b>	<b>Häufigkeit, Spezifizierung</b>
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: Doppelsehen, Dysgeusie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig: Schwindel
Herzerkrankungen	Häufig: Tachykardie Gelegentlich: Bradykardie 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

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### Überdosierung (Abschnitt 4.9 des EPAR Anhang I)

Symptome: Todesfälle bei akuten Überdosierungen wurden bei der Einnahme von 4,4 g Mexiletinhydrochlorid berichtet, aber auch ein Überleben nach einer akuten Überdosierung mit etwa 4 g oralem Mexiletinhydrochlorid wurde berichtet.

Zu den Symptomen einer Überdosierung von Mexiletin gehören neurologische Störungen (Parästhesie, Verwirrtheit, Halluzination, Krampfanfälle) und Herzerkrankungen (Sinusbradykardie, Hypotonie, Kollaps und im Extremfall Herzstillstand).

Behandlung einer Überdosierung: Die Behandlung ist hauptsächlich symptomatisch. Die Schwere der Symptome kann eine Beobachtung im Krankenhaus erfordern. Bei Bradykardie mit Hypotonie sollte intravenöses Atropin angewendet werden. Bei Krampfanfällen sollten Benzodiazepine angewendet werden.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Informationen sind, soweit nicht anders benannt, aus dem deutschsprachigen EPAR Anhang IIb von Namuscla<sup>®</sup> entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2018).

- 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.
- Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

- Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) AGEPS, 11-13 rue Lavoisier, 92000 Nanterre, FRANKREICH
- Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) AGEPS, 7, rue du Fer a Moulin, 75005 Paris, FRANKREICH
- Hormosan Pharma GmbH, Hanauer Landstraße 139-143, 60314 Frankfurt am Main, Deutschland
- Lupin Healthcare (UK) Ltd, The Urban Building, second floor, 3-9 Albert Street, SL1 2BE Slough, Berkshire, Vereinigtes Königreich

### **Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte: 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.

### **Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels**

- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Weitere Informationen zum RMP siehe Abschnitt 3.4.4. Informationen zum Risk-Management-Plan des Moduls 3.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für Namuscla® liegt kein Annex IV des EPAR vor. (European Medicine Agency (EMA), 2018)

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Informationen sind, soweit nicht anders benannt, aus dem deutschsprachigen EPAR Anhang IIb von Namuscla® entnommen (European Medicine Agency (EMA), 2018).

Maßnahmen zur Risikominimierung sind:

- Risikomanagement-Plan (RMP): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

- 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-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
- Der Schulungsleitfaden für Ärzte, der stets vor der Verordnung von Namuscla zusammen mit der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gelesen werden sollte, sollte die folgenden wesentlichen Elemente beinhalten:
  - Informationen über das Risiko von kardialen Arrhythmien bei Patienten, die Namuscla anwenden;
  - Hinweise zur Identifizierung (und zum Ausschluss) von Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Arrhythmien aufgrund der Behandlung mit Namuscla;
  - Gegenanzeigen von Namuscla, die die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen können;
  - Vor Behandlungsbeginn sollte der Arzt bei allen Patienten eine detaillierte und sorgfältige kardiale Beurteilung durchführen, um die Herzverträglichkeit von Namuscla zu beurteilen. Eine kardiale Beurteilung wird auch kurz nach Behandlungsbeginn mit Namuscla empfohlen (z. B. innerhalb von 48 Stunden).
  - Während der Behandlung mit Namuscla:
    - Bei Patienten ohne Herzanomalien wird ein regelmäßiges Elektrokardiogramm (EKG)-Monitoring empfohlen (alle 2 Jahre oder gegebenenfalls öfter).

- Bei Patienten mit Herzanomalien und bei Patienten, die zu solchen Anomalien neigen, sollte vor und nach jeder Dosiserhöhung eine detaillierte kardiale Beurteilung (einschließlich EKG) durchgeführt werden. Während der Erhaltungstherapie wird eine detaillierte kardiale Beurteilung, einschließlich EKG, 24- bis 48-Stunden Langzeit-EKG und Echokardiografie mindestens einmal jährlich empfohlen, oder häufiger, wenn dies im Rahmen der routinemäßigen kardialen Beurteilung als notwendig erachtet wird.
- Namuscla muss sofort abgesetzt werden, wenn der Patient Herzanomalien entwickelt, nicht auf Namuscla anspricht oder keinen Nutzen von einer Langzeitbehandlung mit Namuscla hat.
- Die Risiken einer Verringerung der Namuscla-Clearance bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind hervorzuheben und Anleitungen, wie diese Patienten zu behandeln sind, um Leberfunktionsstörungen zu vermeiden, sind zur Verfügung zu stellen. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist eine vorsichtige Auftitration sicherzustellen (die Dosis erst nach mindestens 2 Behandlungswochen erhöhen). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte Namuscla nicht angewendet werden.
- Der Arzt sollte Patienten zu Folgendem beraten:
  - Das Risiko von kardialen Arrhythmien (über Symptome von kardialen Arrhythmien informieren, Patienten darauf hinweisen, sofort einen Arzt oder eine Notfallambulanz aufzusuchen, wenn bei ihnen eines dieser Symptome auftritt);
  - Das Risiko einer verringerten Namuscla-Clearance bei Patienten mit Leberfunktionsstörung (Patienten darauf hinweisen, ihren Arzt zu informieren, wenn sie eine Leberfunktionsstörung haben);
- Meldung von Nebenwirkungen bei Patienten, die Namuscla anwenden.
- Der Patientenpass (Brieftaschenformat), durch den verordnenden Facharzt auszuhändigen und zusammen mit der Packungsbeilage zu lesen, muss die folgenden wichtigsten Informationen enthalten:
  - Patienten sollten den Patientenpass stets bei sich führen und ihn bei allen Arztterminen dem jeweiligen Arzt (z. B. Notarzt) vorzeigen;

- Aufforderung zur Eintragung der Kontaktdaten des Patienten, des behandelnden Arztes und des Zeitpunkts des Behandlungsbeginns mit Namuscla;
- Patienten darüber informieren, dass der Arzt vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung mit Namuscla eine detaillierte und sorgfältige kardiale Beurteilung durchführen sollte;
- Patienten müssen während der Behandlung mit Namuscla den Arzt über alle aktuell angewendeten Arzneimittel informieren, und ihn informieren, bevor sie mit der Anwendung eines neuen Arzneimittels beginnen;
- Informationen über Symptome von kardialen Arrhythmien, die lebensbedrohlich sein können, und wann Patienten ärztliche Hilfe aufsuchen müssen;
- Patienten sollten nicht mehr als 3 Kapseln von Namuscla pro Tag oder eine doppelte Dosis zum Ausgleich einer vergessenen Dosis einnehmen.

### Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen

Die nachfolgenden Informationen sind, soweit nicht anders benannt, aus dem Risk Management Plan zu Numascla<sup>®</sup> entnommen (Lupin Europe GmbH, 2018).

Tabelle 3-17: Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen und Zusammenfassung wichtiger Risiken. Quelle: RMP Namuscla<sup>®</sup> (Lupin Europe GmbH, 2018).

<b>Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen</b>	
Wichtige identifizierte Risiken	1. Schwere Hautreaktionen (SCARs)  2. Risiko für Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit dystropher Myotonie (Off-Label-Verwendung)  3. Toxizitätsrisiko für CYP1A2-Substrate mit engem therapeutischem Fenster wie Theophyllin, Koffein oder Tizanidin.  4. Risiko einer verringerten Clearance von Mexiletin und damit verbundenem Risiko von Nebenwirkungen von Mexiletin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

Wichtige potenzielle Ziele	5. Erhöhte Anfallshäufigkeit bei Patienten mit Epilepsie 6. Off-label Verwendung bei Kindern
Fehlende Informationen	7. Langzeitanwendung bei Erwachsenen Patienten mit myotonen Störungen 8. Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und bei Anwendung während der Schwangerschaft 9. Sicherheit bei älteren Menschen 10. Anwendung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen
<b>Zusammenfassung wichtiger Risiken</b>	
<b>Schwere Hautreaktionen (SCARs)</b>	
Nachweise für die Verbindung des Risikos mit dem Arzneimittel	Mexiletin ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Mexiletin, oder einen der Inhaltsstoffe oder ein Lokalanästhetikum, da schwere Hautreaktionen mit tödlichem Verlauf auftreten können. In der Regel schwerer Hautausschlag mit Fieber, Lymphadenopathie, Hypereosinophilie, Lymphozytose oder Organschäden (vor allem Leber und Nieren).
Risikofaktoren und Risikogruppen	Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Mexiletin oder einen der Inhaltsstoffe oder ein Lokalanästhetikum haben ein hohes Risiko schwere Hautreaktionen zu entwickeln.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> SmPC Abschnitt 4.3 und 4.8 PL Abschnitt 2 und 4 <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine
Zusätzliche pharmakologische Aufmerksamkeit	Registrierung(en)

<b>Risiko für Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit Dystrophischer Myotonie ( off label Nutzung)</b>	
Nachweise für die Verbindung des Risikos mit dem Arzneimittel	Mexiletin ist gemäß der Vaughan-Williams-Klassifizierung ein Antiarrhythmikum der Klasse 1b und kann als solches eine Arrhythmie auslösen oder eine bereits bestehende bzw. bereits diagnostizierte Arrhythmie verstärken.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Bei Patienten mit bestehenden Herzleitungsanomalien sollte Mexiletin mit Vorsicht angewendet werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss von Fall zu Fall hinsichtlich des Nutzens der Myotonie im Vergleich zum Risiko einer Rhythmuskomplikation beurteilt werden. Die gleichzeitige Einnahme von Mexiletin und Antiarrhythmika die Torsades de Points auslösen, ist kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Leberenzym-Inhibitoren (CYP1A2 und CYP2D6) kann die Mexiletin Exposition und damit das Risiko von Nebenwirkungen von Mexiletin signifikant erhöhen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.3;4.4;4.5 und 4.8</p> <p>PL Abschnitt 2 und 4</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pädagogischer Leitfaden für medizinisches Fachpersonal</li> <li>2. Patientenalarmkarte</li> </ol>
Zusätzliche pharmakologische Aufmerksamkeit	Registrierung(en)
<b>Toxizitätsrisiko für CYP 1A2- Substrate mit engem therapeutischem Fenster wie Theophyllin, Koffein oder Tizanidin</b>	
Nachweise für die Verbindung des Risikos mit dem Arzneimittel	Mexiletin ist ein potenter Inhibitor von CYP1A2; Daher kann die gleichzeitige Verabreichung von Mexiletin mit einem durch CYP1A2 metabolisierten Arzneimittel (wie Theophyllin, Koffein oder Tizanidin) mit erhöhten Plasmakonzentrationen des Begleitmedikaments einhergehen, das die therapeutische Wirksamkeit und/oder unerwünschten Ereignisse, insbesondere bei Mexiletin,

		erhöhen oder verlängern kann wird zusammen mit CYP1A2- Substrat mit engem therapeutischen Fenster verabreicht.
Risikofaktoren Risikogruppen	und	Während der Behandlung mit Mexiletin müssen die Patienten evtl. andere Medikamente einnehmen, sie sollten das medizinische Fachpersonal über die laufende Behandlung mit Mexiletin informieren bevor sie mit der Einnahme anderer Medikamente beginnen. Erhöhte Koffeinkonzentrationen, die bei gleichzeitiger Verabreichung von Mexiletin auftreten, können bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen Anlass zur Sorge geben. Es wird daher empfohlen, die Koffeinaufnahme während der Behandlung mit Mexiletin zu reduzieren.
Maßnahmen Risikominimierung	zur	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u>  SmPC Abschnitt 4.5  PL Abschnitt 2  <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u>  Keine
Zusätzliche pharmakologische Aufmerksamkeit		Registrierung(en)
<b>Risiko einer verringerten Clearance von Mexiletin und damit verbundenem Risiko von Nebenwirkungen von Mexiletin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen</b>		
Nachweise für die Verbindung des Risikos mit dem Arzneimittel		Mexiletin wird hauptsächlich über den CYP2D6-Stoffwechsel metabolisiert, obwohl es auch ein Substrat für CYP1A2 ist. Bei schweren Leberfunktionsstörungen, wie Leberzirrhose, wurde die Gesamtabnahme um etwa das Vierfache verringert, was zu einem erheblichen Anstieg des Plasmaspiegels von Mexiletin und dem damit verbundenen Risiko von Nebenwirkungen von Mexiletin führen kann.
Risikofaktoren Risikogruppen	und	Mexiletin sollte bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten wird empfohlen, die Dosis erst nach einer mindestens zweiwöchigen Behandlung zu erhöhen.

	Mexiletin darf nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> SmPC Abschnitt 4.2. und 4. PL Abschnitt 2 <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> 1. Pädagogischer Leitfaden für medizinisches Fachpersonal
Zusätzliche pharmakologische Aufmerksamkeit	Registrierung(en)
<b>Erhöhte Häufigkeit von Anfallsereignissen bei Patienten mit Epilepsie</b>	
Nachweise für die Verbindung des Risikos mit dem Arzneimittel	Gemeinsame Elemente der Pathogenese bilden die Grundlage für die Annahme, dass Antiarrhythmika (AADs) Anfallserscheinungen beeinflussen und mit Antiepileptika (AEDS) interagieren können.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Die Erfahrungen mit Mexiletin bei Patienten mit Epilepsie sind begrenzt. Bei Patienten mit Epilepsie sollte Mexiletin mit Vorsicht angewendet werden
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> SmPC Abschnitt 4.4. und 4.8. PL Abschnitt 2 <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine
Zusätzliche pharmakologische Aufmerksamkeit	Registrierung(en)
<b>Off -label Verwendung bei Kindern</b>	

Nachweise für die Verbindung des Risikos mit dem Arzneimittel	Nicht-dystrophische myotonische Störungen sind angeboren und können in jedem Alter auftreten, einschließlich Säuglingsalter, Kindheit und Jugendalter. Daher kann die Möglichkeit der Off-Label-Verwendung in der pädiatrischen Bevölkerung nicht ausgeschlossen werden.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Kinder, die zu einem frühen Zeitpunkt mit myotonischen Symptomen konfrontiert sind, können einem Risiko für die Off-Label-Verwendung ausgesetzt sein, da pädiatrische Kliniker Mexiletin in der pädiatrischen Bevölkerung (Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 18 Jahren) anwenden möchten.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> SmPC Abschnitt 4.2. PL Abschnitt 2 <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine
Zusätzliche pharmakologische Aufmerksamkeit	Keine
<b>Langzeitanwendung bei Patienten mit myotonischen Störungen</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine
Zusätzliche pharmakologische Aufmerksamkeit	Registrierung(en)
<b>Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und bei Anwendung während der Schwangerschaft</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> SmPC Abschnitt 4.6

	PL Abschnitt 2  <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u>  Keine
Zusätzliche pharmakologische Aufmerksamkeit	Registrierung(en)
<b>Sicherheit bei älteren Menschen</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u>  SmPC Abschnitt 4.2  <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u>  Keine
Zusätzliche pharmakologische Aufmerksamkeit	Registrierung(en)
<b>Anwendung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u>  Abschnitt 4.2 <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u>  Keine
Zusätzliche pharmakologische Aufmerksamkeit	Registrierung(en)

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere*

*bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen wurden der EPAR Anhang I-III (European Medicine Agency (EMA), 2018) sowie dem RMP Namuscla® (Lupin Europe GmbH, 2018) entnommen.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2018. *Namuscla (Mexiletin): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2018)* [Online]. [Accessed NOCH NICHT VERÖFFENTLICHT - VORABVERSION].
2. LUPIN EUROPE GMBH 2018. EU Risk Management Plan for Namuscla® (Mexiletine).